

Pembuatan dan Karakterisasi Ko-kristal Flukonazol-Resorsinol

(Preparation and Characterization of Fluconazole- Resorcinol Co-crystal)

FIKRI ALATAS^{1*}, HESTIARY RATIH¹, TITTA HARTYANA SUTARNA¹, YOGA WINDU
WARDHANA², DINI TERESLINA¹, & SUNDANI NURONO SOEWANDHI³

¹Kelompok Keahlian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani,
Jl. Terusan Jenderal Sudirman, Cimahi, Indonesia, 40521.

²Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Jatinangor, Sumedang, Indonesia.

³Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha 10, Bandung, Indonesia.

Diterima 14 Oktober 2019, Disetujui 25 September 2020

Abstrak: Flukonazol (FLU), suatu anti jamur oral yang banyak digunakan pada pengobatan vaginitis dan kandidiasis diketahui memiliki bioavailabilitas kecil karena kelarutannya rendah. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuat dan mengkarakterisasi ko-kristal flukonazol-resorsinol (FLU-RES). Penyiapan ko-kristal dilakukan menggerus bersamaan campuran ekuimolar FLU-RES yang ditetaskan sedikit etanol. Metode difraksi sinar-X serbuk, *differential scanning calorimetry* (DSC), dan mikroskop polarisasi dilakukan untuk mengkarakterisasi pembentukan ko-kristal FLU-RES. Pengujian sifat fisikokimia meliputi uji kelarutan di dalam air dan uji disolusi dalam larutan dapar pH 1,2; 4,5 dan 6,8. Difraktogram sinar-X serbuk hasil penggilingan FLU-RES menunjukkan keberadaan puncak-puncak baru dan hilangnya puncak-puncak utama FLU dan RES. Karakterisasi dengan DSC dan mikroskop polarisasi juga menunjukkan adanya pembentukan ko-kristal antara FLU-RES. Kelarutan ko-kristal FLU-RES dalam air dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan FLU murni, sementara laju disolusinya 1,67-1,72 kali lebih cepat daripada FLU murni.

Kata kunci: flukonazol, resorsinol, kelarutan, ko-kristal, difraksi sinar-X serbuk.

Abstract: Fluconazole (FLU), an oral antifungal widely used in the treatment of vaginitis and candidiasis, is known to have low bioavailability due to its low solubility. The purpose of this study was to prepare and characterize co-crystal fluconazole-resorsinol (FLU-RES). The preparation of co-crystal was performed by grinding together the equimolar mixture of FLU-RES which is dripped with a few ethanol. Powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry (DSC), and polarized microscopy methods were performed to characterize the formation of FLU-RES co-crystal. Relevant physicochemical properties include solubility tests in water and dissolution tests in pH 1.2; 4.5 and 6.8 buffer solution. The powder X-ray diffractogram of FLU-RES milled result showed the presence of new peaks and loss of the main peaks of FLU and RES. The characterization of grinding result by DSC and polarized microscopy methods also showed the co-crystal formation between FLU and RES. The solubility of FLU-RES co-crystal in water is solubility two folds more than pure FLU, while its dissolution rate is 1.67-1.72 times faster than pure FLU.

Keywords: fluconazole, resorcinol, solubility, co-crystal, powder X-ray diffraction.

*Penulis korespondensi

Email: fikri.alatas@lecture.unjani.ac.id

PENDAHULUAN

FLUKONAZOL (FLU) adalah anti jamur derivat triazol yang mempengaruhi aktivitas sitokrom P450, menurunkan aktivitas enzim jamur yang diperlukan untuk demethylation dari 14-alpha-metil sterol ke ergosterol. Obat ini digunakan untuk vaginitis dan kandidiasis mukosa. Kelarutan FLU dalam air yang sangat rendah, sehingga dapat menurunkan ketersediaan hayatinya.

