

# Uso de cocrisales para mejorar la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos

*Using cocrystals to improve the solubility and dissolution rate of drugs*

Katherine Alvarado López<sup>1</sup>

Recibido:25/07/2015 / Aprobado:20/10/2015

## Resumen

La baja solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos es una limitación para el transporte y la absorción oral, por lo tanto presentan una baja biodisponibilidad. Los cocrisales son una clase importante de materiales farmacéuticos que pueden mejorar las propiedades fisicoquímicas de un fármaco. El objetivo de esta revisión es demostrar el papel de los cocrisales en la mejora de la disolución y la solubilidad de los fármacos, además de ofrecer una visión general de la preparación y desarrollo de estas estructuras. El uso de los cocrisales farmacéuticos para mejorar estas propiedades se demuestra utilizando varios ejemplos tomados de la literatura, donde investigaciones realizadas demuestran que los cocrisales mejoran las propiedades de los fármacos, y la presentan como una técnica exitosa para lograr una mejor solubilidad y velocidad de disolución.

**Palabras claves:** cocrisales farmacéuticos, solubilidad, velocidad de disolución, cocrisalización, biodisponibilidad.

## Abstract

Low solubility as well as the dissolution rate of drugs is a limitation for their oral transport and absorption; therefore, drugs have low bioavailability. Co-crystals are an important class of pharmaceutical materials which can improve the physicochemical properties of a drug. The objective of this review is to present the role of co-crystals in improving dissolution rate and solubility of drugs, and a general overview of co-crystals' preparation and elaboration. The use of pharmaceutical co-crystals to improve these properties is demonstrated using several examples taken from the literature reviewed; co-crystals improve drug properties; it is proven that using co-crystals is a successful technique to achieve greater solubility and dissolution rates.

**Key words:** pharmaceutical co-crystal, solubility, dissolution rate, cocrystallization, bioavailability.

## INTRODUCCIÓN

La solubilidad y la velocidad de disolución son los parámetros clave para el efecto terapéutico de un fármaco. La solubilidad es uno de los parámetros más importantes para alcanzar la concentración deseada del fármaco en la circulación sistémica de la respuesta farmacológica. Más de 92% de los fármacos enumerados en la Farmacopea de los Estados Unidos presentan mala solubilidad (Brahmankar & Jaiswal, 2009). Además, se reconoce que en general la industria farmacéutica más del 40% de las drogas recién descubiertas muestran la misma desventaja (Prasanna *et al.* 2012).

En este sentido, un objetivo importante en el desarrollo farmacéutico es aumentar la solubilidad y velocidad de disolución del fármaco mientras mantiene una estructura química estable. Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS por sus siglas en inglés), los principales factores que afectan la absorción oral de un medicamento son la solubilidad y permeabilidad (Good y Rodríguez-Hornedo, 2009).

Según el BCS, los fármacos con baja solubilidad y absorción, y por lo tanto con baja biodisponibilidad oral, pertenecen a las drogas

---

<sup>1</sup> Laboratorista Químico, Universidad de Costa Rica. Estudiante de Licenciatura en Laboratorista Químico, Sede de Occidente, Universidad de Costa Rica. Ministerio de Agricultura y Ganadería, Servicio Fitosanitario del Estado. Correo electrónico: katherinealvaradolo@gmail.com

de la clase II. Generalmente, el limitante para el transporte y la absorción de los fármacos de esta clase, es la velocidad de disolución (Buraphacheep y Morakul, 2015). Por lo que tiempos de disolución muy largos pueden resultar en una menor absorción del fármaco y esto puede afectar que el fármaco se disuelva mientras que permanece en el tracto gastrointestinal, lo cual es lo más deseable. La velocidad de disolución del polvo puede ser también dependiente del tamaño de partícula (Schultheiss y Newman, 2009).

