

## PENINGKATAN SIFAT FISIKOKIMIA KELARUTAN DAN DISOLUSI RAMIPRIL DENGAN KRISTAL MULTIKOMPONEN MENGGUNAKAN KOFORMER GOLONGAN ASAM KARBOKSILAT

Muhamad Reza Pahlevi<sup>1\*</sup>, M. Ramadhan Saputro<sup>1</sup>, Jajang Japar Sodik<sup>2</sup>, Reza Pratama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti  
Kencana, Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti  
Kencana, Bandung, Indonesia

\*Email: muhamad.rezapahlevi@bku.ac.id

Received: 20/11/2024, Revised: 25/01/2025, Accepted: 03/02/2025, Published: 24/02/2025

### ABSTRAK

Salah satu tantangan utama pengembangan obat saat ini adalah kelarutan yang buruk, karena diperkirakan 40% dari semua obat yang baru dikembangkan memiliki kelarutan dan permeabilitas yang buruk. Akibatnya, kandidat baru yang memasuki jalur pengembangan obat gagal karena sifat biofarmasi yang tidak optimal. Ramipril termasuk ke dalam BCS kelas II dengan nilai pKa 5,2 dan memiliki kelarutan air yang buruk dengan nilai bioavailabilitas yang rendah yaitu 28%. Absorpsi ramipril setelah pemberian oral yaitu 50%-60%. Keterbatasan sifat fisikokimia yang dimiliki ramipril dapat diatasi dengan modifikasi kristal salah satunya dengan pembentukan kristal multikomponen menggunakan teknik kokristalisasi. Pendekatan dalam memperbaiki sifat fisikokimia ramipril dengan konteks kelarutan dan disolusi masih jarang dilakukan, sehingga dengan teknik kokristalisasi dalam modifikasi kristal ramipril menjadi suatu novelty dalam penelitian ini. Pendekatan dengan kristal multikomponen bertujuan untuk meningkatkan sifat fisikokimia ramipril seperti kelarutan dan disolusi. Metode yang digunakan dalam preparasi kristal multikomponen dengan teknik kokristalisasi yaitu *liquid assisted grinding* menggunakan koformer golongan asam karboksilat seperti asam tartrat dengan perbandingan 1:1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelarutan kristal multikomponen ramipril 4,35 mg/10 mL dan ramipril murni 1,69 mg/10 mL dalam aquadest. Kristal multikomponen ramipril terdisolusi 73,27% dan ramipril murni 51,74% selama 60 menit menggunakan media aquadest. Modifikasi kristal ramipril menggunakan teknik kristal multikomponen menggunakan metode *liquid assisted grinding* memberikan dampak perubahan sifat fisikokimia dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi.

**Kata kunci** : Ramipril, Kristal multikomponen, Kelarutan, Disolusi

### ABSTRACT

One of the main challenges of drug development today is poor solubility, as an estimated 40% of all newly developed drugs have poor solubility and permeability. As a result, new candidates entering the drug development pipeline fail due to suboptimal biopharmaceutical properties. Ramipril is included in BCS class II with a pKa value of 5.2 and has poor water solubility with a

low bioavailability value of 28%. Ramipril absorption after oral administration is 50% -60%. The limitations of the physicochemical properties of ramipril can be overcome by crystal modification, one of which is by forming multicomponent crystals using cocrystallization techniques. The approach with multicomponent crystals aims to improve the physicochemical properties of ramipril such as solubility and dissolution. The method used in the preparation of multicomponent crystals with the cocrystallization technique is liquid assisted grinding using carboxylic acid group cofomers such as oxalic acid and tartaric acid in a ratio of 1: 1. The approach to improving the physicochemical properties of ramipril in the context of solubility and dissolution is still rarely done, so that the cocrystallization technique in modifying ramipril crystals becomes a novelty in this study. The results showed that the solubility of multicomponent crystals of ramipril was 4.35 mg/10 mL and pure ramipril was 1.69 mg/10 mL in aquadest. Multicomponent crystals of ramipril were dissolved 73.27% and pure ramipril 51.74% for 60 minutes in aquadest. Modification of ramipril crystals using multicomponent crystal techniques with the liquid assisted grinding method has an impact on changes in physicochemical properties in increasing solubility and dissolution rate.