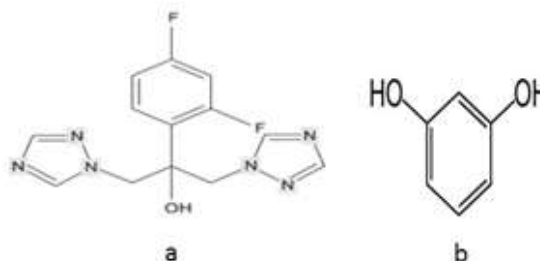
Ko-kristal dapat menjadi alternatif padatan baru untuk memperbaiki sifat-sifat fisikokimia obat yang kurang menguntungkan, seperti kelarutan, sifat mekanis, higroskopisitas, dan stabilitas⁽¹⁾. Ko-kristal merupakan penggabungan dua atau lebih molekul obat dengan eksipien atau obat dengan obat lainnya dalam perbandingan stoikiometrik dalam suatu kisi kristal yang dihubungkan dengan ikatan non-kovalen, seperti ikatan hidrogen⁽²⁾.

Kelarutan bahan aktif farmasi (BAF) yang buruk yang berdampak terhadap laju disolusi dan ketersediaan hayatinya dapat diperbaiki melalui pembentukan ko-kristal^(3,4). Ko-kristal tidak hanya dapat dibuat untuk obat-obat yang bersifat asam atau basa lemah, tetapi dapat juga untuk obat-obat yang tidak terionisasi^(2,5). Keberadaan dua cincin triazol yang banyak mengandung akseptor ikatan hidrogen pada atom N seperti pada FLU seperti ditampilkan pada Gambar 1a, membuat obat ini memiliki peluang besar untuk membentuk ko-kristal bila berinteraksi dengan golongan asam-asam karboksilat. FLU diketahui mampu membentuk ko-kristal dengan asam salisilat⁽⁶⁾. FLU juga dapat membentuk ko-kristal dengan asam-asam dikarboksilat, seperti asam maleat, asam fumarat, dan asam glutarat⁽⁷⁾, asam malat, asam adipat, asam dipikolinat⁽⁸⁾.

Selain golongan asam-asam karboksilat golongan polifenol juga sering digunakan sebagai bahan pembentuk ko-kristal atau *co-crystal former* (CCF), karena memiliki banyak gugus hidroksi. Resorsinol (RES) seperti ditampilkan pada Gambar 1b sering digunakan sebagai CCF, karena memiliki dua gugus hidroksi aromatik. Gugus hidroksi dapat bertindak sebagai donor ikatan hidrogen pada pembentukan ko-kristal. RES merupakan CCF yang aman untuk dikonsumsi manusia dan termasuk dalam daftar 'Everything Added to Food in the United States' (EAFUS) yang diterbitkan oleh FDA yang merupakan daftar bahan tambahan makanan yang digunakan di Amerika Serikat dan tersedia dalam jaringan internet.

RES banyak digunakan sebagai CCF pada pembentukan ko-kristal, antara lain dengan curcumin⁽⁹⁾, asam nalidiksate⁽¹⁰⁾, dan artemisinin⁽¹¹⁾. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkarakterisasi

pembentukan ko-kristal antara flukonazol-resorsinol dan mengetahui pengaruhnya terhadap kelarutan dan laju disolusi flukonazol.



Gambar 1. Struktur kimia (a) flukonazol dan (b) resorsinol.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Bahan aktif flukonazol yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari Chemo, Switzerland, sementara resorsinol dibeli dari Sigma-Aldrich. Pelarut dan reagen, seperti etanol, natrium hidoksida, asam hidroklorida, kalium klorida, kalium dihidrogen fosfat, asam asetat, dan natrium asetat dibeli dari Merck, Indonesia.

Alat. Alat-alat yang digunakan adalah difraktometer sinar-X serbuk (Philips PW1710), *differential scanning calorimeter* (Shimadzu DSC-60 Plus), mikroskop polarisasi (Olympus BX-53), kamera (Optilab advance Plus), spektrofotometer UV-Visible (Shimadzu UV-1800), *orbital shaker* (IKA-260), *dissolution tester* (ZRS-6G), mortar, dan lumpang.

METODE. Pembuatan Ko-kristal FLU-RES. Pembuatan ko-kristal dilakukan dengan metode penggilingan basah. Campuran fisik 306 mg (1 mmol) FLU dan 110 mg (1 mmol) RES digerus di dalam mortir selama lima menit dengan penambahan dua tetes etanol. Hasil penggilingan dikeringkan dan dikarakterisasi.