Los cocrystalos ofrecen la oportunidad de modificar la composición de la materia y sus propiedades físicas y/o químicas, sin alterar los enlaces covalentes ya existentes. Estas estructuras se presentan como un nuevo campo de la química sustentable en donde se obtienen fases sólidas de ingrediente farmacéutico activo (API por sus siglas en inglés), a través de reacciones en estado sólido (Blagden *et al.* 2007). Adicionalmente, los cocrystalos representan una oportunidad de modificar las propiedades biofarmacéuticas y farmacotécnicas de un API, y permiten obtener nuevos sólidos farmacéuticos con propiedades distintas de solubilización, velocidad de disolución, estabilidad física y/o química, higroscopicidad, compactabilidad, fluidez, por mencionar algunas (Peterson *et al.* 2006).

En esta revisión se analiza la función de los cocrystalos en la mejora de la velocidad de disolución y la solubilidad de los fármacos poco solubles en agua. El objetivo es mostrar las mejoras en solubilidad a través del uso de cocrystalos farmacéuticos, así como una visión general de la preparación y desarrollo de estos compuestos.

## COCRISTALES FARMACEUTICOS

Un cocrystal farmacéutico está compuesto de un API y un coformador apropiado (Schultheiss *et al.* 2011). Un API puede formar cocrystalos con una variedad aceptable de coformadores apropiados. Más de 90 API han sido objeto de cocrystalización farmacéutica debido a que pueden exhibir una

mayor solubilidad y estabilidad, además de su capacidad de formar enlaces de hidrógeno (Cheney *et al.* 2011). Otros materiales como polimorfos, sales y sólidos amorfos, también han sido ampliamente utilizados para mejorar la disolución y la biodisponibilidad de fármacos poco solubles (Thakuria *et al.* 2013).

Con frecuencia, los coformadores son seleccionados con base en los enlaces de hidrógeno y perfiles toxicológicos (Schultheiss y Newman, 2009). En general, los coformadores son pequeños ácidos orgánicos, aunque algunos con otras propiedades de ionización han sido cocrystalizados con éxito. Los cocrystalos dependen de interacciones como enlaces de hidrógeno,  $\pi$ - $\pi$ , e interacciones de Van der Waals; sin embargo, el enlace de hidrógeno es el más frecuente (Chun, 2011).

Una evaluación del API se lleva a cabo al incluir el número y disposición de los donantes y los aceptores de enlaces de hidrógeno, la capacidad de formar una sal y la solubilidad (pKa) (Childs *et al.* 2008). Los API que son rígidas y altamente simétricas, poseen bajo peso molecular por lo que son más propensas a cocrystalizar (Schultheiss y Newman, 2009). Predecir si una reacción de cocrystalización tendrá éxito no es posible, por lo tanto las reacciones deben llevarse a cabo experimentalmente en condiciones variadas con diferentes técnicas para encontrar los cocrystalos disponibles (Issa *et al.* 2009).

Una propiedad importante de los cocrystalos es que la solubilidad es altamente dependiente de las concentraciones de los componentes en la fase de solución, por su parte; un ligero exceso de coformador puede disminuir significativamente la solubilidad en equilibrio (Aakeröy *et al.* 2013). Los cocrystalos tienen varias ventajas entre las que se citan, la forma cristalina estable (en comparación con los sólidos amorfos), no hay necesidad de hacer o romper enlaces covalentes, existe la capacidad teórica de todos los tipos de moléculas API para formar cocrystalos, la existencia de numerosos coformadores (los aditivos alimentarios,

conservantes, excipientes farmacéuticos y otros API) (Byrn *et al.* 1999). Se pueden producir mediante síntesis de estado sólido de tecnologías verdes de alto rendimiento, sin disolvente o subproductos (Yadav *et al.* 2009).

Las propiedades físicas desfavorables de un potencial fármaco sólido no pueden ser abordadas mediante la modificación de las moléculas de la API, sólo cuando se cambian las formulaciones. A pesar de que la formación de sal es el método más utilizado para cambiar una formulación de un fármaco, la falta de adecuados grupos ácidos o básicos en el API o problemas con las propiedades físicas de las sales (por ejemplo, su tendencia a formar solvatos) excluye el uso de sales. (Fabian, 2009) (Aakeröy *et al.* 2007).

