



Quercetin-Glycolic Acid Cocrystalization Using Solvent Evaporation and Slurry Methods

Kuni Z. Barikah^{1*}, Yudi Wicaksono¹, Budipratiwi Wisudyaningih¹

¹Kelompok Riset Active Pharmaceutical Ingredients and Excipients (APIE), Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jalan Kalimantan I/2 Jember Jawa Timur Indonesia

Submitted 15 December 2022; Revised 14 October 2023; Accepted 07 November 2023; Published 28 October 2024

*Corresponding author: kuni.farmasi@unej.ac.id

Abstract

Quercetin (QR) is a flavonoid compound with the highest antioxidant activity and has the potential to treat various diseases. However, quercetin has poor solubility in water which causes low bioavailability of the drug in the body. One of the modifications that can be made to improve the solubility of a drug is solid modification, for example cocrystals. Cocrystal is a crystalline system between drug and coformer which interacts through hydrogen bonding. Glycolic acid (GA) is a compound that can function as a coformer because it has functional groups that have the potential to interact through hydrogen bonds with quercetin molecules. Quercetin-glycolic (QR-GA) acid cocrystals were prepared in two molar ratios, namely 1:1 and 1:2, and through two methods of preparation, namely solvent evaporation and slurry. The results of the crystallinity analysis and thermal analysis of the sample indicated that a new solid phase was formed in the sample that was specific and different from the two constituent components. Samples with a molar ratio of 1:2 and the slurry preparation method are known to be samples with the most optimal new crystalline phase formation. Saturated solubility testing showed that quercetin-glycolic acid cocrystal (1:2) slurry method (QR-GA SL(1:2)) had a highest solubility compared to the others.

Keywords: Cocrystals, Quercetin, Solvent evaporation, Slurry

Pembentukan Kokristal Kuersetin-Asam Glikolat dengan Metode Penguapan Pelarut dan Slurry

Abstrak

Kuersetin (KR) merupakan senyawa flavonoid dengan aktivitas antioksidan tertinggi dan berpotensi dalam pengobatan berbagai penyakit. Akan tetapi, kuersetin memiliki sifat kelarutan buruk dalam air yang menyebabkan rendahnya bioavailabilitas obat dalam tubuh. Salah satu modifikasi yang dapat dilakukan untuk memperbaiki sifat kelarutan suatu obat adalah modifikasi padat, misalnya saja kokristal. Kokristal merupakan sistem kristalin antara obat dan koformer yang berinteraksi melalui ikatan hidrogen. Asam glikolat (AG) merupakan salah satu senyawa yang dapat berfungsi sebagai koformer karena memiliki gugus fungsi yang berpotensi berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan molekul kuersetin. Pembuatan kokristal kuersetin-asam glikolat (KR-AG) dibuat dalam dua perbandingan molar yaitu 1:1 dan 1:2, serta melalui dua metode pembuatan, yaitu penguapan pelarut (PP) dan slurry (SL). Hasil analisis kristalinitas dan analisis termal dari sampel menunjukkan bahwa terbentuk fase padatan baru pada sampel yang spesifik dan berbeda dari kedua komponen penyusunnya. Sampel dengan perbandingan molar 1:2 dan metode pembuatan slurry diketahui merupakan sampel dengan pembentukan fase kristal baru yang paling optimal. Uji kelarutan jenuh menunjukkan bahwa kokristal kuersetin-asam glikolat perbandingan molar 1:2 metode slurry (KR-AG SL (1:2)) memiliki nilai kelarutan yang paling tinggi dibandingkan dengan sampel yang lain.

Kata Kunci: Kokristal, Kuersetin, Penguapan pelarut, Slurry

1. Pendahuluan

Kuersetin merupakan senyawa flavonoid dan senyawa antioksidan terkuat terhadap senyawa oksigen reaktif seperti O_2^- dan ONOO, yaitu senyawa yang dapat menimbulkan kerusakan pada sel dan jaringan tubuh manusia dan mengakibatkan berbagai penyakit. Hal tersebut menyebabkan kuersetin memiliki potensi sebagai anti oksidan, anti obesitas, anti karsinogen, anti bakteri, dan anti inflamasi dalam bidang farmasi. Akan tetapi, kuersetin memiliki kelarutan yang buruk dalam air (0,01 mg/ml pada air suhu $25^\circ C$) sehingga bioavailabilitas kuersetin buruk dalam tubuh (<10%).^{1,2} Besarnya potensi kuersetin dalam pengobatan masa depan berbagai penyakit, misalnya penyakit kanker dan kardiovaskular, menyebabkan modifikasi sifat kelarutan kuersetin sangatlah penting.