Karakterisasi Ko-Kristal FLU-RES dengan Metode Difraksi Sinar-X Serbuk. sebanyak masing-masing 100-200 mg sampel serbuk FLU murni, RES murni, dan hasil penggilingan basah campuran FLU-RES ditempatkan pada wadah kaca, permukaannya diratakan, dan dipindai pada alat difraktometer sinar-X serbuk Philips PW1710 *X-ray diffraction system* menggunakan anoda Cu. Tegangan dan arus generator berturut-turut dikondisikan pada 40 kv dan 25 mA, sedangkan kecepatan pemindaianya adalah 2°/menit pada rentang sudut $2\theta=5-40^\circ$.

Karakterisasi Ko-Kristal dengan Differential Scanning Calorimeter (DSC). Pengujian perilaku termal terhadap hasil penggilingan basah campuran FLU-RES dilakukan menggunakan instrumen Shimadzu DSC-60 Plus. Masing-masing sebanyak

5-10 mg sampel FLU murni, RES murni, dan hasil penggilingan basah campuran fisik FLU-RES ditempatkan dalam wadah panci aluminium yang ditutup dan dipanaskan pada rentang suhu 30-175 °C dengan kecepatan pemanasan 10°/menit.

Karakterisasi Ko-Kristal dengan Mikroskop Polarisasi. Sebanyak 1-2 mg campuran fisik FLU-RES diletakkan pada kaca objek dan ditutup dengan gelas penutup. Sisi gelas penutup diteteskan etanol dan diamati habit kristal yang terbentuk menggunakan mikroskop polarisasi Olympus BX-53 yang dilengkapi dengan kamera Optilab Advanced Plus. Hal yang sama juga dilakukan pada masing-masing FLU dan RES murni untuk melihat perbedaan morfologi (habit) kristal yang terbentuk.

Penetapan Kadar Flukonazol dalam Larutan Campuran FLU-RES secara Spektrofotometri Ultraviolet Derivatif Pertama. Larutan FLU 240 µg/mL dan RES 30 µg/mL dalam air dan ketiga larutan dapar (pH 1,2; 4,5 dan 6,8) disiapkan untuk memperoleh kurva serapan derivatif pertama dan menentukan panjang gelombang *zero crossing* RES. Kurva serapan derivatif pertama dikalkulasi secara langsung oleh perangkat lunak Shimadzu UV Probe yang diintegrasikan pada spektrofotometer UV-VIS Shimadzu UV-1800 berdasarkan kurva serapan normal dengan $\Delta\lambda=8$ nm dan faktor=10. Larutan kurva kalibrasi derivatif pertama FLU pada panjang gelombang *zero crossing* RES dengan rentang konsentrasi 100-360 µg/mL.

Uji Kelarutan FLU Murni dan Ko-Kristal FLU-RES. Sebanyak masing-masing 250 mg FLU murni dan ko-kristal FLU-RES dimasukkan ke dalam vial yang berisi lima mL air dan dikocok menggunakan *orbital shaker* pada kecepatan 250 rotasi per menit (rpm) di suhu ruang. Setelah 24 jam sampel disaring dan filtrat dianalisis secara spektrofotometri ultraviolet derivatif pertama pada panjang gelombang 245,0 nm. Masing-masing sampel diuji sebanyak tiga kali. Konsentrasi flukonazol terlarut ditentukan dengan persamaan dari kurva kalibrasi flukonazol derivatif pertama dalam air.

Uji Laju Disolusi Flukonazol dalam FLU Murni dan Ko-kristal FLU-RES. Pengujian disolusi ko-kristal FLU-RES dan FLU murni menggunakan alat disolusi tipe dayung atau *paddle*, volume medium 900 mL, dengan laju pengadukan 50 putaran per menit (ppm). Pengujian dilakukan dilakukan masing-masing di dalam medium disolusi larutan dapar pH 1,2; 4,5 dan 6,8. Konsentrasi flukonazol terdisolusi dalam setiap sampel dianalisis secara spektrofotometri ultraviolet derivatif pertama.

