

ABSTRACT & EXECUTIVE SUMMARY
PENELITIAN FUNDAMENTAL



**STUDI TERMODINAMIKA DAN KINETIKA KELARUTAN
KOKRISTAL ATORVASTATIN**

Tahun ke 1 dari rencana 2 tahun

TIM PELAKSANA :

Yudi Wicaksono, S.Si., M.Si., Apt. NIDN : 0024077603

Budipratiwi Wisudyaningsih, S.Farm., M.Sc., Apt. NIDN : 0027128101

Universitas Jember
Jember, Nopember 2015

STUDI TERMODINAMIKA DAN KINETIKA KELARUTAN KOKRISTAL ATORVASTATIN

Yudi Wicaksono¹, Budipratiwi Wisudyaningsih¹
¹Fakultas Farmasi Universitas Jember
Sumberdana Fundamental

ABSTRAK

Pada sistem penggolongan biofarmasetika, atorvastatin termasuk obat kelas II yaitu mempunyai permeabilitasnya besar namun kelarutan kecil. Kokristal adalah metode yang saat ini banyak dikembangkan untuk memperbaiki kelarutan, kecepatan disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisik dari bahan obat. Tujuan penelitian ini adalah 1) mengembangkan kokristalisasi atorvastatin 2) mengetahui kinetika kelarutan dari kokristal atorvastatin. Penelitian dirancang 2 tahun. Pada tahun I (2015) dilakukan kokristalisasi atorvastatin dan karakterisasinya. Target penelitian pada tahun I adalah didapatkan prosedur preparasi kokristal atorvastatin dan data karakternya. Pada tahun II (2016) dilakukan penentuan kinetika kelarutan. Dari penelitian yang telah dilakukan pada tahun I didapatkan hasil yaitu atorvastatin Ca (Atv) dan asam suksinat (AS) dapat membentuk kokristal dengan titik eutektik Eu_1 136,57 °C pada fraksi molar Atv 0,3 dan Eu_2 120,96 °C pada fraksi molar Atv 0,5. Atv dan AS dengan metode penguapan pelarut menggunakan pelarut metanol dapat membentuk kokristal Atv-AS dengan titik lebur 198,4 - 205,9 °C tergantung pada perbandingan Atv dan AS. Perbandingan stoikiometris Atv dan AS yang dapat membentuk kokristal Atv-AS adalah (1:1) melalui interaksi ikatan hidrogen antara molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AS yang ditunjukkan dari hasil karakterisasi dengan FTIR yaitu adanya perubahan puncak spektra karbonil gugus karboksilat AS dari bilangan gelombang 1690 cm^{-1} menjadi 1709-1712 cm^{-1} . Sedangkan pada kokristalisasi dan karakterisasi Atv dengan asam malonat (AM) didapatkan hasil yaitu Atv dan AM dapat membentuk kokristal dengan titik eutektik Eu_1 117,44 °C pada fraksi molar Atv 0,4 dan Eu_2 102,45 °C pada fraksi molar Atv 0,6. Atv dan AM dengan metode penguapan pelarut menggunakan pelarut metanol dapat membentuk kokristal Atv-AS dengan titik lebur 199,2 - 204,6 °C tergantung pada perbandingan Atv dan AM.

Kata Kunci : Eutektik, skrining kokristal, asam suksinat, atorvastatin

STUDI TERMODINAMIKA DAN KINETIKA KELARUTAN KOKRISTAL ATORVASTATIN

Yudi Wicaksono¹, Budipratiwi Wisudyaningsih¹
¹Fakultas Farmasi Universitas Jember
Sumberdana Fundamental

EXECUTIVE SUMMARY

Pendahuluan

Atorvastatin adalah senyawa obat dengan nama kimia ($[(R-(R^*,R^*))]-2-(4\text{-fluorophenyl})\text{-beta, delta-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-}[(\text{phenylamino})\text{carbonyl}]\text{-1H-pyrrole-1-heptanoic acid}$) yang merupakan salah satu obat golongan statin. Atorvastatin secara peroral digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL) dan trigliserida. Pada sistem penggolongan biofarmasetika, atorvastatin termasuk dalam obat kelas II yaitu mempunyai kelarutan kecil namun permeabilitasnya besar. Hal ini dikarenakan atorvastatin sangat sulit larut dalam air namun memiliki permeabilitas usus yang tinggi sehingga bioavailabilitas peroralnya sangat rendah yaitu hanya sekitar 12% (Anwar et al., 2011).