Kelarutan bahan aktif farmasi merupakan suatu fungsi lipofilisitas dan gaya intramolecular dalam kisi kristal. Modifikasi padat merupakan metode yang memodifikasi susunan komponen molekular kisi kristal sehingga dapat menurunkan gaya tarik intramolekul dan meningkatkan kelarutan bahan. Salah satu modifikasi padat yang dapat digunakan adalah kokristal.³ Kokristal farmasi merupakan kokristal yang terdiri dari bahan aktif obat dan koformer yang sesuai, yang berinteraksi melalui ikatan hidrogen (paling umum), halogen, dan interaksi $\pi-\pi$.^{3,4,7} Pendekatan yang paling umum digunakan untuk pemilihan koformer adalah pendekatan synthon, yaitu koformer harus memiliki gugus fungsi yang komplementer terhadap gugus fungsi obat.⁷ Berdasarkan pendekatan ini kemudian dipilih koformer asam glikolat dengan gugus fungsi karboksilat yang komplemen terhadap gugus karbonil dan hidroksil pada kuersetin membentuk interaksi homosinton. Selain itu, asam glikolat memiliki berat molekul kecil (76,05 g/mol) dan kelarutan dalam air tinggi (0,1 g/ml). Kelarutan koformer yang tinggi berkaitan secara langsung terhadap peningkatan kelarutan dan disolusi dari kokristal bahan aktif farmasi.⁵ Metode yang paling umum digunakan dalam pembentukan

kokristal adalah penguapan pelarut. Dalam metode ini, baik obat maupun koformer berada dalam fase molekular, sehingga memungkinkan terjadinya interaksi molekular antar komponen.⁷ Akan tetapi, penggunaan pelarut organik dalam jumlah besar selanjutnya menjadi pertimbangan tersendiri dalam pengembangan kokristal. Metode pembentukan lain yang dapat digunakan adalah metode slurry dengan jumlah penggunaan pelarut yang lebih kecil, sehingga resiko tertinggalnya residu pelarut organik menjadi lebih kecil. Beberapa penelitian yang telah dilakukan dalam pembentukan kokristal kuersetin antara lain kokristal kuersetin -kafein, kuersetin -kafein-metanol, kuersetin-isonikotinamida dan kuersetin -teobromin hidrat,⁸ kuersetin -isonikotinamida,⁹ kuersetin -nikotinamida,¹⁰ dan kuersetin -isoniazid.¹¹ Namun demikian, masih belum ada penelitian pembentukan kokristal kuersetin - asam glikolat dengan membandingkan dua metode pembuatan kokristal. Penelitian ini bertujuan untuk membentuk kokristal kuersetin-asam glikolat (KR-AG) dengan membandingkan dua metode, yaitu penguapan pelarut dan slurry.

2. Metode

2.1. Alat

X-ray powder diffraction (Rigaku Miliplex, Jepang), *Differential Scanning Calorimeter* (Mettler Toledo, USA), *Spektrofotometer UV-Vis* (Shimadzu, Jepang), *Magnetic Stirrer*.

2.2. Bahan

Kuersetin p.a. (*Tokyo Chemical Industry*), Asam Glikolat p.a. (Sigma Aldrich), Etanol p.a. (Merck), NaOH p.a. (Merck), Asam Sitrat p.a. (Merck).