**Keywords:** Ramipril, Multicomponent crystal, Solubility, Disolution

## PENDAHULUAN

Salah satu tantangan utama pengembangan obat saat ini adalah kelarutan yang buruk, karena diperkirakan 40% dari semua obat yang baru dikembangkan memiliki kelarutan dan permeabilitas yang buruk. Hal tersebut akan memberikan dampak masalah pada proses formulasi ketika menggunakan API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) dengan kelarutan yang rendah (Raju *et al.*, 2020). API dengan kelarutan yang buruk, laju disolusi yang rendah, dan penetrasi yang buruk dari suatu obat sering menyebabkan rendahnya bioavailabilitas (Abdullah, Mutmainnah and Wikantyasning, 2022). Akibatnya, lebih dari 40% kandidat baru yang memasuki jalur pengembangan obat gagal karena sifat biofarmasi yang tidak optimal (Chowdary and Pavan, 2013). Sistem kelarutan dan permeabilitas diatur

dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) yang terbagi menjadi 4 kelas, diantaranya *Active Pharmaceutical Ingredients* Kelas II memiliki kelarutan rendah sedangkan kelas IV memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah.

Ramipril termasuk ke dalam BCS kelas II dengan nilai pKa 5,2 dan memiliki kelarutan air yang buruk dengan nilai bioavailabilitas yang rendah yaitu 28%. Absorpsi Ramipril setelah pemberian oral yaitu 50%-60% (Kotame, Wagh and Ansari, 2022). Keterbatasan sifat fisikokimia yang dimiliki ramipril dapat diatasi dengan modifikasi kristal salah satunya melalui pembentukan kristal multikomponen menggunakan teknik kokristalisasi. Kristal multikomponen didefinisikan sebagai bahan kristal yang terdiri dari dua atau lebih komponen yang berbeda dalam rasio stoikiometri yang sesuai melalui interaksi

nonionik dan nonkovalen (Thipparaboina *et al.*, 2016; Karimi-Jafari *et al.*, 2018). Gaya interaksi tersebut meliputi gaya interaksi ikatan hidrogen, gaya Val der Waals, dan interaksi  $\pi$ - $\pi$  (Stoler and Warner, 2015), sedangkan ikatan hidrogen dominan karena kekuatannya yang relatif tinggi (Shi *et al.*, 2021).

Kristal multikomponen telah mendapat perhatian sebagai alternatif bentuk padat yang menarik untuk pengembangan obat. Sifat fisikokimia API dapat ditingkatkan dengan pendekatan kristal multikomponen menggunakan teknik kokristalisasi. Koformer yang digunakan dalam kokristalisasi tidak boleh menurunkan aktivitas farmakologi API, tetapi dapat meningkatkan sifat fisikokimia API seperti kelarutan, disolusi, permeabilitas, bioavailabilitas, higroskopisitas, stabilitas, kompresibilitas, dan efikasi farmakologi (In *et al.*, 2013; Erizal *et al.*, 2020). Membentuk fase multikristalin, suatu koformer harus memiliki gugus tertentu, seperti asam karboksilat, Amida, karbohidrat, alkohol, atau asam amino agar dapat membentuk ikatan dengan gugus yang terdapat pada API dalam meningkatkan sifat fisikokimia suatu API (Bavishi and Borkhataria, 2016).