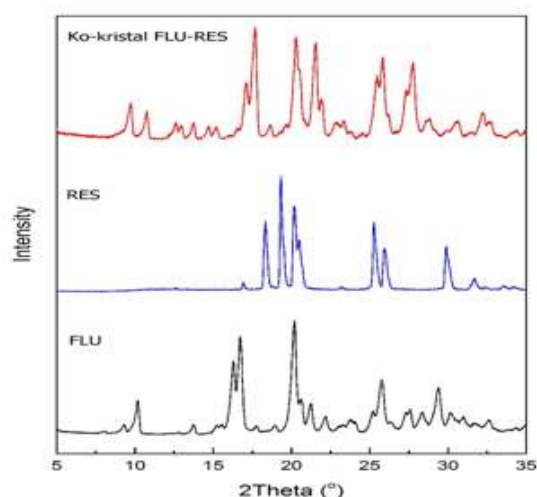
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan Ko-kristal FLU-RES. Pembuatan ko-kristal flukonazol dilakukan dengan metode penggilingan basah, yaitu dengan cara menggerus bersama bahan obat dan CCF dengan penambahan sedikit pelarut. Metode ini dipilih karena dengan penggerusan dapat meningkatkan reaktivitas dari komponen pembentuknya dan dengan penambahan sedikit pelarut dapat mempercepat reaksi pembentukan ko-kristal⁽¹²⁻¹⁵⁾. Selain itu, metode ini juga lebih selektif dan lebih ramah lingkungan jika dibandingkan dengan metode pelarutan^(16,17).

Adanya sedikit pelarut dapat meningkatkan laju pembentukan ko-kristal. Pelarut berperan penting dalam proses penggilingan basah, sehingga pelarut yang dipilih minimal mampu melarutkan masing-masing bahan awal pembentuknya. Ko-kristal FLU-RES dibuat dengan perbandingan ekuimolar 1:1 dengan etanol sebagai pelarut, karena kedua komponen pembentuknya larut dalam pelarut tersebut.

Karakterisasi dengan Difraksi Sinar-X Serbuk. Pengujian dengan difraktometer sinar-X serbuk dilakukan untuk karakterisasi awal terbentuknya ko-kristal. Karakterisasi awal bahan baku dilakukan dengan metode difraksi sinar-X serbuk. Karakterisasi dengan metode difraksi sinar-X serbuk sangat penting untuk mengetahui bentuk polimorf bahan baku yang digunakan.

Pola difraksi sinar-X serbuk ko-kristal FLU-RES hasil penggilingan basah dan komponen pembentuknya (FLU dan RES) ditampilkan pada Gambar 2. Flukonazol memiliki tiga bentuk polimorf,



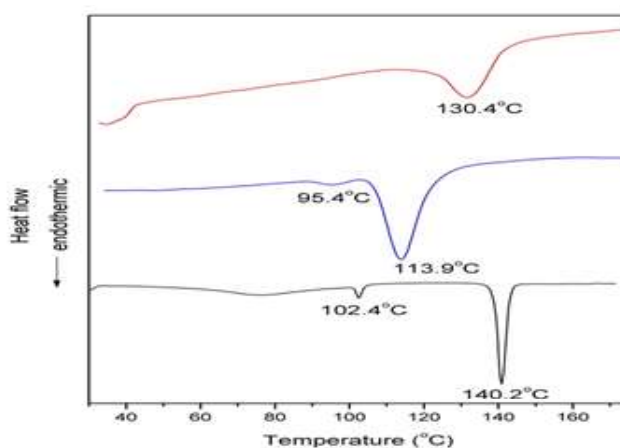
Gambar 2. Pola difraksi sinar-X serbuk ko-kristal FLU-RES dibandingkan dengan komponen-komponen pembentuknya.

yaitu bentuk I, bentuk II dan monohidrat. Pola difraksi sinar-X serbuk bahan baku FLU mempunyai puncak-puncak utama pada sudut 2θ 9,3; 10,2; 16,3; 20,2 dan $25,8^\circ$ dan ini sesuai dengan bentuk flukonazol monohidrat yang telah dilaporkan sebelumnya⁽¹⁸⁾. RES memiliki dua bentuk polimorf, yaitu bentuk α dan β .