2.3. Prosedur

2.3.1. Pembuatan Kokristal Metode

Penguapan Pelarut

Kokristal kuersetin-asam glikolat dibuat dalam rasio molar 1:1 dan 1:2. Sejumlah kuersetin dan asam glikolat ditimbang sesuai dengan rasio molarnya dan dilarutkan dalam pelarut etanol secara terpisah. Kedua larutan

kemudian dicampur dan diaduk hingga homogen. Campuran larutan yang didapatkan selanjutnya diuapkan pada suhu ruang selama 2 hari. Kristal yang didapatkan selanjutnya disimpan dalam desikator.⁹

2.3.2. Pembuatan Kokristal Metode Slurry

Metode slurry dilakukan dengan membuat campuran fisik kuersetin-asam glikolat perbandingan molar 1:1; 1:2; sebanyak 1 gram. Campuran fisik tersebut kemudian ditambahkan pelarut etanol sebanyak 50,0 ml hingga membentuk suspensi. Suspensi selanjutnya diaduk menggunakan *magnetic stirrer* dan diuapkan selama 2 hari pada suhu ruang. Kristal yang didapatkan selanjutnya disimpan dalam desikator.¹²

2.3.3. Kristalinitas

Penentuan kristalinitas dilakukan menggunakan difraksi sinar-x serbuk dengan kondisi sebagai berikut : target/filter (monokromator) Cu, tegangan 40kV, arus 15mA, lebar slit DS= 1,25 dan 10 mm; SS = 1.25°, RS=0.3 mm. Data dikumpulkan dengan mode pengukuran pada rentang $2\theta = 4^\circ - 50^\circ$.⁹

2.3.4. Analisis Termal

Analisis termal dilakukan menggunakan *Differential Scanning Calorimeter* (DSC). Ditimbang sampel sebanyak 5 mg kemudian dimasukkan ke dalam sampel pan aluminium lalu dimasukkan ke dalam alat DSC. Alat diatur dengan kecepatan pemanasan 10°C / menit pada rentang suhu pemanasan 30 – 350°C. Titik lebur sampel diamati melalui profil termogram yang dihasilkan.⁹

2.3.5. Penentuan Uji Kelarutan Jenuh Kokristal

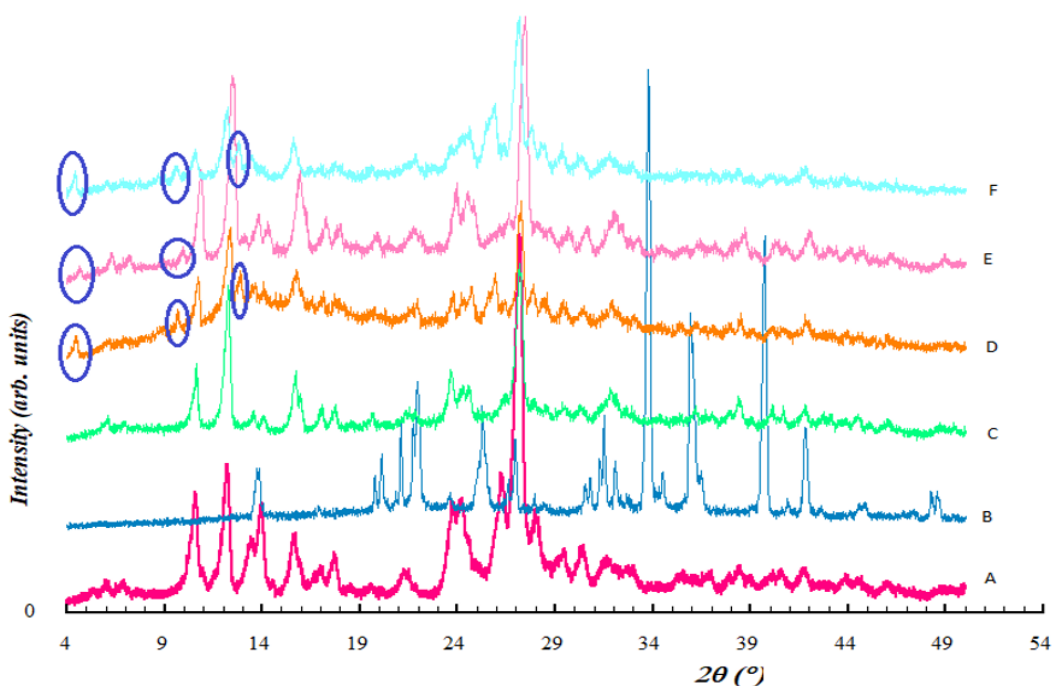
Uji kelarutan dilakukan pada larutan dapar sitrat pH 5,0 ±0,05 dengan cara menimbang sejumlah sampel dengan berat setara 20,0 mg kuersetin lalu sampel dimasukkan pada alat uji kelarutan yang berisi 50,0 ml pelarut. Sampel diaduk dengan kecepatan 100 rpm pada suhu 37±0,5°C dan diambil sejumlah 5,0 ml pada menit ke 60, 120, 180, dan 240. Sampel yang telah diambil