Koformer golongan asam karboksilat yang digunakan pada penelitian thenge et al

untuk memodifikasi karvedilol dengan teknik kokristalisasi dapat meningkatkan kelarutan karvedilol hingga 6x lipat (Raju *et al.*, 2020). Hal ini berdasarkan terbentuknya ikatan hidrogen pada karvedilol-koformer golongan asam karboksilat. Struktur karvedilol memiliki gugus hidroksil (-OH), eter (-O-), amin (-NH-), dimana ketiga gugus tersebut yang berpotensi dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan koformer golongan asam karboksilat. Pada Penelitian yang dilakukan oleh Mangesh & Sumedh juga menunjukkan terbentuknya ikatan hidrogen antara fenofibrat pada gugus keton (-CO) dengan koformer golongan asam karboksilat pada gugus hidroksil (-OH) (Mangesh and Sumedh, 2019). Struktur ramipril juga memiliki gugus eter (-O-), amin (-NH), dan asam karboksilat (-COOH), dan keton (-CO). Keberhasilan pembentukan kristal multikomponen dengan terbentuknya ikatan hidrogen menggunakan koformer golongan asam karboksilat seperti asam tartrat memberikan peluang yang besar pada peningkatan sifat fisikokimia, hal ini dikarenakan struktur ramipril, fenofibrat dan karvedilol memiliki gugus yang sama untuk terjadinya proses donor dan akseptor proton dengan koformer golongan asam karboksilat. Penelitian yang dilakukan oleh Shi et al, pembentukan kokristal Ibrutinib menggunakan koformer

asam karboksilat mampu meningkatkan kelarutan melalui interaksi  $\pi$ - $\pi$  dan ikatan hidrogen (Shi *et al.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan Mannava *et al* kelarutan, dioslusi, dan permeabilitas Nicorandil mengalami peningkatan dengan teknik kokristalisasi menggunakan koformer golongan asam karboksilat seperti asam suksinat, asam fumarat, asam oksalat, asam tartrat dan asam subberat (Mannava *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Ji *et al* juga mengalami peningkatan kelarutan, disolusi, dan permeabilitas Abacavir menggunakan koformer asam karboksilat (Ji *et al.*, 2022). Selain koformer, metode yang digunakan dalam proses preparasi memberikan peran keberhasilan dalam pembentukkan kokristal. Pembentukkan kokristal asiklovir dengan metode *liquid assisted grinding* lebih baik dibandingkan penambahan antisolvent (Savjani and Pathak, 2016). Hal ini dikarenakan, adanya proses mekanik yang dikombinasikan dengan bantuan sedikit pelarut untuk mempercepat reaksi terbentuknya ikatan hydrogen antara API dengan koformer. Berdasarkan uraian diatas, maka peniliti ingin melakukan *improvement* sifat fisikokimia ramipril dengan menggunakan teknik kokristalisasi dengan koformer golongan asam karboksilat seperti asam tartrat dengan perbandingan 1:1, kemudian

dilakukan evaluasi uji kelarutan dan disolusi, serta karakterisasi menggunakan FTIR.

Dengan menggunakan pendekatan dengan teknik kokristalisasi menggunakan metode *liquid assisted grinding* dan koformer golongan asam karboksilat mampu menyelesaikan permasalahan sifat fisikokimia API seperti rendahnya tingkat kelarutan dan disolusi, penelitian ini bertujuan menganalisis kelarutan dan profil disolusi ramipril yang telah dipreparasi dengan kristal multikomponen menggunakan metode *liquid assisted grinding* dan menganalisis hasil interaksi gugus fungsi antara ramipril dengan koformer menggunakan FTIR.

## **METODE PENELITIAN**

### **Alat dan Bahan**

Penelitian ini menggunakan alat-alat gelas yang biasa digunakan di laboratorium, spektrofotometer *fourier-transformed infrared* (FTIR) Agilent Cary 630, spektrofotometer UV-Vis (*Shimadzu*), timbangan analitik, vial kaca, alat uji disolusi tipe 2 (*Hanson Vision*<sup>®</sup> *G2 Classic 6*), ultrasonic bath sonicator (Elma S 60 H), *orbital shaker* (IKA KS 4000 ic), mortar dan stamper. Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ramipril (*Sun Pharmaceutical Industries Ltd.*, India),

aquadest, asam tartrat (*Sigma Aldrich*, USA), dan metanol (Pro Analisis, *Merck*; Germany).

