

PENGARUH MODIFIKASI KRISTAL KALSIMUM ATORVASTATIN TERHADAP LAJU DISOLUSI

Gozali, D., Putra, A.F.C. dan Sopyan, I.
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Sumedang
E-mail: dolihg@yahoo.com

ABSTRAK

Kalsium atorvastatin merupakan salah satu obat anti-kolesterol yang memiliki bentuk kristal yang banyak dan kelarutan yang kurang baik, dengan bioavailabilitas yang hanya mendekati 14%. Penelitian mengenai pengaruh perubahan bentuk kristal kalsium atorvastatin terhadap profil disolusi bertujuan untuk mengetahui terbentuk atau tidaknya kristal kalsium atorvastatin bentuk lain setelah proses modifikasi dan perbandingan profil disolusi berdasarkan hasil uji disolusi terbanding. Metode penelitian meliputi modifikasi kristal mengacu kepada jurnal *European Patent* dengan modifikasi pada suhu pemanasan dan pendinginan, karakterisasi produk kristal yang terbentuk dengan menggunakan difraksi sinar x dan spektrofotometer infra merah, juga uji disolusi terbanding. Metode modifikasi kristal menghasilkan kristal baru bentuk V. Hasil modifikasi kristal kalsium atorvastatin menunjukkan kristal A adalah kalsium atorvastatin tanpa modifikasi, kristal B dan C adalah kalsium atorvastatin modifikasi dengan pelarut etanol dan metanol. Hasil uji disolusi terbanding diperoleh bahwa kristal B dan C melarut 16% dan 6,3% lebih banyak dari kristal A pada 45 menit pada dapar fosfat pH 6,8, kristal B dan C melarut 14,55% dan 23,65% lebih banyak dari kristal A pada 45 menit pada dapar asetat pH 4,5 kristal B dan C melarut 4,97% dan 7,545% lebih banyak dari kristal A pada 45 menit pada dapar asam klorida pH 1,2.

Kata Kunci: Kalsium atorvastatin, difraksi sinar-x, disolusi, kristal, polimorfisme.

ABSTRACT

Atorvastatin calcium is one of the anti-cholesterol drug that has a lot of crystal forms and poor solubility, and bioavailability just close to 14%. The objectives of this study is to determine whether or not the new crystalline formed after the modification process and to know the comparative dissolution profile based on the results of comparative dissolution testing. The research method involves modification of the crystal, the characterization of the crystalline product formed by using X-ray diffraction, infra red spectrophotometer, and comparative dissolution. Methods of crystal modification produced a new crystalline form of form V. The modification result got the crystal A is atorvastatin calcium without modification, crystals B and C are modified atorvastatin calcium with ethanol and methanol as solvent. The results of dissolution test showed that the crystalline of atorvastatin calcium crystals B and C dissolved 16% and 6.3% more than crystal A in 45 min at pH 6.8 phosphate buffer, crystals B and C dissolved 14.55% and 23.65% more than the crystals in 45 minutes in acetate buffer pH 4.5 crystals B and C dissolve 4.97% and 7.545% more than the crystal A in 45 min at pH 1.2 hydrochloric acid buffer.

Key words: Atorvastatin calcium, crystals, dissolution, polymorphism, x-ray diffraction.

PENDAHULUAN

Bentuk sediaan mengandung berbagai macam komponen yang dapat mengalami interaksi di antara berbagai macam komponen atau eksipien yang memungkinkan terjadinya perubahan fisika dan kimia dari konstituen tertentu. Bentuk interaksi ini dapat menyebabkan kesulitan dalam proses pembuatan dan menurunkan kualitas bentuk sediaan akhir. Di sisi lain, interaksi tersebut juga dapat memberi efek positif dalam sifat fisikokimia dan kinerja dari bahan aktif (Erizal, 2010).

Bentuk sediaan padat dapat digolongkan dalam dua golongan, yaitu padatan kristalin yang partikel penyusunnya tersusun teratur, dan padatan amorf yang partikel penyusunnya tidak memiliki keteraturan yang sempurna (Takeuchi, 2008). Banyak zat yang terdapat pada lebih dari satu bentuk kristal dengan susunan kisi ruang yang berbeda. Sifat ini dikenal sebagai polimorfisme. Zat yang polimorf umumnya memiliki perbedaan titik leleh, pola difraksi sinar x, dan kelarutan, meskipun mereka secara kimiawi identik (Pointcross Inc., 2009).