selanjutnya disaring dengan kertas saring Milipore 0,45 µm dan dianalisis menggunakan *spektrofotometer UV-Vis*.⁹

3. Hasil dan Pembahasan

Kokristal merupakan salah satu bentuk modifikasi padatan yang dilakukan untuk untuk mengubah sifat fisikokimia bahan obat, terutama sifat kelarutan. Sebuah kokristal farmasi merupakan kokristal yang terdiri dari bahan aktif obat dan koformer yang sesuai.⁷ Untuk dapat membentuk kokristal, molekul bahan obat akan berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan koformernya. Kuersetin, merupakan senyawa flavonoid dengan potensi antioksidan tinggi memiliki 5 gugus fungsi hidroksil dan 1 gugus karbonil yang berpotensi untuk membentuk ikatan hidrogen dengan gugus fungsi karboksilat koformer asam glikolat dan membentuk kokristal.^{1,13} Asam glikolat merupakan 2-hidroksi monokarboksilat asam, yaitu sebuah derivat asam asetat dengan gugus metil yang terhidrolaksi. Asam glikolat memiliki kelarutan yang sangat baik dalam air larut dalam etanol, etil eter, methanol,aseton, dan asam asetat. Adanya gugus karboksil pada molekul asam glikolat berpotensi untuk membentuk kokristal dengan molekul kuersetin.

Pembentukan kokristal kuersetin-asam glikolat dibuat dalam perbandingan molar 1:1 dan 1:2, menggunakan dua metode, yaitu penguapan pelarut dan slurry. Dari hasil analisis kristalinitas pada gambar 1 dan tabel 1, menunjukkan bahwa pembentukan kokristal KR-AG PP (1:1) tidak membentuk puncak difraksi baru yang spesifik dan berbeda dibandingkan dengan kedua komponen penyusunnya. Akan tetapi, pada KR-AG PP (1:2), muncul puncak difraktogram baru dan spesifik pada sudut 2θ 4,4°, 9,96° dan 12,88°. Pembentukan kokristal KR-AG SL (1:1), menghasilkan puncak difraktogram baru pada sudut 2θ 4,62° dan 9,96°, sedangkan KR-AG SL (1:2), terdapat tiga puncak difraktogram baru yaitu pada sudut 2θ 4,42°, 9,52°, dan 12,78°. Terbentuknya fase kristal padat baru atau kokristal dapat ditunjukkan dengan terbentuknya profil difraktogram yang



Gambar 1. Difraktogram sampel KR (A), AG (B), KR-AG PP (1:1) (C), KR-AG PP (1:2) (D), KR-AG SL (1:1) (E), dan KR-AG SL (1:2) slurry (F).