## **Jalannya Penelitian**

### **1. Preparasi Kristal Multikomponen**

Kristal multikomponen ramipril dibuat dengan menggunakan metode *liquid assisted grinding*. Ramipril dan koformer digerus menggunakan mortar dan pestle dengan penambahan 5-10 tetes pelarut methanol. Penggerusan dilakukan selama 5 menit tanpa memberikan tekanan yang berlebihan. Hasil padatan yang dipreparasi dapat langsung digunakan dan atau dimasukkan ke dalam gelas vial untuk dianalisis selanjutnya (*Athiyah et al.*, 2018).

### **2. Evaluasi Kristal Multikomponen**

#### **2.1 Uji Kelarutan**

Ramipril murni dan kristal multikomponen dalam jumlah berlebih dilarutkan dalam botol 10 mL akuades. Sampel dikocok selama 24 jam pada suhu ruang dengan orbital shaker. Sampel kemudian disaring melalui kertas saring whatman (No. 42) dan jumlah obat yang terlarut dianalisis dengan spektrofotometri pada panjang gelombang 274 nm. Dilihat absorbansi kemudian ditentukan konsentrasinya dalam satuan mg/10 mL (*Yuvaraja and Khanam*, 2014; *Fitriani et al.*, 2022).

#### **2.2 Uji Disolusi**

Uji disolusi dilakukan menggunakan alat uji disolusi tipe 2, dengan 900 mL media air. Pengujian menggunakan alat disolusi tipe II dengan kecepatan rotasi 50 rpm pada suhu  $37\pm 0,5$  °C. Sampel dimasukkan ke dalam media, lalu sebanyak 5 mL larutan sampel diambil secara periodik pada interval waktu yang telah ditentukan (10, 15, 30, 45, dan 60 menit) dan diganti kembali dengan media yang baru (kondisi sama dengan media uji) sebanyak 5 mL untuk menjaga media uji tetap dalam keadaan konstan 900 mL. Sampel kemudian disaring dan dianalisis menggunakan spektrofotometer UV pada gelombang 274 nm (*Anonim*, 2020; *Kotame, Wagh and Ansari*, 2022). Pengujian disolusi dilakukan triplikasi, kemudian dibuat kurva antara konsentrasi rata-rata terhadap waktu sehingga menghasilkan profil konsentrasi terdisolusi dengan variasi koformer.

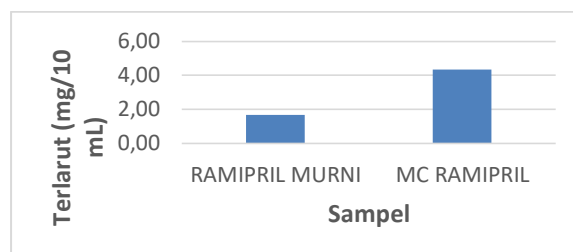
### **3. Analisis Kristal Multikomponen Menggunakan FTIR**

Sampel yang diukur yaitu ramipril, koformer dan kristal multikomponen ramipril. Sampel dianalisis dengan FTIR (*Fourier Transform Infrared*) pada bilangan gelombang  $4000-600\text{ cm}^{-1}$  (*Umar, Ghiffari and Zaini*, 2020).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