Saat ini, pendekatan kokristal merupakan metode yang banyak dikembangkan oleh industri farmasi untuk memperbaiki kelarutan, kecepatan disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisik dari bahan obat (BO). Kokristal adalah padatan kristalin yang strukturnya homogen, mengandung dua atau lebih komponen dengan perbandingan stoikiometris. Kokristal farmasetik terdiri atas sebuah BO dan komponen lainnya yang disebut sebagai *coformers*. BO dalam bentuk kokristal dirancang dengan menerapkan prinsip-prinsip molekular, termodinamika dan kinetika untuk membentuk interaksi intermolekular seperti daya kontak Van der Waals, interaksi tumpang tindih $\pi\text{-}\pi$, dan ikatan hidrogen dari komponen-komponen penyusunnya (Qiao, 211).

Kelarutan merupakan parameter penting yang berhubungan dengan efektifitas terapeutik suatu BO. Hal ini karena kelarutan dapat mempengaruhi kecepatan disolusi BO yang merupakan faktor penting untuk terjadinya proses absorpsi. Namun demikian saat ini masih sangat sedikit publikasi yang membahas tentang aspek teoritis peningkatan kelarutan kokristal terhadap obat-obat sulit larut dalam air. Hal ini dikarenakan pada sistem kokristal kesetimbangan kelarutan sangat sulit ditentukan pada waktu terjadi transformasi padatan dalam suatu larutan. Ketika suatu larutan menyebabkan terjadinya transformasi padatan BO menjadi bentuk yang lebih stabil secara termodinamika, maka secara bersamaan terjadi pula perubahan dalam kecepatan pelarutannya.

Perubahan bentuk padatan dalam suatu larutan bukan merupakan satu-satunya faktor yang menentukan kecepatan pelarutan atau disolusi. Proses pelarutan atau disolusi juga dipengaruhi oleh luas permukaan, distribusi ukuran partikel dan adanya gerakan dalam cairan. Pengujian disolusi intrinsik telah banyak dilakukan untuk BO bentuk tunggal. Namun masih sangat sedikit dilakukan pada BO dalam bentuk kokristal. Kecepatan disolusi intrinsik didasarkan pada pengukuran dari padatan serbuk tersusun rapat yang diketahui luas permukaannya pada kondisi hidrodinamika terkendali dan tidak dipengaruhi oleh ukuran partikel.

Beberapa tahun ini menjelang berakhirnya hak paten atorvastatin pada tahun 2011 telah banyak dilakukan penelitian untuk meningkatkan kelarutan dari atorvastatin. Metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan atorvastatin antara lain adalah dengan teknik pembentukan garam, solvat, dispersi padat dan koamorf. Sedangkan penelitian tentang peningkatan kelarutan atorvastatin dengan teknik kokristal sampai saat ini belum dilakukan. Oleh karena itu sangat perlu untuk dilakukan penelitian tentang studi kelarutan dinamis dan disolusi intrinsik pada kokristal atorvastatin. Dari penelitian tersebut ditargetkan akan diperoleh data-data untuk menyusun teori baru tentang faktor-faktor yang mempengaruhi parameter kelarutan dinamis dan disolusi intrinsik pada kokristal atorvastatin.