Sin embargo, las interacciones limitan seriamente la capacidad para diseñar cocrystal. Compuestos homólogos (con los mismos grupos funcionales y los mismos sintones posibles) a menudo presentan diferente reactividad hacia la formación de un cocrystal, mientras que algunas moléculas son capaces de formar cocrystal sin tener sintones obvios que las conectan (Saha *et al.* 2005). Se propone que la selección de coformadores basadas en la forma y polaridad aumente la tasa de éxito de la formación de cocrystal (Fabian, 2009).

## SOLUBILIDAD DE COCRISTALES FARMACEUTICOS

La formación de sales de los API constituye el principal método para mejorar la solubilidad de los mismos. Sin embargo, los solvatos e hidratos se forman al quedar atrapadas moléculas del disolvente o de agua dentro de la red cristalina; esto puede representar un problema si durante el periodo de almacenamiento las moléculas de disolvente se liberan de la red cristalina ya que puede afectar la estabilidad de la forma farmacéutica (Saucedo-Balderas *et al.* 2014). En ocasiones estas sales no tienen las propiedades sólidas adecuadas o no se pueden formar debido a la ausencia de grupos ionizables en la estructura química de la API (Jones *et al.* 2006).

Hay un número de consideraciones cuando se habla de datos de solubilidad. El primero es el equilibrio frente a las mediciones de solubilidad cinética. Valores de solubilidad cinéticos son valores aproximados, generalmente basados en una medición en un punto del tiempo. A menos que en los experimentos preliminares hayan sido formados, no se sabe si se ha alcanzado el equilibrio en el marco de tiempo utilizado. Para solubilidad en equilibrio, se toma en cuenta una serie de puntos de tiempo y medidas para asegurar que la solución haya alcanzado el equilibrio (Schultheiss y Newman, 2009). El tiempo requerido para alcanzar la solubilidad de equilibrio también puede ser un factor para el desarrollo basado en el tiempo de residencia en el estómago y los intestinos (Schultheiss y Newman, 2009).

La solubilidad del cocrystal aumenta con la solubilidad de los componentes y las concentraciones de transición de ligando. cuando la solubilidad del ligando es aproximadamente 10 veces más alta que la del el fármaco conduce a que el cocrystal sea más soluble que la droga (Bethune *et al.* 2009). A pesar de que se espera que la solubilidad y punto de fusión estén correlacionados, la serie de cocrystal estudiados demuestran que las interacciones solvente-soluto dominan sobre las energías reticulares, sobre todo en el agua (Good y Rodríguez-Hornedo, 2009).

El diseño de cocrystal bajo el punto de fusión podría ser deseable para los medicamentos termolábiles en los cuales se necesita el proceso de fusión. Una baja temperatura se asocia con mayor solubilidad; sin embargo, las solubilidades acuosas de los cocrystal no confirman tal comportamiento (Good, 2010). Se han reportado revisiones en donde se muestran ejemplos acerca de la mejoría en la solubilidad de un API en forma de cocrystal con respecto al fármaco libre (Thakuria *et al.* 2013).

## MÉTODOS DE PREPARACIÓN O SÍNTESIS

Los cocristales farmacéuticos se preparan principalmente por métodos en solución y por métodos en estado sólido. Los métodos en solución consisten en mezclar cantidades equimolares del API y del coformador en un disolvente adecuado, con la finalidad de que al evaporarse el disolvente se obtengan los cocristales (Prasad *et al.* 2012; Sekhon, 2009).

En la cristalización en solución se pueden emplear diferentes métodos como la evaporación a temperatura ambiente, el rápido enfriamiento, el enfriamiento lento de la solución saturada caliente y la precipitación con un anti-disolvente (Fucke *et al.* 2012). Para evitar problemas de cristalización en soluciones, los métodos mecanoquímicos se han empleado para generar cocristales con poco o ningún uso de disolvente. Dada la importancia de los cocristales, la obtención de estos materiales con poco o ningún uso de disolvente hace que sean materiales atractivos desde numerosas perspectivas (Atkinson, 2011). Sin embargo, la aplicación de mecanoquímica en el contexto de la síntesis de cocristales permanece en sus inicios.