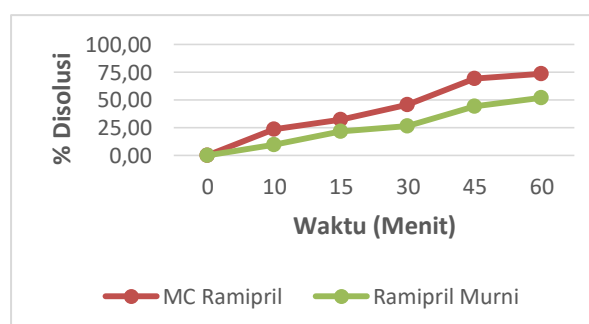
Bahan Aktif Farmasi (BAF) Ramipril BCS kelas II yang dimana memiliki keterbatasan kelarutan dalam air yang memberikan dampak pada bioavailabilitas dan efek farmakologi yang dihasilkan. Penggunaan teknik kristal multikomponen memberikan dampak positif terhadap peningkatan kelarutan. Selain kelarutan yang menjadi masalah pada ramipril yaitu tingkat higroskopisnya yang tinggi. Sehingga hal tersebut berdampak pada pemilihan metode preparasi yang akan digunakan. Apabila preparasi yang dilakukan melibatkan banyak pelarut, maka stabilitas API akan berubah baik secara fisika maupun kimia, yang berakibat tidak terbentuknya kristal dalam bentuk padatan. Akan tetapi pelarut menjadi peran yang penting dalam terbentuknya interaksi gugus fungsi (ikatan hidrogen) antara ramipril dengan asam tartrat. Sehingga hal tersebut menjadi pertimbangan bahwa metode *liquid assisted grinding* yang relevan digunakan dalam proses preparasi, mengkombinasikan antara tekanan mekanik dan pelarut untuk membentuk kristal multikomponen. Dalam proses melibatkan sedikit pelarut organik yang membantu dalam terbentuknya interaksi gugus fungsi pada ramipril dan asam tartrat. Pemilihan metanol sebagai pelarut organik dalam preparasi kristal

multikomponen dikarenakan ramipril dan asam tartrat mudah larut dalam metaanol, sehingga pembentukan ikatan hidrogen dapat lebih terjadi.



**Gambar 1.** Uji kelarutan ramipril murni dan kristal multikomponen

Hasil uji kelarutan menggunakan media aquadest menunjukkan kristal multikomponen ramipril memiliki kelarutan yang lebih baik dibandingkan ramipril murni. Pada kristal multikomponen ramipril dilakukan pengujian selama 24 jam mendapatkan 4,35 mg dalam 10 mL pelarut aquadest, sedangkan ramipril murni hanya 1,69 mg dalam 10 mL pelarut. Kristal multikomponen ramipril mengalami peningkatan kelarutan sebesar 2,57x.

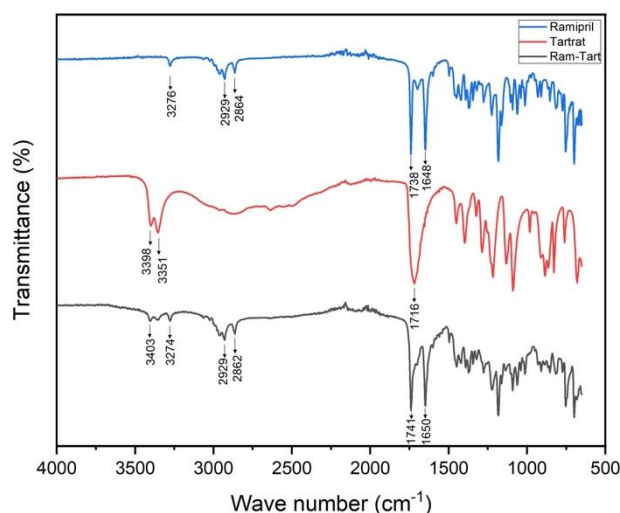


**Gambar 2.** Uji disolusi ramipril murni dan kristal multikomponen

Hasil uji disolusi sejalan dengan hasil pengujian kelarutan dalam air. Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa kristal multikomponen ramipril larut lebih cepat daripada ramipril murni. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ramipril dalam kristal multikomponen menunjukkan laju disolusi yang lebih cepat dan mengalami peningkatan jumlah obat yang terdisolusi daripada ramipril murni. Ramipril dalam bentuk kristal multikomponen menghasilkan obat terdisolusi 73,27% sedangkan ramipril murni hanya 51,74% selama 60 menit. Peningkatan laju disolusi kristal multikomponen ramipril dapat dijelaskan karena terbentuknya ikatan hidrogen pada kristal multikomponen ramipril. Ikatan hidrogen yang terbentuk dalam kisi kristal membantu dalam meningkatkan kelarutan. Keberhasilan terbentuknya kristal multikomponen dengan adanya ikatan hidrogen dapat dikonfirmasi menggunakan FTIR.