Bahan baku RES yang digunakan pada penelitian ini sesuai dengan bentuk α dan memiliki puncak-puncak utama pada sudut 2θ 16,9; 18,4; 19,4; 20,2; 20,6; 25,3; 26,0 dan $29,9^\circ$ ⁽¹⁹⁾. Pembentukan fasa ko-kristal dapat diamati dari perbedaan pola difraksi sinar-X serbuk antara hasil penggilingan dan masing-masing zat penyusunnya⁽²⁰⁾. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa difraktogram sinar-X serbuk hasil penggilingan basah campuran ekuimolar FLU dan RES berbeda dengan difraktogram sinar-X serbuk FLU dan RES murni. Pembentukan ko-kristal FLU-

RES ditandai dengan munculnya puncak-puncak baru pada sudut $2\theta = 9,7; 10,8; 12,6; 17,1; 17,7; 20,3; 21,5;$ dan $27,8^\circ$.

Karakterisasi dengan DSC. Termogram DSC dari ko-kristal FLU-RES hasil penggilingan basah pelarut dan masing-masing komponen murninya ditampilkan pada Gambar 3. Keberadaan dua puncak endotermik ($102,4$ dan $140,2^\circ\text{C}$) pada termogram DSC FLU berturut-turut akibat terjadinya dehidrasi dan peleburan flukonazol monohidrat⁽¹⁸⁾. Termogram DSC RES menunjukkan terjadinya peleburan bentuk α pada suhu $95,4^\circ\text{C}$ yang diikuti dengan transformasi polimorf ke bentuk yang diikuti dengan meleburnya bentuk β pada $113,9^\circ\text{C}$ ^(21,22). Titik lebur (T_{peak}) ko-kristal FLU-RES berada diantara titik lebur FLU dan RES, yaitu $130,4^\circ\text{C}$.

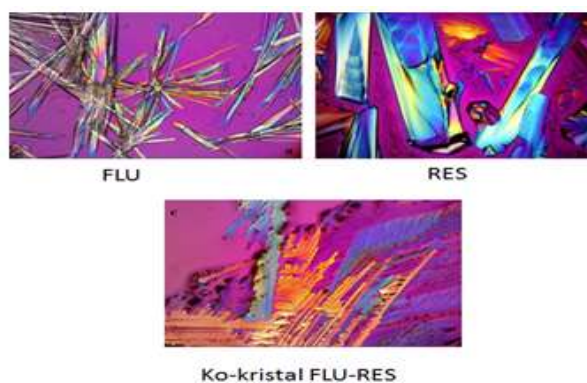


Gambar 3. Termogram DSC ko-kristal FLU-RES dibandingkan dengan komponen-komponen pembentuknya.

Karakterisasi dengan Mikroskop Polarisasi.

Gambar 4, menunjukkan ko-kristal FLU-RES (1:1) memiliki habit kristal yang berbeda dengan FLU dan RES setelah campuran fisik keduanya direkrustalisasi dengan metanol. Indikasi terbentuknya ko-kristal dapat dilakukan dengan menggunakan mikroskop

polarisasi. Perbedaan habit kristal antara campuran zat aktif dan CCF dengan habit kristal masing-masing komponen pembentuknya setelah direkrustalisasi dalam pelarut yang sama dapat menunjukkan terbentuknya ko-kristal.