Polimorfisme sekarang telah dipercaya menjadi karakteristik terhadap semua zat, hal ini dikarenakan terdapat fakta bahwa transisi polimorfik berada di atas titik leleh dari suatu zat atau pada daerah dimana tidak tercapai faktor kesetimbangan eksternal atau kondisi lain yang menyebabkan suatu keadaan transisi (Blake *et al.*, 1999). Walaupun Bentuk kristal telah dan sedang menjadi subjek pemeriksaan yang kuat, polimorfisme sebagai fenomena masih menghadirkan tantangan ilmiah yang penting. Sifat polimorfisme sulit untuk diprediksi apakah molekul yang diberikan akan mengkristal dalam satu atau banyak bentuk kristal, apakah ia akan membentuk solvat dengan stoikiometri yang berbeda atau akan tetap berikatan dengan molekul yang lain dan membentuk ko-kristal yang stabil (Braga *et al.*, 2009).

Modifikasi polimorfisme juga berperan terhadap kecepatan pelepasan zat aktif sehingga laju disolusi yang didapat menjadi tidak konstan dan dapat berubah tergantung dari dominasi bentuk dan distribusi saja mengubah aktivitas farmasetiknya (Nongnuj 2004). Oleh karena itu ukuran kristal senyawa aktif dapat berubah menjadi polimorf yang berbeda, setelah mengalami proses teknologi farmasi seperti rekristalisasi, penggilingan, pengeringan beku, pengeringan semburan dan dispersi padat, yang tentu, industri farmasi memerlukan strategi untuk mengkarakterisasi polimorfik dan menghasilkan senyawa aktif dengan mutu yang konsisten.

Kalsium atorvastatin merupakan salah satu obat anti-kolesterol yang memiliki bentuk kristal yang

banyak dan dengan kelarutan yang kurang baik, dengan bioavailabilitas yang hanya mendekati 14%. Penemuan saat ini mengatakan bahwa bentuk kristal atorvastatin kalsium memiliki polimorfisme bentuk hidrat dan anhidrat (Ayalon, 2005). Hingga saat ini telah dilaporkan terdapat 56 bentuk polimorfisme atorvastatin dengan 10 bentuk polimorf yang dipatenkan (An and Sohn, 2009).

Perbedaan bentuk polimorfisme tersebut berakibat pada perbedaan kelarutan kristal dalam larutan air atau lambung pasien (Ayalon, 2005). Sehingga menyebabkan perbedaan profil disolusi dan perbedaan bioekivalensi. Karena adanya perbedaan polimorfisme tersebut maka perlu diadakan penelitian terhadap perbandingan berbagai bentuk kristal polimorfisme dari kristal kalsium atorvastatin.

BAHAN DAN METODE

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah difraktometer sinar x serbuk (PANalytical); termometer; spatula; batang pengaduk; timbangan analitis (mettler toledo); alat disolusi tipe II (Sotax); spektrofotometer UV (Analytic Jena); *stopwatch*; mortir dan stamper; alat pengaduk; oven; lemari pendingin; kertas saring; kertas perkamen; corong; dan alat-alat gelas yang biasa digunakan pada Laboratorium Sediaan Solida dan Laboratorium Kimia Analisis Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari kalsium atorvastatin (*DSM Anti-Infectives India*), *aquades*, metanol (Brataco), etanol (Brataco), natrium hidoksida (Merck), kalium dihidrogen fosfat (Merck), natrium asetat (Merck), asam asetat glasial (Merck), asam klorida (Merck), dan kalium klorida (Merck).

Pemeriksaan Bahan Baku: Pemeriksaan dilakukan untuk mengidentifikasi kristal kalsium atorvastatin. Prosedur pemeriksaan sesuai dengan Farmakope Indonesia edisi IV dan literatur lainnya atau dengan melampirkan sertifikat analisis zat tersebut. Pemeriksaan meliputi: pemerian, kelarutan, dan identifikasi secara organoleptis dan kimia kualitatif.