Los métodos sólidos son una aplicación de la síntesis mecanoquímica y consisten en moler en un mortero o en un molino, cantidades equimolares del API y del coformador. Una modificación de esta técnica consiste en agregar gotas de algún disolvente al momento de hacer la molienda (Lin *et al.* 2014). Esta técnica se conoce como molienda asistida con gotas de solvente ya que a menudo es necesario añadir una pequeña cantidad de disolvente en la molienda para promover la formación del cocrystal (Surov *et al.* 2014). En algunos casos el disolvente no es necesario para que ocurra la reacción y algunas formas de cocristales no se puede observar si se usa el mismo disolvente en cada molienda (Childs y Hardcastle, 2007).

En la técnica de fundido se prepara la mezcla y se calienta por encima del punto de fusión eutéctico y se deja cristalizar (Fucke *et al.* 2012). Una

variación se denomina preparación de contactos o fusión mixta y es un procedimiento que emplea ciclos de fusión y enfriamiento repetidos los cuales resultan en el crecimiento del cocrystal. La presencia de las diferentes formas se distingue generalmente por el punto de fusión y por la visualización de la región de interfaz cuando se utiliza luz polarizada (Steed, 2013).

## EJEMPLOS DE MODIFICACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN POR COCRISTALIZACIÓN

### ITRACONAZOL

En la síntesis de cocristales de itraconazol comercializado como la cápsula *Sporanox*<sup>®</sup>, se especifica que los cocristales fueron estudiados con el fin de mejorar la absorción de la API y mantener la cristalinidad y estabilidad (Shevchenko *et al.* 2013). La disolución de cocristales de itraconazol exhibe un perfil de disolución similar a la de la formulación comercializada *Sporanox*<sup>®</sup>. Además, se demuestra el uso de cocristales farmacéuticos sin comprometer la cristalinidad y estabilidad aunque no se obtuvieron mejoras en solubilidad (Yadav *et al.* 2009).

### MELOXICAM

Se informó de un cocrystal formado entre meloxicam y aspirina con una solubilidad cinética superior y, por tanto, tiene el potencial para alcanzar la concentración terapéutica humana en un tiempo mucho más corto que el meloxicam puro (Cheney *et al.* 2011). Se observaron diferencias de solubilidad mucho más significativas a pH 7,4, donde el cocrystal mostró una mejora de 44 veces en la solubilidad en comparación con la de meloxicam al mismo pH (Cheney *et al.* 2010).

### DICLOFENACO

Se determinaron tres estructuras de cocristales con el diclofenaco: (DC)-(AP),

(DC)·(AMP) y (DC)·(ACMP) (Aakeröy *et al.* 2013). Estos cocrystalos muestran que alteran el punto de fusión del diclofenaco, lo que sugiere que las propiedades físicas de mayor relevancia como solubilidad farmacéutica, biodisponibilidad, estabilidad térmica, etc., han sido alteradas (Surov *et al.* 2014). Se pudo encontrar que el punto de fusión de los agentes de cocrystalización puede ser utilizado para predecir con precisión el punto de fusión de los correspondientes cocrystalos. En este caso se mejoró la velocidad de disolución del diclofenaco (Aakeröy *et al.* 2013).

### NORFLOXACINA

En un estudio realizado con norfloxacin, se hace un intento por mejorar la solubilidad acuosa del mismo. La cocrystalización fue investigada con los ácidos isonicotinamida, malónico, succínico y maleico como coformadores; se obtuvo un cocrystal con isonicotinamida y sales con los demás coformadores ácidos (Thakuria *et al.* 2013). La solubilidad aparente de norfloxacin fue de 0,21 mg/ml y con el cocrystal se obtuvo 0,59 mg/ml, después de 72 horas reveló una mejora de aproximadamente tres veces en la solubilidad del cocrystal (Thakuria *et al.* 2013).

### FUROSEMIDA

El furosemida es un fármaco diurético que es utilizado en el tratamiento de la hipertensión y el edema, pertenece a las drogas de IV clase según la BCS, las cuales poseen baja solubilidad y baja permeabilidad (Kerr *et al.* 2015). Los coformadores de citosina, adenina y cafeína fueron estables en una suspensión de etanol-agua al 10% y con valores de solubilidad de 11, 7 y 6 veces mayores respectivamente, en comparación con la furosemida pura; los cocrystalos con urea, acetamida, nicotinamida e isonicotinamida, sin embargo, convierten a la furosemida en 24 horas (Goud *et al.* 2012).