Metode Penelitian

Bahan dan Alat

Bahan yang digunakan dalam penelitian adalah atorvastatin Ca, asam suksinat, asam malonat, metanol p.a, etanol p.a, chloroform p.a, isopropilalkohol p.a, asetonitril p.a, Na₂HPO₄.H₂O p.a, KH₂PO₄, NaH₂ PO₄.H₂O, NaCH₃COOH Anhydrous, dan membran filter 0,45 µm. Sedangkan alat utama yang digunakan adalah *polarized microscope*, *X-ray diffractometer*, *FT-IR spectrometer*, *differential scanning calorimete (DSC)*, *spektrofotometer UV-Vis*, *scanning electron microscopy*, *disolution tester*, alat pengocok, dan penangas air dengan termostat.

Metode

Penentuan Diagram Fase Campuran Biner Atorvastatin Ca-Coformer

Diagram fase campuran biner atorvastatin Ca-coformer dilakukan dengan perbandingan molar atorvastatin Ca-coformer 0:100, 10:90, 20:80, 30:70, 40:60, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10 dan 100:0. Atorvastatin Ca dan coformer dengan perbandingan molar yang berbeda-beda tersebut masing-masing kemudian dicampur secara fisik dan diamati dengan DSC. Puncak endotermik diplot terhadap fraksi molar (Setyawan *et al.* , 2014).

Skrining Pembentukan Kokristal Dengan Metode Kontak Panas

Metode kontak panas dilakukan dengan mikroskop polarisasi yang dilengkapi papan pemanas elektrik. Daerah kontak (*contact zone*) yang terjadi antara padatan *coformer* dan leburan atorvastatin Ca diamati terjadinya pertumbuhan kristal baru dibawah mikroskop polarisasi pada perbesaran yang sesuai (Setyawan *et al.*, 2004).

Preparasi Kokristal Dengan Metode Penguapan Lambat

Atorvastatin Ca dikokristalisasi dengan *coformer* asam suksinat dan asam malonat. Metode preparasi kokristal yang digunakan yaitu dengan metode penguapan pelarut (Brown, 2012; Kumar *et al.* 2013). Atorvastatin Ca dan *coformer* dengan perbandingan tertentu dimasukkan kedalam gelas beker. Ditambahkan pelarut dan diaduk hingga semua padatan terlarut. Selanjutnya dibiarkan pada suhu ruang untuk terjadinya penguapan pelarut secara lambat. Padatan yang didapatkan kemudian digerus dan dikarakterisasi.

Karakterisasi Kokristal

Karakterisasi kokristal dilakukan dengan *difraksi X-ray*, *spektroskopi FT-IR*, *scanning electron microscopy* dan *differential scanning calorimetry*.

Studi kinetika kelarutan kokristal

Kinetika kelarutan ditentukan dengan mengukur *apparent solubility*, kecepatan disolusi serbuk dan disolusi intrinsik kokristal

Hasil dan Pembahasan

Hasil Pembuatan Diagram Fase Campuran Fisik Atv-AS

Berdasarkan kurva DSC campuran fisik didapatkan puncak difraktogram Atv-AS. Dari hasil tersebut didapatkan bahwa Atv dan AS mempunyai titik lebur masing-masing sebesar 159,35 dan 188,51 °C. Nilai titik lebur tersebut sesuai dengan nilai yang disebutkan dalam literatur (Zhang *et al.*, 2009; Ober and Gupta, 2012). Pada kurva DSC dari campuran Atv-AS yang mempunyai dua puncak menunjukkan bahwa puncak pertama pada suhu lebih rendah adalah merupakan titik atau suhu eutektik campuran, sedangkan puncak kedua pada suhu lebih tinggi merupakan titik lebur dari fraksi dominan dalam campuran.

Dengan menggunakan data puncak difraktogram maka dapat disusun diagram fase campuran Atv-AS. Dari hasil diagram fase tersebut diketahui bahwa diagram fase Atv-AS mempunyai dua titik eutektik yaitu Eu_1 136,57 °C pada fraksi molar Atv 0,3 dan Eu_2 120,96 °C pada fraksi molar Atv 0,5. Sedangkan profil kurva diagram fase Atv-AS mempunyai bentuk tipe W-shape yang mengindikasikan Atv dan AS membentuk kokristal Atv-AS (Stoler and Warner, 2015).