Spektroskopi FTIR merupakan salah satu metode yang umum digunakan untuk mengidentifikasi konformasi kristal multikomponen. Analisis menggunakan spektra FTIR dapat diperkirakan struktur konformasi antar gugus fungsi dari komponen penyusun kristal multikomponen. Interaksi antar gugus fungsi dalam kristal multikomponen akan mengakibatkan

terjadinya pergeseran/hilang/muncul puncak serapan spektra FTIR dibandingkan dengan komponen individualnya (Qiao et al., 2011). Ikatan hidrogen biasanya menyebabkan pergeseran/muncul puncak pada kristal multikomponen karena ikatan hidrogen pada kristal multikomponen tampak lebih kuat dibandingkan dengan bahan aktif dan koformernya (N Jagadeesh Babu et al., 2012).



**Gambar 3.** FTIR ramipril murni, asam tartrat, dan kristal multikomponen ramipril

Munculnya puncak diamati pada spektra FTIR Kristal Multikomponen Ramipril. Spektrum FTIR Ramipril pada Kristal Multikomponen Ramipril terbentuk ikatan hidrogen gugus O-H yang dikonfirmasi munculnya puncak baru pada bilangan gelombang  $3404\text{ cm}^{-1}$ . Munculnya puncak baru disebabkan oleh terjadinya pembentukan kristal multikomponen melalui interaksi intermolekul antara

ramipril dan asam tartarat melalui ikatan hidrogen (Gang-Chun Zhang et al., 2012; Po-Chun Hsu et al., 2012).

Keberhasilan terbentuk ikatan hidrogen antara ramipril dengan asam tartrat hal tersebut berdampak pada sifat fisikokimia seperti kelarutan dan disolusi. Ikatan hidrogen yang terbentuk pada kisi kristal menurunkan energi yang dibutuhkan untuk memutus ikatan pada kisi kristal. Apabila kristal multikomponen kontak dengan pelarut, maka akan lebih mudah memutus ikatan pada kisi kristal.

Modifikasi kristal ramipril berdampak besar terhadap proses *manufacturing* sediaan farmasi maupun terhadap *side effect*. Dengan peningkatan kelarutan dan disolusi maka dosis yang digunakan dapat lebih kecil, tetapi dapat memberikan konsentrasi obat di dalam darah pada rentang *window therapeutic* sehingga dapat menurunkan munculnya potensi *side effect*.

## **KESIMPULAN**

Hasil penelitian yang didapatkan saat ini bahwa terjadi peningkatan kelarutan 2,57x dan disolusi Kristal multikomponen Ramipril dengan koformer 73,27% dan Ramipril murni 51,74% selama 60 menit. Terbentuknya kristal multikomponen dikonfirmasi melalui FTIR dengan adanya interaksi gugus fungsi ramipril dengan

koformer asam tartrat membentuk ikatan hidrogen.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Athiyah, U., Kusuma, P.A., Tutik, Maria, L.A.D., Lestari, Isadiartuti, D., Paramita, D.P., Setyawan, D. (2018). Crystal Engineering of Quercetin by Liquid Assisted Grinding Method. *Jurnal Teknologi*, 81(1):39–45
- Abdullah, A., Mutmainnah and Wikantyasning, E. R. (2022) ‘Cocrystals of Cefixime with Nicotinamide: Improved Solubility, Dissolution, and Permeability’, *Indonesian J Pharm*, 33(3), pp. 394–400.
- Anonim (2020) *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Bavishi, D. D. and Borkhataria, C. H. (2016) ‘Spring and Parachute: How Cocrystals Enhance Solubility’, *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*, 62(3), pp. 1–8.
- Chowdary, K. P. . and Pavan, K. A. (2013) ‘Recent research on formulation development of BCS class II drugs, a review’, *Int Res J Pharm Appl Sci*, 3(1), pp. 173–181.
- Erizal, Z. et al. (2020) ‘Improved Solubility