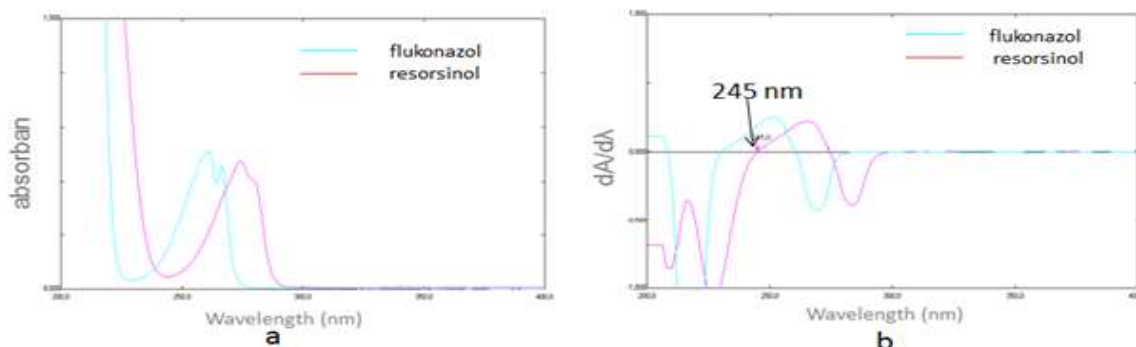


Gambar 4. Foto mikroskop polarisasi habit ko-kristal FLU-RES dibandingkan dengan komponen-komponen pembentuknya setelah direkrustalisasi dalam pelarut etanol.

Penetapan Kadar Flukonazol dalam Campuran FLU-RES. Kurva serapan normal dan derivatif pertama antara FLU dan RES ditampilkan pada Gambar 5. Gambar 5a menunjukkan spektrum serapan FLU dan RES tumpang tindih pada rentang panjang gelombang 200-300 nm. RES dapat memberikan serapan pada rentang panjang gelombang tersebut, sehingga penetapan kadar FLU tidak dapat dilakukan dengan pengukuran serapan secara langsung. Spektrofotometri derivatif pertama dilakukan untuk menetapkan kadar FLU tanpa adanya interferensi dari RES. Cara ini mampu menyelesaikan dua spektrum serapan yang tumpang tindih dalam penetapan kadar campuran dua komponen menggunakan teknik *zero-crossing*⁽²³⁾.

Gambar 5b merupakan kurva serapan derivatif pertama FLU dan RES. Penentuan panjang gelombang *zero-crossing* RES dilakukan dengan

mentransformasikan spektrum serapan kedua komponen menjadi spektrum turunan pertama dengan menggunakan perangkat lunak Shimadzu UVPC. Kurva serapan derivatif pertama menunjukkan panjang gelombang *zero-crossing* RES adalah 245 nm. Nilai sinyal derivatif pertama ($dA/d\lambda$) RES pada panjang gelombang *zero-crossing* adalah nol, sehingga serapan derivatif pertama yang muncul pada panjang gelombang tersebut hanya disebabkan oleh FLU. Untuk itu, kadar FLU ditentukan pada panjang gelombang 245 nm. RES memiliki panjang gelombang *zero-crossing* derivatif pertama yang sama di dalam pelarut air, larutan dapar asam hidroklorida pH 1,2; dapar asetat pH 4,5 dan dapar fosfat pH 6,8. Untuk selanjutnya metode ini diterapkan untuk menetapkan kadar flukonazol terlarut pada uji kelarutan dan laju disolusi.



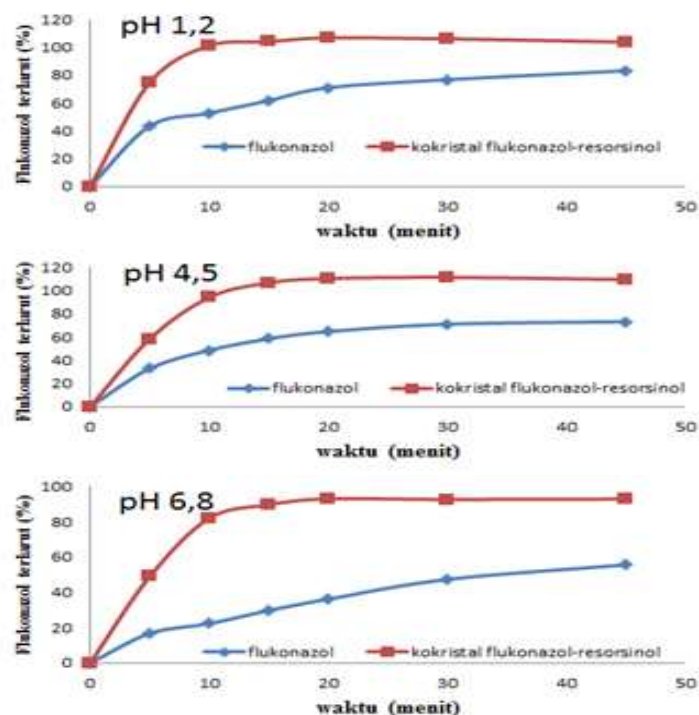
Gambar 5. Kurva serapan (a) normal dan (b) derivatif pertama spektrofotometri ultraviolet larutan campuran flukonazol 240 $\mu\text{g/mL}$ dan resorsinol 30 $\mu\text{g/mL}$ dalam air.