berbeda dari difraktogram murni kedua bahan pembentuknya.^{14,15,16}

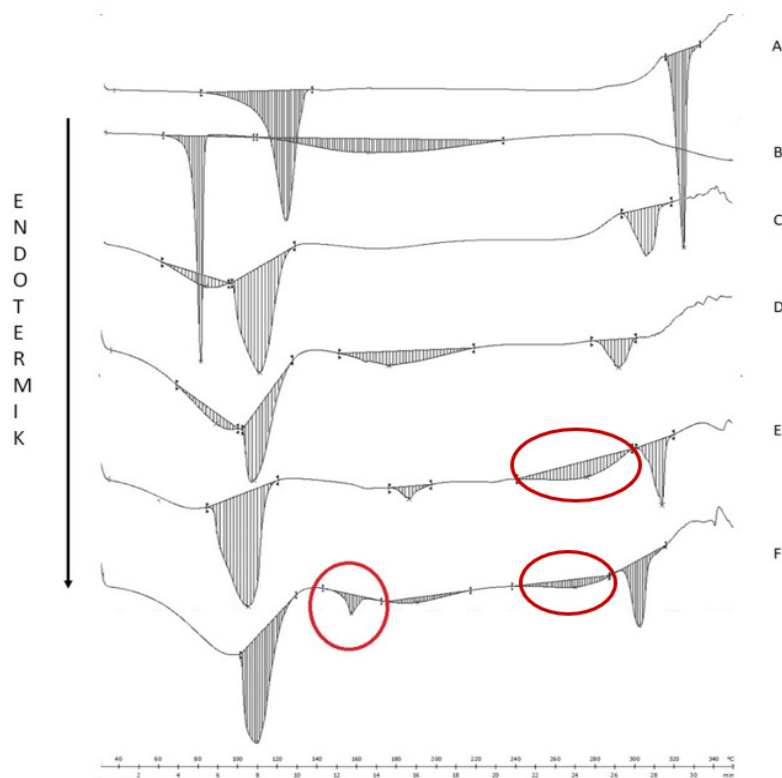
Munculnya puncak-puncak baru pada difraktogram menunjukkan adanya pembentukan bidang kristal baru sebagai hasil interaksi antara kuersetin dan asam glikolat. Berdasarkan hasil di atas, dapat diketahui bahwa pembentukan bidang kristal baru, yang menjadi salah satu ciri terbentuknya kokristal, menunjukkan hasil yang lebih optimal pada perbandingan molar KR-AG (1:2). Akan tetapi, masih munculnya puncak difraktogram kedua komponen penyusun di seluruh grafik menunjukkan bahwa perbandingan molar yang digunakan masih belum optimal. Perbandingan difraktogram

juga menunjukkan penurunan intensitas kisi kristal dari dua komponen penyusun sistem. Penurunan intensitas kisi kristal dari kuersetin menunjukkan adanya penurunan energi kisi kristal dari bahan. Energi kisi pada suatu padatan berpengaruh langsung terhadap energi yang dibutuhkan bahan untuk terlarut dalam pelarutnya.¹⁷

Hasil analisis termal pada gambar 2 dan tabel 2 menunjukkan bahwa puncak endotermik baru hanya ditemukan pada termogram E dan F, yaitu KR-AG SL 1:1 dan KR-AG SL 1:2. Adanya puncak endotermik baru menunjukkan terbentuknya fase padat baru pada sampel. Pembentukan kokristal ditunjukkan pembentukan fase padat baru

Tabel 1. Perbandingan sudut 2θ sampel KR, AG, KR-AG PP (1:1), KR-AG PP (1:2), KR-AG SL (1:1), dan KR-AG SL(1:2)

sudut 2θ (°)						
KR	AG	KR-AG 1:1 PP	KR-AG 1:2 PP	KR-AG 1:1 SL	KR-AG 1:2 SL	
-	-	-	4,4	4,62	4,42	
6,04	-	6,10	-	6,12	-	
-	-	-	9,64	9,96	9,52	
10,60	-	10,62	10,74	10,84	10,58	
12,24	-	12,26	12,3	12,54	12,22	
-	-	-	12,88	-	12,78	
13,58	-	-	-	-	-	
13,96	13,88	-	-	-	-	