Modifikasi Kristal Kalsium Atorvastatin: Modifikasi kristal kalsium atorvastatin dilakukan berdasarkan *European Patent Application* yang dipublikasikan pada tahun 2005 dengan modifikasi pada suhu pengeringan dan suhu pemanasan. Pada penelitian ini, modifikasi zat kalsium atorvastatin dibuat dengan dua metode seperti berikut (Ayalon, 2005); untuk modifikasi kristal kalsium atorvastatin dengan pelarut etanol dilakukan dengan memanaskan larutan etanol hingga 50°C. Kristal kalsium atorvastatin dimasukkan dan dilarutkan. Ditambahkan *aquades* sebanyak 10 mL ke dalam larutan etanol. Endapan yang terbentuk disaring dengan kertas saring. Endapan dikeringkan dengan oven pada suhu 40°C selama 24 jam, terbentuk kristal kalsium atorvastatin hasil modifikasi (kristal B). Sementara untuk modifikasi dengan pelarut metanol yaitu dilakukan dengan melarutkan 1 g kalsium atorvastatin dengan 40 mL metanol. Larutan metanol kemudian ditempatkan pada alat pengaduk yang telah ditambahkan 150 mL air pada suhu 45°C. Hasil adukan yang didapatkan kemudian

didinginkan pada suhu 0°C. Hasil adukan disaring dan dikeringkan pada suhu 40°C selama 48 jam, terbentuk kristal kalsium atorvastatin hasil modifikasi (kristal C).

Karakterisasi Kristal Kalsium Atorvastatin dengan Menggunakan Difraksi Sinar X: Karakterisasi dilakukan dengan menggunakan instrumen difraksi sinar x. Sampel digerus terlebih dahulu untuk memperluas permukaan sehingga pengukuran terhadap kisi-kisi kristal dapat lebih optimal, setelah itu sampel diambil sebanyak kurang lebih 1 g, kemudian dimasukkan ke dalam tempat sampel dan dimampatkan hingga terbentuk lapisan serbuk kristal yang mampat yang menempel pada tempat sampel. Selanjutnya tempat sampel dimasukkan ke dalam instrumen difraksi sinar x dan kemudian instrumen dijalankan sehingga didapatkan data difraktogram dari masing-masing kristal.

Karakterisasi Kristal Kalsium Atorvastatin dengan Menggunakan Spektrofotometer Infra Merah: Analisis kristal juga dilakukan dengan menggunakan spektroskopi inframerah. Untuk spektroskopi inframerah, 1 mg sampel dicampur dengan 200 mg KBr, dan kemudian dibuat pelet. Pengukuran menggunakan spektroskopi inframerah, dan dilakukan dengan jangkauan bilangan gelombang 4000-400 cm⁻¹. Untuk menghilangkan absorpsi latar belakang, pelet KBr selalu disertakan pada setiap pengukuran.

Pencarian λ Maksimum Kristal Kalsium Atorvastatin: Dilakukan dengan menimbang 20 mg kalsium atorvastatin dan dilarutkan dalam 100 mL dapar fosfat dalam labu ukur. Kemudian diukur absorbansinya pada alat spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm dan dilihat panjang gelombang pada serapan maksimumnya.

Pembuatan Kurva Kalibrasi Kalsium Atorvastatin: Ditimbang seksama kalsium atorvastatin sebanyak 20 mg dan dilarutkan dengan dapar fosfat pH 6,8 dalam labu ukur 100 mL. Dari larutan ini dibuat pengenceran dari berbagai konsentrasi yaitu 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 15 ppm, dan 20 ppm, lalu masing-masing larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimum. Data yang diperoleh dibuat kurva kalibrasinya dan persamaan garisnya. Hal ini dilakukan pula pada kristal kalsium atorvastatin hasil modifikasi dengan pengenceran pada konsentrasi 10 ppm, 12 ppm, 15 ppm, 20 ppm, dan 25 ppm.