Hasil Skrining Pembentukan Kokristal Atv-AS Dengan Metode Kontak Panas

Hasil menunjukkan bahwa solidifikasi dari leburan Atv mempunyai bentuk mikrostruktur tidak beraturan (*irregular*) sedangkan AS mempunyai bentuk lempeng bersilangan (*crossed plates*). Pada perlakuan kontak panas antara Atv dan AS didapatkan daerah kontak dengan bentuk mikrostruktur baru yang mengindikasikan pembentukan kokristal Atv-AS.

Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AS dengan DSC

Kurva DSC Atv-AS menunjukkan bahwa pada semua formula terdapat puncak baru yang diduga merupakan puncak titik lebur dari hasil pembentukan kokristal antara Atv dan AS dengan titik lebur Atv-AS (1:1) ; Atv-AS (1:2) dan Atv-AS (2:1) berturut-turut adalah 205,9 ; 204,6 dan 198,4 °C. Namun pada kurva DSC Atv-AS (1:2) juga terdapat puncak baru pada 117, °C yang diduga merupakan puncak eutektik antara kokristal Atv-AS dengan Atv atau AS.

Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AS dengan XRD

Dari hasil karakterisasi dengan XRD diketahui bahwa kokristalisasi pada semua perbandingan Atv-AS mengindikasikan terbentuknya kokristal Atv-AS dengan ditandai munculnya puncak baru yaitu pada θ 18,2 ; 18,7 dan 13,0. Namun demikian pada Atv-AS (1:2) masih terdapat AS bentuk murni yang ditandai dengan masih adanya puncak pada θ 20,1. Begitu juga dengan Atv-AS (2:1) juga terbentuk kokristal Atv-AS namun masih terdapat Atv bentuk murni yang ditandai dengan masih adanya puncak pada θ 5,5. Disamping itu pada Atv-AS (2:1) membentuk campuran semikristalin yang ditandai dengan rendahnya intensitas dari puncak. Hal ini diduga karena Atv bentuk murni didalam campuran telah berubah menjadi bentuk amorf bercampur dengan Atv-As bentuk kokristal. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa perbandingan stoikiometris Atv-As yang dapat membentuk kokristal adalah (1:1).

Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AS dengan Spektroskopi FT-IR

Karakterisasi kokristal Atv-AS dengan FTIR menghasilkan spektra yang menunjukkan bahwa AS mempunyai puncak spektra spesifik pada bilangan gelombang 1690 cm^{-1} yaitu menunjukkan keberadaan karbonil dari gugus asam karboksilat. Kokristalisasi Atv-AS menyebabkan adanya interaksi antar molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AS. Hal ini ditunjukkan dengan adanya perubahan puncak spektra karbonil dari gugus karboksilat ke bilangan gelombang 1709-1712 cm^{-1} .

Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AS dengan SEM

Hasil karakterisasi kokristal Atv-AS dengan SEM tampak bahwa partikel Atv murni berbentuk batang sedangkan AS murni juga berbentuk batang dengan ukuran yang lebih besar jika dibandingkan dengan Atv. Partikel kokristal Atv-AS (1:1) pada gambar tampak berupa masa padat dengan tekstur permukaan kasar, sedangkan partikel kokristal Atv-AS (1:2) berupa partikel

dengan tekstur berongga. Partikel kokristal Atv-AS (2:1) tampak sebagai masa padat dengan tekstur permukaan halus.