Kelarutan Ko-kristal FLU-RES. Uji kelarutan dilakukan dengan membandingkan kelarutan dalam air pada suhu ruang dari kokristal FLU-RES dengan FLU murni. Hasil uji kelarutan pada Gambar 6, menunjukkan bahwa kelarutan flukonazol dalam ko-kristal meningkat sebesar dua kali lipat FLU murni. Kelarutan FLU murni dan ko-kristal FLU-RES berturut-turut $5,05 \pm 0,02$ dan $10,17 \pm 0,04$ mg/mL. Peningkatan kelarutan flukonazol dua kali lipat pada ko-kristal ini diduga akibat terbentuknya ikatan hidrogen antara FLU dan RES pada ko-kristal FLU-RES yang menyebabkan flukonazol menjadi lebih polar.

Laju Disolusi Ko-kristal FLU-RES. Proses penyerapan obat di saluran cerna sangat ditentukan oleh tahap disolusi. Laju disolusi obat tinggi akan membuat absorpsi obat menjadi lebih tinggi. Uji laju disolusi partikulat dilakukan terhadap FLU murni dan ko-kristal FLU-RES dalam media dapar asam hidroklorida pH 1,2; dapar sitrat pH 4,5 dan dapar asetat pH 6,8. Gambar 6, menunjukkan laju disolusi flukonazol dari ko-kristal FLU-RES dalam ketiga

media tersebut dibandingkan dengan FLU murni.

Pembentukan kokristal flukonazol dengan resorsinol dapat meningkatkan laju disolusi flukonazol di dalam ketiga media. Persentase flukonazol terlarut dari ko-kristal FLU-RES dalam media dapar hidroklorida pH 1,2 setelah 5 menit 1,67 kali lebih tinggi daripada FLU murni. Persentase flukonazol terlarut pada ko-kristal FLU-RES dan FLU murni berturut-turut adalah 74,69 dan 43,42%. Persentase flukonazol terlarut dari ko-kristal FLU-RES di dalam media dapar pH 1,2 dan 4,5 telah mencapai 100% berturut-turut pada menit ke-10 dan 15, sedangkan dari FLU murni belum mencapai 100% hingga menit ke-45. Pada media larutan dapar pH 6,8, persentase flukonazol terlarut dari ko-kristal FLU-RES lebih tinggi 1,72 kali daripada FLU murni, dimana flukonazol terlarut pada ko-kristal FLU-RES mencapai 92,9%, sedangkan FLU murni hanya 55,6%. Peningkatan laju disolusi flukonazol dari ko-kristal FLU-RES disebabkan oleh kenaikan kelarutan flukonazol pada padatan ko-kristal tersebut.



Gambar 6. Profil laju disolusi (-) FLU murni dan (-) ko-kristal FLU-RES di dalam media larutan dapar pH 1,2; 4,5 dan 6,8.