Pembuatan Dapar Fosfat pH 6,8: Kalium dihidrogen fosfat ditimbang dengan seksama sebanyak 68 gram, kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang telah dikalibrasi sebanyak 2,5 L dan dilarutkan dalam air bebas karbondioksida hingga tanda batas. Diperoleh larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M. Natrium hidoksida ditimbang dengan seksama lebih kurang 9,69 g, kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang telah dikalibrasi pada 1,2 L. Ditambahkan air bebas karbondioksida hingga tanda batas dan dikocok hingga homogeny. Diperoleh larutan natrium hidoksida 0,2 M. Larutan kalium dihidrogen fosfat 0,2 M sebanyak 2,5 L dimasukkan dalam wadah dan dicampurkan dengan larutan natrium hidoksida 0,2 M sebanyak 1,12 L dan ditambahkan dengan air bebas karbondioksida hingga mencapai 10 L. Diukur pH nya dan ditambahkan larutan NaOH hingga diperoleh pH 6,8. Diperoleh larutan dapar fosfat pH 6,8.

Pembuatan Dapar Asetat pH 4,5: Natrium asetat ditimbang dengan seksama sebanyak 23,92 g,. Asam asetat glasial diambil sebanyak 14,4 mL dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 120 mL, diperoleh larutan asam asetat 2 N. Asam asetat 2 N sebanyak 112 mL dicampurkan dengan natrium asetat, kemudian ditambahkan air bebas karbondioksida hingga 8 L dan diukur pH larutan dan ditambahkan asam asetat 2 N hingga mencapai pH 4,5. Diperoleh larutan dapar asetat pH 4,5.

Pembuatan Dapar Asam Klorida pH 1,2: Kalium klorida ditimbang dengan seksama sebanyak 29,8 g, kemudian dilarutkan dalam air bebas karbondioksida sebanyak 2 L. Diperoleh larutan kalium klorida 0,2 N. Asam klorida pekat diambil sebanyak 56,478 mL dan diencerkan dengan air bebas karbondioksida hingga 3,4 L. Diperoleh larutan asam klorida 0,2 N. Larutan kalium klorida 0,2 N sebanyak 2 L dicampurkan dengan larutan asam klorida 0,2 N sebanyak 3,4 L dan ditambahkan air bebas karbondioksida hingga mencapai 8 L. Diukur pH larutan dan ditambahkan asam klorida 0,2 N hingga mencapai pH 1,2. Diperoleh larutan asam klorida pH 1,2.

Uji Disolusi Terbanding Kristal Kalsium Atorvastatin: Ke dalam bejana disolusi dimasukkan medium disolusi sebanyak 900 mL kemudian dipanaskan hingga suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Kristal atorvastatin dimasukkan ke dalam bejana disolusi kemudian diputar dengan kecepatan 50 rpm. Sampel diambil sebanyak 5 mL pada selang waktu 5, 10, 15, 30, dan 45 menit. Setiap sampel yang diambil lalu digantikan dengan medium disolusi sebanyak 5 mL. Sampel yang diambil diukur absorbansinya dan ditentukan kadarnya, hal ini dilakukan pada tiga media yang berbeda (FDA, 2004).

Penetapan Kadar: Penetapan kadar kristal atorvastatin yang terlarut dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang maksimum yang didapat.

Analisis Data: Analisis data dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan signifikan pada sampel secara statistik. Analisis data ini dilakukan terhadap data uji disolusi dari masing-masing kristal menggunakan rancangan blok acak lengkap dan uji lanjut menggunakan metode *Newman-Keuls*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kalsium atorvastatin dimodifikasi dengan cara dilarutkan pada pelarutnya pada suhu 45°C pada pelarut metanol dan 50°C pada pelarut etanol, dalam hal ini pelarut yang digunakan adalah metanol dan etanol dikarenakan metanol dan etanol merupakan pelarut yang tertera pada monografinya. Setelah dilarutkan, kalsium atorvastatin ditambahkan sejumlah air yang menyebabkan terjadinya penjumlahan larutan, dimana kalsium atorvastatin sangat sukar larut dalam air, sehingga terbentuk endapan kalsium atorvastatin kembali. Setelah terbentuk cukup endapan kalsium atorvastatin, larutan didinginkan, kemudian endapan tersebut diisolasi dengan cara penyaringan dan kemudian dipanaskan dalam oven pada suhu 40°C

selama 48 jam untuk kalsium atorvastatin yang dilarutkan dalam pelarut metanol dan 24 jam untuk kalsium atorvastatin yang dilarutkan dalam pelarut etanol. Hasil kristal yang dihasilkan adalah sebagai berikut;

Tabel 1. Hasil Kristal Modifikasi Kalsium Atorvastatin Menggunakan Pelarut Etanol (Kristal B)