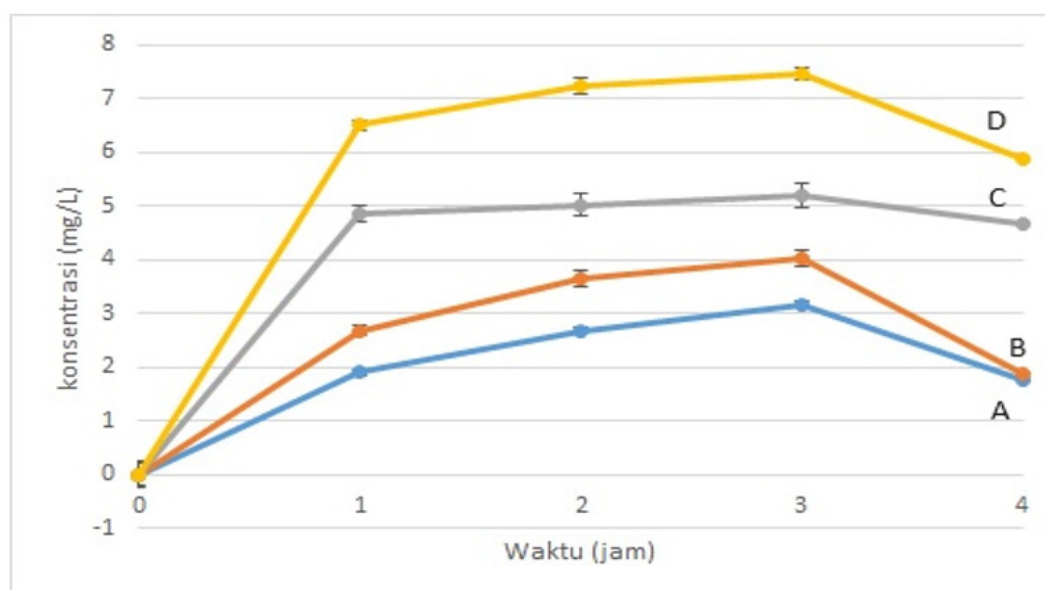
Gambar 2. Termogram sampel KR (A), AG (B), KR-AG PP (1:1) (C), KR-AG PP (1:2) (D), KR-AG SL (1:1) (E), dan KR-AG SL (1:2) slurry (F).

pada termogram dengan titik lebur yang berbeda dari kedua bahan pembentuknya.^{14,15} Bila dihubungkan dengan hasil pengujian difraksi sinar-X, pembentukan fase padat baru pada perbandingan molar 1:2 metode penguapan pelarut masih kurang optimal, sehingga fase padat tersebut belum dapat terdeteksi dengan jelas pada analisis termal. Selain itu, dari termogram juga dapat

disimpulkan bahwa metode slurry merupakan metode yang lebih optimal bila dibandingkan dengan metode penguapan pelarut pada pembentukan kokristal KR-AG 1:2. Akan tetapi, padatan kokristal yang merupakan sistem padatan baru dengan titik lebur yang spesifik berbeda dengan komponennya, belum terbentuk dengan sempurna. Hal tersebut diperkuat dengan adanya adanya

Tabel 2. Perbandingan puncak endotermik sampel KR, AG, KR-AG PP (1:1), KR-AG PP (1:2), KR-AG SL (1:1), dan KR-AG SL(1:2)

Sampel	Suhu (°C)	Entalpi (J/g)
KR	122,67	-214,43
	322,50	-119,04
AG	79,77	-229,10
KR-AG PP 1:1	110,93	-165,94
	306,01	-49,66
KR-AG PP 1:2	108,09	-80,85
	292,44	-27,07
KR-AG SL 1:1	105,50	-187,33
	276,44	-51,65
KR-AG SL 1:2	314,32	-38,84
	109,76	-125,91
	157,02	-10,85
	270,06	-19,74
	302,57	-45,80



Gambar 3. Profil kelarutan sampel KR (A), KR-AG CF 1:2 (B), KR-AG PP 1:2 (C) dan KR-AG SL 1:2

puncak termogram kuersetin, yaitu pada sekitar 109,76°C dan 302,57°C dengan nilai entalpi yang lebih rendah pada termogram (D), sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa perbandingan molar yang digunakan masih belum tepat. Perbandingan molar antara dua komponen yang kurang tepat menyebabkan interaksi molekular tidak dapat terjadi dengan optimal, sehingga pembentukan kokristal belum optimal.