### DIFLUNISAL

En las mediciones de la temperatura de saturación (Diflunisal + nicotinamida + etanol) se confirma la estabilidad del cocrystal, con respecto a los componentes puros (Wang *et al.* 2013). Se encontró una velocidad de disolución para ser 20% mayor que la de diflunisal puro, esto confirma el potencial de esta nueva forma de cocrystal de diflunisal que prevé formulaciones nuevas y más eficientes para el diflunisal (Évora *et al.* 2014).

### CARBAMAZEPINA

Carbamazepina es un fármaco antiepiléptico con problemas de formulación asociados a la existencia de una variedad de formas polimórficas y una tendencia a formar solvato e hidratos (Johnston *et al.* 2008). Debido a su escasa solubilidad (0,009 mg / mL) se requiere generalmente en dosis altas para lograr el efecto terapéutico (Porter *et al.* 2008).

Se estudiaron las concentraciones de transición y solubilidades de carbamazepina con coformadores tales como nicotinamida, ácido malónico, ácido glutárico, sacarina, ácido oxálico, ácido succínico y ácido salicílico en una variedad de disolventes (agua, etanol, isopropanol y acetato de etilo); la solubilidad acuosa estimada de los siete cocrystalos de carbamazepina fue entre 2 y 152 veces mayor que la solubilidad de la forma de hidrato de carbamazepina estable (Good y Rodríguez-Hornedo, 2009).

### CURCUMINA

La curcumina es un compuesto nutracéutico activo que se encuentra en la cúrcuma india. Tiene varios efectos farmacológicos incluyendo antiinflamatorios, antiviral, antihongos, antibacterianas y propiedades antioxidantes. Como un antioxidante que se ha encontrado para ser por lo menos diez veces mejor que la vitamina E. La curcumina, sin embargo, tiene solubilidad acuosa pobre (8.7 mg / L), que es la principal barrera para su aprobación como un agente terapéutico (Najar y Azim, 2014). Se formaron cocrystalos de

curcumina con resorcinol y pirogalol en un medio de etanol-agua 40% (en un medio acuoso puro 90% de la curcumina se descompone). A partir del experimento de disolución se observó que cocristales con resorcinol y pirogalol disuelven aproximadamente entre 5 y 12 veces más rápido, respectivamente, que la forma básica de curcumina (Sanphui *et al.* 2011).

## CONCLUSIONES

Los cocristales farmacéuticos son de suma importancia para modificar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, especialmente en lo que se refiere a la solubilidad y velocidad de disolución; se demuestra que es una técnica exitosa para obtener mejoras en estas propiedades a través de todas las investigaciones realizadas con diferentes fármacos. Los cocristales son ventajosos para drogas que carecen de grupos ácidos o básicos y, por tanto, son inadecuadas para la formación de sales.

El uso de cocristales en la industria farmacéutica representa una gran oportunidad de desarrollo de drogas más eficientes en comparación con las ya existentes, que le den una mejor calidad de vida a quien las utilice. El estudio de cocristales farmacéuticos se realiza en el nuevo campo de química verde al tratarse de reacciones en estado sólido y con un uso mínimo de disolventes, lo que lo convierte en una técnica muy atractiva.

La correcta selección de coformadores y técnicas de preparación como fundido, molienda asistida con solvente y solución permiten la formación de un cocrystal novedoso y patentable, por lo tanto es un gran aporte a la industria farmacéutica. Además, los cocristales pueden ser un medio muy importante en la mejora de otras propiedades del API como estabilidad, punto de fusión higroscopicidad, compactabilidad, fluidez, etc, por lo que también es importante el desarrollo de cocristales con este otro fin. Debido a todas sus propiedades y ventajas es probable que en un futuro cercano los cocristales se presenten como