- And Dissolution Rates In Novel Multicomponent Crystals Of Piperine With Succinic Acid.’, *Sci. Pharm*, 88(21), pp. 1–12. doi: 10.3390/scipharm88020021.
- Fitriani, L. et al. (2022) ‘Improved Solubility and Dissolution Rate of Ketoprofen by the Formation of Multicomponent Crystals with Tromethamine’, *Crystals*, 12(275), pp. 1–14. doi: 10.3390/cryst12020275.
- Gang-Chun Zhang, Hong-Liang Lin, & Shan-Yang Lin. (2012). Thermal analysis and FTIR spectral curve-fitting investigation of formation mechanism and stability of indomethacin-saccharin cocrystals via solid-state grinding process. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 66, 162–169.
- In, C. W. et al. (2013) ‘Anti-Solvent Co-Crystallization Of Carbamazepine And Saccharin’, *International Journal Of Pharmaceutics*, 450(1–2), pp. 311–322. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.04.012.
- Ji, X. et al. (2022) ‘Enhanced Solubility, Dissolution, and Permeability of Abacavir by Salt and Cocrystal Formation’, *Cryst. Growth Des*, 22(1), pp. 428–440.
- Karimi-Jafari, M. et al. (2018) ‘Creating Cocrystals: A Review of Pharmaceutical Cocrystal Preparation Routes and Applications’, *Cryst. Growth*, 18(10), pp. 6370–6387.
- Kotame, R., Wagh, G. and Ansari, E. (2022) ‘Cocrystals of Ramipril for Enhancement of Solubility and Dissolution Properties’, *ejbps*, 9(4), pp. 333–339.
- Mangesh, B. and Sumedh, P. (2019) ‘Scientific Coformer Screening, Preparation and Evaluation of Fenofibrate Tartaric Acid Cocrystal’, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 9(4), pp. 406–410.
- Mannava, M. K. C. et al. (2021) ‘Enhanced Solubility, Permeability, and Tabletability of Nicorandil by Salt and Cocrystal Formation’, *Cryst Eng Comm*, 23(1), pp. 227–237.
- N Jagadeesh Babu, Palash Sanphui, & Ashwini Nangia. (2012). Crystal Engineering of Stable Temozolomide Cocrystals. *Chem Asian J*, 7(10), 2274–2285.
- Po-Chun Hsu, Hong-Liang Lin, Shun-Li Wang, & Shan-Yang Lin. (2012). Solid-state thermal behavior and stability studies of theophylline–citric acid cocrystals prepared by neat cogrinding or thermal treatment.

- Journal of Solid State Chemistry*, 192, 238–245.
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. (2011). Pharmaceutical cocrystals: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 419(1–2), 1–11.
- Raju, T. *et al.* (2020) ‘Co-Crystals Of Carvedilol: Preparation, Characterization And Evaluation’, *Int J App Pharm*, 12(1), pp. 42–49. doi: 10.22159/ijap.2020v12i1.35640.
- Savjani, J. K. and Pathak, C. (2016) ‘Improvement of Physicochemical Parameters of Acyclovir Using Cocrystallization Approach’, *Braz. J. Pharm. Sci*, 52(4), pp. 727–734.
- Shi, X. *et al.* (2021) ‘Improving Physicochemical Properties of Ibrutinib with Cocrystal Strategy Based on Structures and Natures of the Carboxylic Acid Co-formers’, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63(6), pp. 1–10.
- Stoler, E. and Warner, J. C. (2015) ‘Non-Covalent Derivatives: Cocrystals and Eutectics’, *Molecules*, 20(8), pp. 833–848.
- Thipparaboina, R. *et al.* (2016) ‘Multidrug Co-crystals: Towards the Development of Effective Therapeutic Hybrids’, *Drug Discovery Today*, 21(3), pp. 481–490.
- Umar, S., Ghiffari, H. and Zaini, E. (2020) ‘Piperine-Saccharin Cocrystal Study: Physicochemical’, 9(12), pp. 121–134. doi: 10.20959/wjpps202012-17835.
- Yuvaraja, K. and Khanam, J. (2014) ‘Enhancement of carvedilol solubility by solid dispersion technique using cyclodextrins, water soluble polymers and hydroxyl acid’, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 96, pp. 10–20. doi: 10.1016/j.jpba.2014.03.019.