No.	Massa Awal (g)	Massa Akhir (g)	% Rendemen (%)
1.	1,0048	0,9094	90,5
2.	1,0029	0,8040	78,1

Tabel 2. Hasil Kristal Modifikasi Kalsium Atorvastatin Menggunakan Pelarut Metanol (Kristal C)

No.	Massa Awal (g)	Massa Akhir (g)	% Rendemen (%)
1.	1,0053	0,76799	76,4
2.	1,0029	0,7657	76,35

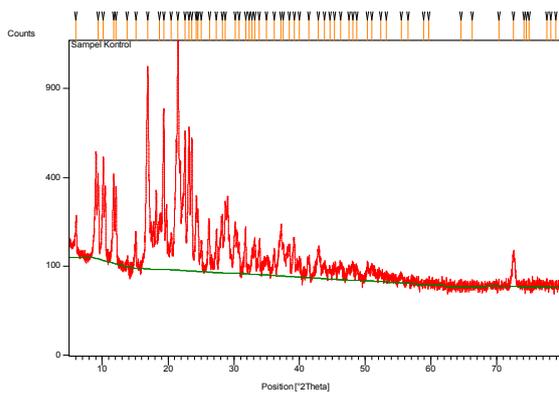
Dari hasil di atas didapatkan rendemen dari kalsium atorvastatin setelah dilakukan proses rekristalisasi. Terlihat bahwa hasil rendemen dari rekristalisasi kalsium atorvastatin dengan pelarut etanol menghasilkan rendemen yang lebih banyak dari pada rekristalisasi dengan menggunakan pelarut metanol. Hal ini dapat disebabkan karena larutan metanol tidak sejenak dengan larutan etanol karena kelarutan kalsium atorvastatin dalam metanol lebih besar dibandingkan dengan kelarutan kalsium atorvastatin dalam etanol, sehingga terdapat kalsium atorvastatin yang terlarut dan terbuang pada larutan dan tidak terkristal kembali, sehingga didapatkan bobot kristal yang lebih sedikit.

Dari hasil yang diperoleh didapatkan bahwa bentuk kalsium atorvastatin hasil modifikasi terlihat lebih padat dan kasar, hal ini dikarenakan kalsium atorvastatin tanpa modifikasi adalah kalsium atorvastatin yang memilikiserbuk yang lebih halus dan ukuran partikel yang lebih kecil, sedangkan kalsium atorvastatin yang telah dimodifikasi memiliki ukuran partikel yang lebih besar.

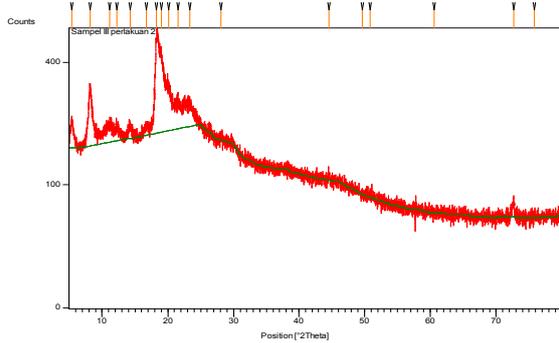
Hasil Karakterisasi dengan Difraksi Sinar X.

Setelah dimodifikasi, kalsium atorvastatin dikarakterisasi untuk melihat apakah terdapat perbedaan bentuk kristal setelah proses modifikasi. Karakterisasi dilakukan dengan menggunakan instrumen difraksi sinar-x. Data difraktogram tersebut adalah sebagai berikut.

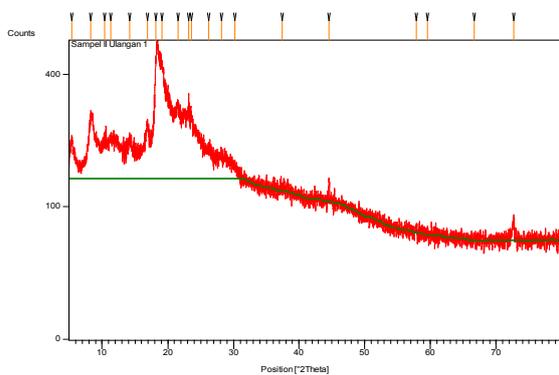
Karakterisasi terhadap bentuk kristal dilakukan pada masing-masing kristal dan pada tiap pengulangan untuk mengetahui keterulangan dari metode modifikasi kristal. Pada hasil di atas, terdapat perbedaan difraktogram yang signifikan terhadap kristal kalsium atorvastatin tanpa modifikasi dan kristal kalsium atorvastatin yang telah dimodifikasi, sehingga dapat disimpulkan bahwa modifikasi kristal dengan cara rekristalisasi tersebut dapat menghasilkan kristal atorvastatin dengan bentuk kristal yang berbeda. Tiap perlakuan diulang sebanyak dua kali dan didapatkan hasil difraktogram yang serupa sehingga dapat disimpulkan metode modifikasi tersebut