alternativas comerciales a las formulaciones actuales de las drogas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aakeröy, C; Fasulo, M; Desper, J. (2007) Cocrystal or salt: does it really matter? *Molecular Pharmaceutics*, 4(3):317-22.
- Aakeröy, C; Grommet, A; Desper, J. (2013) Co-Crystal Screening of Diclofenac. *Pharmaceutics*, 3: 601-614.
- Atkinson, M. (2011) *Fundamentals and applications of co-crystal methodologies: reactivity, structure determination, and mechanochemistry*. [PhD Thesis]. Iowa: University of Iowa, Graduate College.
- Bethune, S; Huang, N; Jayasankar, A; Rodríguez-Hornedo, N. (2009) Understanding and Predicting the Effect of Cocrystal Components and pH on Cocrystal Solubility. *Cryst. Growth Des.*; 9(9):3976–3988.
- Blagden, N; de Matas, M; Gavan, P; York, P. (2007). Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Adv Drug Deliv Rev*; 59:617-630.
- Brahmankar, D; Jaiswal, S. (2009) *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. A Treatise* (2 Ed.). New Delhi, India: Vallabh Prakashan.
- Buraphacheep, V; Morakul, B. (2015) Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10 (1): 13-23.
- Byrn, S; Pfeiffer, R; Stowell, J. (1999) *Solid-state chemistry of drugs*. West Lafayette: SSCI.

- Cheney, M; Weyna, D; Shan, N; Hanna, M; Wojtas, L; Zaworotko, M. (2011) Coformer selection in pharmaceutical cocrystal development: A case study of a meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (6): 2172–2181.
- Cheney, M; Weyna, D; Shan, N; Hanna, M; Wojtas, L; Zaworotko, M. (2010) Supramolecular architectures of meloxicam carboxylic acid cocrystals, a crystal engineering case study. *Crystal Growth & Design*, 10: 4401–4413.
- Childs, S. y Hardcastle, K. (2007) Cocrystals of Piroxicam with Carboxylic Acids. *Crystal Growth & Design*; 7 (7):1291-1304.
- Childs, S; Rodriguez-Hornedo, N; Reddy, L; Jayasankar, A; Maheshwari, C; McCausland, L; Shipplett, R; Stahly, B. (2008). Screening Strategies based on solubility and solution composition generate pharmaceutically acceptable cocrystals of carbamazepine. *CrystEngComm*; 10: 856–864
- Chun, N. (2011) *Engineering cocrystal solubility and stability via ionization and micellar solubilization*. [PhD Thesis]. Michigan: The University of Michigan, College of pharmacy.
- Évora, A; Castro, R; Maria, T; Silva, M; ter Horst, J; Canotilho, J; Eusébio, E. (2014) A thermodynamic based approach on the investigation of a diflunisal pharmaceutical co-crystal with improved intrinsic dissolution rate. *International Journal of Pharmaceutics*, 466: 68–75.
- Fabian, L. (2009) Cambridge structural database analysis of molecular complementarity in cocrystals. *Crystal Growth & Design*, 9 (3):1436–1443.
- Fucke, K; Myz, A; Shakhtshneider, T; Boldyreva, E; Griesser, U. (2012) How good are the crystallisation methods for co-crystals? A comparative study of piroxicam. *New J. Chem*; 36:1969-1977.
- Good, D. (2010) *Pharmaceutical cocrystal eutectic analysis: study of thermodynamic stability, solubility, and phase behavior*. [PhD Thesis]. Michigan: The University of Michigan, College of pharmacy.
- Good, D; Rodríguez-Hornedo, N. (2009) Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth & Design*, 9 (5): 2252–2264.
- Goud, N; Gangavaram, S; Suresh, K; Pal, S; Manjunatha, S; Nambiar S, Nangia, A. (2012) Novel furosemide cocrystals and selection of high solubility drug forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(2): 664–680.
- Issa, N; Karamertzanis, P; Welch, G; Price, S. (2009) Computational attempts are ongoing to predict cocrystal formation. *Cryst. Growth Des*; 9: 442–453.
- Johnston, A; Johnston, B; Kennedy, A; Florence, A. (2008) Targeted crystallisation of novel carbamazepine solvates based on a retrospective random forest classification. *CrystEngComm*; 10: 23–25.
- Jones, W; Motherwell, W; Trask, A. (2006) Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement. *MRS Bull*; 31: 875-879.
- Kerr, H; Softley, L; Suresh, K; Nangia, A; Hodgkinson, P; Radosavljevic, I. (2015) A furosemide–isonicotinamide cocrystal: an investigation of properties and extensive structural disorder. *CrystEngComm*; 17: 6707-6715.