SIMPULAN

Ko-kristal fluconazol-resorsinol (FLU-RES) dapat dibuat dengan teknik penggilingan basah menggunakan etanol sebagai pelarut dengan pola difraksi sinar-X serbuk, termogram DSC, habit kristal yang khas. Kelarutan ko-kristal FLU-RES dalam air dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan FLU murni, sementara laju disolusinya 1,67-1,72 kali lebih cepat daripada FLU murni.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani atas bantuan dana yang diberikan untuk penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. Vol. 419, International Journal of Pharmaceutics. 2011. 1–11.
2. Trask AV, Motherwell WDS, Jones W. Physical stability enhancement of theophylline via cocrystallization. *Int J Pharm.* 2006;320(1–2):114–23.
3. Chen Y, Li L, Yao J, Ma YY, Chen JM, Lu TB. Improving the solubility and bioavailability of apixaban via apixaban-oxalic acid cocrystal. *Cryst Growth Des.* 2016;16(5):2923–30.
4. Shaikh R, Singh R, Walker GM, Croker DM. Pharmaceutical Cocrystal Drug Products : An Outlook on Product Development. *Trends Pharmacol Sci.* 2018. 1–16.
5. Vishweshwar P, McMahon JJA, Bis J a., Zaworotko MJ. Pharmaceutical co-crystals. *J Pharm Sci.* 2006;95(3):499–516.
6. Kastelic J, Lah N, Kikelj D, Leban I. A 1:1 cocrystal of fluconazole with salicylic acid. *Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun.* 2011;67(9):370–2.
7. Kastelic J, Hodnik Ž, Šket P, Plavec J, Lah N, Leban I, et al. Fluconazole cocrystals with dicarboxylic acids. *Cryst Growth Des.* 2010;10(11):4943–53.
8. Dayo Owoyemi BC, Da Silva CCP, Souza MS, Diniz LF, Ellena J, Carneiro RL. Fluconazole: Synthesis and structural characterization of four new pharmaceutical co-crystal forms. *Cryst Growth Des.* 2019;19(2):648–57.
9. Sanphui P, Goud NR, Khandavilli UBR, Nangia A. Fast dissolving curcumin cocrystals. *Cryst Growth Des.* 2011;11(9):4135–45.
10. Gangavaram S, Raghavender S, Sanphui P, Pal S, Manjunatha SG, Nambiar S, et al. Polymorphs and cocrystals of nalidixic acid. *Cryst Growth Des.* 2012;12(10):4963–71.
11. Karki S, Friščić T, Fábíán L, Jones W. New solid forms of artemisinin obtained through cocrystallisation. *CrystEngComm.* 2010;12(12):4038.
12. Qiao N, Li M, Schlindwein W, Malek N, Davies A, Trappitt G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Int J Pharm.* 2011;419(1–2):1–11.

13. Cerreia Vioglio P, Chierotti MR, Gobetto R. Pharmaceutical aspects of salt and cocrystal forms of APIs and characterization challenges. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;117:86–110.
14. Hasa D, Jones W. Screening for new pharmaceutical solid forms using mechanochemistry: A practical guide. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;117:147–61.
15. Shan N, Toda F, Jones W. Mechanochemistry and cocrystal formation: effect of solvent on reaction kinetics. *Chem Commun (Camb).* 2002;(20):2372–3.
16. Trask A V, Motherwell WDS, Jones W. Solvent-drop grinding: green polymorph control of cocrystallisation. *Chem Commun (Camb).* 2004;(7):890–1.
17. Braga D, Grepioni F. Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism. *Chem Commun (Camb).* 2005;(29):3635–45.
18. Alkhamis K a, Obaidat A a, Nuseirat AF. Solid-state characterization of fluconazole. *Pharm Dev Technol.* 2002;7(4):491–503.
19. Robertson JM, Ubbelohde a. R. A new form of resorcinol. I. Structure Determination by X-Rays. *Proc R Soc A Math Phys Eng Sci.* 1938;167(928):122–35.
20. Sanphui P, Goud R, Nangia A BU. Fast dissolving curcumin co-crystals. 2011;99–130.
21. Sharma SM, Vijayakumar V, Sikka SK, Chidambaram R. High pressure phase transitions in organic solids I : $\alpha \rightarrow \beta$ transition in resorcinol. 1985;25(1):75–9.
22. Panini P, Chattopadhyay B, Werzer O, Geerts Y. Crystal growth alignment of β -polymorph of resorcinol in thermal gradient. *Cryst Growth Des.* 2018;18(5):2681–9.
23. Hacıoğlu F, Önal A. Determination of eprosartan mesylate and hydrochlorothiazide in tablets by derivative spectrophotometric and high-performance liquid chromatographic methods. *J Chromatogr Sci.* 2012;50(8):688–93.