Uji kelarutan dilakukan pada kokristal dengan perbandingan molar yang lebih optimal, yaitu kuersetin-asam glikolat 1:2. Berdasarkan gambar profil kelarutan pada gambar 3, diketahui bahwa semua sampel yaitu KR, campuran fisik kuersetin-asam glikolat (CF), KR-AG PP (1:2) dan KR-AG SL (1:2) memiliki kelarutan optimal pada waktu 180 menit. Data kelarutan pada menit ke 180 sampel secara berturut-turut menunjukkan peningkatan kelarutan dari data KR < KR-AG CF (1:2) < KR-AG PP (1:2) < KR-AG SL (1:2). Pembentukan kokristal KR-AG SL (1:2) menunjukkan peningkatan

kelarutan sebanyak 2x kelarutan bahan murni KR pada media uji kelarutan. Hasil tersebut sejalan dengan hasil pada analisis kristalinitas dan analisis termal yang menunjukkan bahwa metode slurry merupakan metode yang lebih optimal dalam pembentukan kokristal KR-AG (1:2).

Perbedaan hasil antara pembentukan KR-AG PP dan KR-AG SL disebabkan karena kuersetin dan asam glikolat memiliki kelarutan yang inkongruen dalam pelarut etanol. Kuersetin dan asam glikolat secara berturut-turut memiliki kelarutan sebesar 2 mg/ml dan 0,4 g/ml dalam pelarut etanol.¹⁸ Pembentukan kokristal antara dua komponen dengan kelarutan yang inkongruen pada pelarut akan sulit terbentuk, karena ketika jumlah pelarut makin turun selama proses penguapan, komponen dengan kelarutan yang lebih kecil akan mengalami presipitasi.¹⁹ Pembentukan kokristal antara dua komponen dengan kelarutan inkongruen akan lebih mudah terbentuk pada metode slurry, yaitu dengan menambahkan komponen yang

Tabel 3. Data perbandingan kelarutan jenuh (pada jam ke-3) sampel KR, KR-AG CF 1:2, KR-AG PP 1:2 dan KR-AG 1:2

Sampel	Kelarutan Jenuh (mg/L)
KR	3,1615 ± 0,0489
KR-AG CF 1:2	4,0362 ± 0,1618
KR-AG PP 1:2	5,1864 ± 0,1894
KR-AG SL 1:2	7,4654 ± 0,1438

kelarutannya lebih rendah pada larutan jenuh atau mendekati jenuh komponen lainnya.²⁰

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis kristalinitas dan analisis termal terhadap sampel KR-AG perbandingan 1:1 dan 1:2, diketahui pembentukan fase kristal baru lebih optimal pada perbandingan molar 1:2. Adanya perbedaan metode pembuatan, yaitu dengan metode penguapan pelarut dan slurry, baik pada perbandingan molar 1:1 maupun 1:2; pembentukan fase kristal baru lebih optimal pada pembuatan dengan metode slurry. Hasil uji kelarutan pada kokristal KR-AG 1:2 metode penguapan dan slurry menunjukkan peningkatan kelarutan yang lebih besar dimiliki oleh sampel metode slurry. Oleh karenanya, dapat disimpulkan bahwa metode slurry merupakan metode yang lebih optimal dalam pembentukan kokristal kuersetin-asam glikolat.

Ucapan Terimakasih

Penelitian didanai melalui Hibah Kelompok Riset (KeRis) tahun 2022 oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian Universitas Jember.