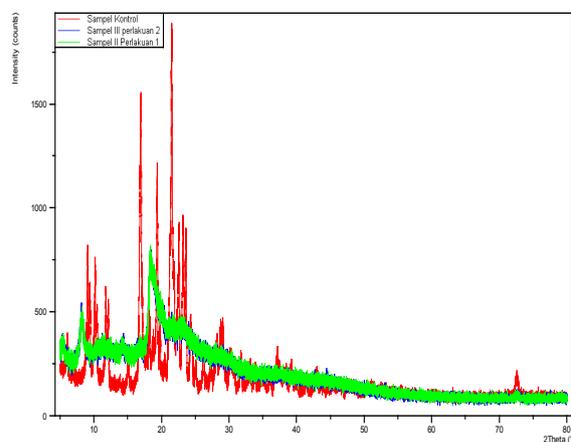
Gambar 1. Difraktogram kalsium atorvastatin DSM Anti-infectives India (Kristal A)



Gambar 2. Difraktogram kalsium atorvastatin setelah modifikasi dengan pelarut etanol (Kristal B)



Gambar 3. Difraktogram kalsium atorvastatin setelah modifikasi dengan pelarut metanol (Kristal C)



Gambar 4. Perbandingan difraktogram kristal A, B, dan C

memiliki keterulangan yang baik sehingga metode tersebut dapat diulang dan mendapatkan hasil yang sama.

Dari data difraktogram yang didapat pada masing-masing kristal, maka data dibandingkan berdasarkan intensitas dan intensitas relatif puncak pada masing-masing kristal

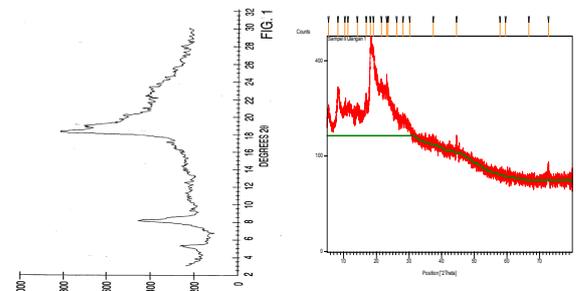
Tabel 3. Intensitas dan Intensitas Relatif Pada Kristal A, B, dan C

Perbedaan	Kristal A	Kristal B	Kristal C
Intensitas	Tertinggi=1161 (pada 2θ = 21.5106)	Tertinggi = 257,89 (pada 2θθ = 18,3178)	Tertinggi= 299,72 (pada 2θ = 18,1986)

Dari tabel 3 dapat dilihat perbedaan yang signifikan antara kristal A dan kristal B dan C. Kristal A menunjukkan karakteristik yang berbeda terhadap kristal B dan C yang menjelaskan bahwa modifikasi kristal tersebut dapat menghasilkan kristal yang berbeda sehingga kristal A dapat dibandingkan terhadap kristal B dan C pada uji disolusi yang akan dilakukan.

Kristal kalsium atorvastatin yang telah dimodifikasi merupakan kristal bentuk 5 dari kalsium atorvastatin, hal ini mengacu kepada kesamaan difraktogram kristal bentuk 5 dari kalsium atorvastatin dan kristal kalsium atorvastatin hasil modifikasi.

Pada kedua difraktogram tersebut menunjukkan adanya dua puncak pada daerah di sekitar 8,3 dan 5,3 derajat 2θ. Juga adanya pucak yang lebar pada daerah antara 18-23 derajat 2θ. Ini membuktikan bahwa bentuk dari kedua kristal tersebut adalah sama.