- Lin, H; Wu, T; Lin, S. (2014) Screening and characterization of cocrystal formation of metaxalonenwith short-chain dicarboxylic acids induced by solvent-assistedgrinding approach. *Thermochim Acta*; 575: 313-321.
- Najar, A; Azim, Y. (2014) Pharmaceutical Co-Crystals: A New Paradigm of Crystal Engineering. *Journal of the Indian Institute of Science*; 94 (1): 45–68.
- Peterson, M; Hickey, M; Zaworotko, M; Almarsson, Ö. (2006). Expanding the scope of crystal form evaluation in pharmaceutical science. *J Pharm Pharmaceut Sci*; 9(3):317-326.
- Porter, W; Elie, S; Matzger, A. (2008) Polymorphism in carbamazepine cocrystals. *Cryst. Growth Des*; 8: 14–16.
- Prasad, R; Rakesh, M; Jyotsna, R; Mangesh, S; Anita, P; Mayur, P. (2012) Pharmaceutical Cocrystallization: A Review. *IJPCS*; 3: 725-736.
- Prasanna, A; Kumar, M; Krishna, V; Vijetha, A; Ashwini, G. (2012) Formulation development of irbesartan (poorly water-soluble drug) immediate release tablets. *International research journal of pharmacy*; 3 (2): 117-120.
- Saha, B; Nangia, A; Jaskolski, M. (2005) Crystal engineering with hydrogen bonds and halogen bonds. *CrystEngComm*; 7:355–358 55.
- Sanphui, P; Goud, N; Khandavilli, U; Nangia, A, (2011) Fast dissolving curcumin cocrystals. *Cryst. Growth Des*; 11: 4135–4145.
- Saucedo-Balderas, M; Zúñiga-Lemus, O; Ortégón-Reyna, D; González-González, J. (2014) Los cocrystalos farmacéuticos: conceptos generales. *An. Real Acad. Farm*; 80 (2): 265-273.
- Schultheiss, N; Newman, A. (2009) Pharmaceutical Cocrystals and Their Physicochemical Properties. *Crystal Growth & Design*, 9 (6): 2950–2967.
- Schultheiss, N; Roe, M; Boerrigter, S. (2011) Cocrystals of nutraceutical pcoumaric acid with caffeine and theophylline: polymorphism and solid-state stability explored in detail using their crystal graphs. *Cryst Eng Comm*, 13: 611–619.
- Sekhon, B. (2009) Pharmaceutical co-crystals, a review. *Ars Pharmaceutica*, 50 (3): 99-117.
- Shevchenko, A; Miroshnyk, I; Pietilä, L; Haarala, J; Salmia, J; Sinervo, K; Mirza, S; van Veen, B; Kolehmainen, E; Yliruusi, J. (2013) Diversity in Itraconazole Cocrystals with Aliphatic Dicarboxylic Acids of Varying Chain Length. *Cryst. Growth Des.*; 13 (11): 4877–4884.
- Steed, J. (2013) The role of co-crystals in pharmaceutical design. *Trends in pharmacological sciences*; 34 (3):185-193.
- Surov, A; Voronin, A; Manin, A; Manin, N; Kuzmina, L; Churakov, A; Perlovich, G. (2014) Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal and Diclofenac with Theophylline. *Mol. Pharmaceutics*; 11 (10): 3707–3715.
- Thakuria, R; Delori, A, Jones, W; Lipert, M; Roy, L; Rodriguez-Hornedo, N. (2013) Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 453: 101– 125.
- Wang, I; Tan, B; Zhang, H; Deng, Z. (2013) Pharmaceutical Cocrystals of Diflunisal with Nicotinamide or Isonicotinamide. *Organic Process Research and Development*; 17 (11): 1413–1418.

Yadav, A; Shete, A; Dabke, A; Kulkarni, P; Sakhare, S. (2009) Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71 (4): 359-370.