Referensi

1. Wang W, Sun C, Mao L, Liu F, Yang J, Gao Y. The Biological Activities, Chemical Stability, Metabolism and Delivery System of Quercetin : A Review. *Trends Food Sci. Technol.* 2016; 56:21-38.
2. Kandemir K, Tomas M, McClements DJ, Capanoglu E. Recent Advances on The Improvement of Quercetin Bioavailability. *Trends Food Sci. Technol.* 2022; 119: 192-200.
3. Hughey JR, Huang S, Williams III RO. Solid-State Techniques for Improving Solubility. In : Williams III, RO et al (eds) *Formulating Poorly Water Soluble Drugs Edisi ke-2.* Switzerland : AAPS Press Series 22. 2016.
4. Ali HRH, Alhalaweh A, Mendes NFC, Ribeiro-Claro P, Velaga SP. Solid-state Vibrational Spectroscopic Investigation of Cocrystals and Salt of Indomethacin. *Cryst Eng Comm.* 2012;14: 6665–74.
5. Pandey J, Prajapati P, Shimpi MR, Tandon P, Velaga SP, Srivastava A, et al. Studies of Molecular Structure, Hydrogen Bonding and Chemical Activity of a Nitrofurantoin-L-Proline Cocrystal: a Combined Spectroscopy and Quantum Chemical Approach. *RSC Adv.* 2016 ;6: 74135–54.
6. Singh M, Baru H, Jyothi VSGSS, Dhondale MR, Nambiar AG, Agrawal AK, et al. Cocrystals by Designs : A Rational Coformer Selection Approach for Tackling the API Problem. *Pharmaceutics.* 2023; 15(4) :1161.
7. Thakuria R, Delori A, Jones W, Lipert MP, Roy L, Rodriguez-Hornedo N. Pharmaceutical Cocrystals and Poorly Soluble Drugs. *Int J Pharm.* 2013; 453(1):101-25.
8. Smith AJ, Kavuru P, Wojtas L, Zaworotko MJ, Shytle D. Cocrystals of Quercetin with Improved Solubility and Oral Bioavailability. *Mol. Pharmaceutics.* 2011;8(5): 1867-76.
9. Wisudyaningsih B, Siswodihardjo, S, Setyawan D. Co-crystallization of Quercetin and Isonicotinamide Using Solvent Evaporation Method. *Trop J Pharm Res.* 2019; 18(4): 697-702
10. Wu N, Zhang Y, Ren J, Zeng A, Liu J. Preparation of Quercetin-nicotinamide Cocrystals and Their Evaluation Under In Vivo and In Vitro Condition. *RSC Adv.* 2020;10: 21852-9.
11. Liu F, Wang LY, Yu MC, Li YT, Wu ZY, Yan CW. A New Cocrystal of Isoniazid-Quercetin with Hepatoprotektif Effect : The Design, Structure and In Vitro/ In Vivo Performance Evaluation. *Eur J Pharm Sci.* 2020; 144:105216.
12. Friscic T, Childs SL, Rizvi SAA, Jones W. The Role of Solvent in Mechanochemical and Sonochemical Cocrystal Formation : a Solubility-Based Approach for Predicting Cocrystallisation Outcome. *Cryst Eng Comm.* 2009; 11: 418-26.
13. Kato K, Ninomiya M, Tanaka K, Koketsu M. Effects of Functional Groups and Sugar Composition of Quercetin Derivatives on

- Their Radical Scavenging Properties. *J Nat Prod.* 2016; 79 (7): 1808-14.
14. Masuda T, Yoshihashi Y, Yonemochi, E, Fujii K, Uekusa H, Terada K. Cocrystallization and Amorphization Induced by Drug-Excipient Interaction Improves the Physical Properties of Acyclovir. *Int J Pharm.* 2012; 422: 160-9.
 15. Bruni G, Maietta M, Maggi L, Mustarelli P, Ferrara C, Berbenni V, et al. Preparation and Physicochemical Characterization of Acyclovir Cocrystals with Improved Dissolution Properties. *J Pharm Sci.* 2013; 102(11): 4079-86.
 16. Sarkar A, Rohani S. Cocrystals of Acyclovir with Promising Physicochemical Properties. *J Pharm Sci.* 2015; 104(1): 98-105.
 17. Roy L, Lipert MP, Rodriguez-Hornedo N. Co-crystal Solubility and Thermodynamic Stability. In: Wouters J, Quere L (Eds). *Pharmaceutical Salts and Co-crystals.* Cambridge : The Royal Society of Chemistry; 2012.
 18. Reyes L, Nikitine C, Vilcoq L, Fongarland P. Autocatalyzed and Heterogeneously Catalyzed Esterification Kinetics of Glycolic Acid with Ethanol. *React Chem Eng.* 2022; 7(2):460-74.
 19. Friscic T, Jones W. Recent Advances in Understanding the Mechanism of Cocrystal Formation via Grinding. *Cryst Growth Des.* 2009; 9(3):1621-37.
 20. dah sapo Child SL, Rodriguez-Hornedo N, Sreenivas L, Jayasankar A, Maheshwari C, McCausland L, et al. Screening Strategies Based on Solubility and Solution Composition Generate Pharmaceutically Acceptable Cocrystals of Carbamazepine. *Cryst Eng Comm.* 2008; 10(7): 856-64.