Gambar 5. Kalsium atorvastatin bentuk lima (kiri) (Ayalon, 2005) dan kalsium atorvastatin hasil modifikasi (kanan)

Hasil Karakterisasi Menggunakan Spektrofotometer Infra Merah

Hasil spektroskopi infra merah dari kalsium atorvastatin adalah sebagai berikut

Spektrum infra merah dari zat kalsium atorvastatin menunjukkan karakteristik puncak pada 2966,15 cm⁻¹ (CH-stretching), 1313,56 cm⁻¹ (C-N-stretching), 3059 cm⁻¹ (C-HO stretching gugus alkohol), 1564 cm⁻¹ (C=O stretching gugus amida) 3403 cm⁻¹ (N-H stretching), 1656 cm⁻¹ (C=C bending) 751 cm⁻¹ dan 695,08 cm⁻¹ (C-F stretching), 1104 cm⁻¹ (O-H bending) (Narasaiah et al., 2011). Pada masing-masing kristal tidak terdapat perbedaan yang berarti dari spektrum infra merah tersebut, menandakan tidak adanya penambahan gugus fungsi dari struktur kristal kalsium atorvastatin tersebut.

tersebut, dan pada uji lanjut didapat bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada laju disolusi antara kristal A dengan kristal B dan C, akan tetapi antara kristal B dan C tidak terdapat perbedaan laju disolusi yang signifikan.

SIMPULAN

Metode modifikasi kristal kalsium atorvastatin berdasarkan jurnal European Patent yang diterbitkan pada tahun 2005 dengan modifikasi suhu pemanasan dapat menghasilkan kristal kalsium atorvastatin yang berbeda dari kristal yang terdahulu. Kristal yang dihasilkan adalah kristal kalsium atorvastatin bentuk V berdasarkan perbandingan difraktogram yang dihasilkan; Hasil uji disolusi kristal kalsium atorvastatin menunjukkan kristal hasil modifikasi memiliki laju disolusi yang lebih baik pada dapar asetat pH 4,5 dan dapar asam klorida pH 1,2 dan memiliki perbedaan laju disolusi yang tidak signifikan pada dapar fosfat pH 6,8.

DAFTAR PUSTAKA

- An, S. & Sohn, Y. 2009. Crystal Forms of Atorvastatin. *Arch Pharm Res* Vol 32, No 6, P. 933-936.
- Ayalon, A. 2005. Polymorphic Form of Atorvastatin Calcium. *European Patent Application*. Patent No. EP 1 535 613 A 2.
- Blake, A.J, Champness, N.R., Hubberstey, P., Li, W.S., Withersby, MA. & Schroder, M. 1999 *Coord Chem Rev* 183:117-138.
- Braga, D. & Bernstein, J. 2007. In: Dario B, Grepioni F (eds) *Crystal polymorphism: challenges at crossroads of science and technology*. Wiley, Weinheim, p 293-314.
- Erizal, Z., Sumirtapura, Y., Soewandhi, S., Halim, A., Uekusa, H., & Fujii, K. 2010. Cocrystalline Phase Transformation of Binary Mixture of Trimethoprim and Sulfamethoxazole by Slurry Technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 3. P.26.
- FDA, 2004. Dissolution Methods. Available online at: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults_Dissolutions.cfm [February 12, 2012].
- Narasaiah, L., Bhaskar, J., Bhaskar, V., & Venkateswarlu, G. 2011. Enhancement of Dissolution Rate of Atorvastatin Calcium Using Solid Dispersions by Dropping Method. *International Journal of PharmTech Research*. 3, No.2, p 652-659.
- Nongnuj, M. 2004. Structure Determination of Diclofenac in A Diclofenac-Containing Chitosan Matrix Using Conventional X-ray Powder Diffraction Data. *J. Appl. Cryst.* 37, P. 284-288.
- Pointcross, Inc. 2009. Crystal Properties and Polymorphism. Available online at: <http://www1.pointcross.com/source/ddg/steps/preclinical/preformulation/Crystal/index.html> [December 10, 2011].
- Takeuchi, Y. 2008. Padatan Kristalin dan Amorf. Tersedia di: http://www.chem-is-try.org/materi_kimia/kimia_dasar/padatan1/padatan-kristalin-dan-amorf/ [22 Juni 2012].