Hasil Kokristalisasi dan Karakterisasi Atv-AM

Hasil Pembuatan Diagram Fase Campuran Fisik Atv-AM

Dari hasil pemeriksaan dengan DSC didapatkan bahwa AM mempunyai titik lebur $135,65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pada kurva DSC dari campuran Atv-AM mempunyai dua puncak yang menunjukkan bahwa puncak pertama pada suhu lebih rendah adalah titik atau suhu eutektik campuran, sedangkan puncak kedua pada suhu lebih tinggi adalah titik lebur dari fraksi dominan dalam campuran. Dengan menggunakan data puncak difraktogram maka dapat disusun diagram fase campuran Atv-AM. Dari hasil diagram fase tersebut diketahui bahwa diagram fase Atv-AM mempunyai dua titik eutektik yaitu $\text{Eu}_1\ 117,44\text{ }^{\circ}\text{C}$ pada fraksi molar Atv 0,4 dan $\text{Eu}_2\ 102,45\text{ }^{\circ}\text{C}$ pada fraksi molar Atv 0,6. Sedangkan profil kurva diagram fase Atv-AM mempunyai bentuk tipe W-shape yang

Hasil Skrining Pembentukan Kokristal Atv-AM Dengan Metode Kontak Panas

Hasil skrining pembentukan kokristal Atv-AM dengan metode kontak panas menunjukkan bahwa solidifikasi dari leburan Atv mempunyai bentuk mikrostruktur tidak beraturan (*irregular*) sedangkan AM mempunyai bentuk jarum lembut. Pada perlakuan kontak panas antara Atv dan AM didapatkan daerah kontak dengan bentuk mikrostruktur baru yang mengindikasikan pembentukan kokristal Atv-AM.

Hasil Preparasi Kokristal Atv-AM Dengan Metode Penguapan Pelarut

Kokristalisasi Atv-AM dengan metode penguapan pelarut dilakukan dengan menggunakan pelarut metanol. Preparasi kokristal Atv-AM dilakukan dengan metode penguapan pelarut dengan menggunakan pelarut metanol. Proses penguapan pelarut dilakukan pada suhu $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ selama 5×24 jam.

Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AM Dengan DSC

Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM menunjukkan bahwa pada semua formula terdapat puncak baru yang diduga merupakan puncak titik lebur dari hasil pembentukan kokristal antara Atv dan AM dengan titik lebur Atv-AM (1:1) ; Atv-AM (1:2) dan Atv-AM (2:1) berturut-turut adalah $204,6$; $202,3$ dan $199,2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Namun pada kurva DSC Atv-AS (1:2) juga terdapat puncak baru pada $122\text{ }^{\circ}\text{C}$ yang diduga merupakan puncak eutektik antara kokristal Atv-AM dengan Atv atau AM.

Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AM Dengan XRD

Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan XRD tampak bahwa kokristalisasi pada semua perbandingan Atv-AM mengindikasikan terbentuknya bahan semikristalin dengan ditandai tidak adanya puncak-puncak dengan intensitas diatas 200. Hal ini diperkirakan karena masih dominannya atorvastatin bentuk murni yang tidak membentuk kokristal dan berubah menjadi bentuk amorf. Namun demikian pada Atv-AM (1:2) terdapat puncak-puncak baru pada θ 19,9; 21,9 dan 26,0 yang mengindikasikan Atv-AM (1:2) membentuk kokristal. Dengan demikian dapat ditarik kesimpulan bahwa Atv-AM perbandingan (1:2) dapat membentuk kokristal Atv-AM.

Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AM Dengan Spektroskopi FT-IR

Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM menghasilkan spektra yang menunjukkan bahwa AM mempunyai puncak spektra spesifik pada bilangan gelombang 1690 cm^{-1} yaitu menunjukkan keberadaan karbonil dari gugus asam karboksilat. Kokristalisasi Atv-AM menyebabkan adanya interaksi antar molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AM. Hal ini ditunjukkan dengan adanya perubahan puncak spektra karbonil dari gugus karboksilat ke bilangan gelombang $1709\text{-}1712\text{ cm}^{-1}$.

Hasil Karakterisasi Kokristal Atv-AM Dengan SEM

Hasil karakterisasi kokristal Atv-AM dengan SEM tampak bahwa partikel Atv murni berbentuk batang sedangkan AM murni juga berbentuk batang dengan ukuran yang lebih besar jika dibandingkan dengan Atv. Partikel kokristal Atv-AM (1:1) pada gambar tampak berupa partikel dengan tekstur permukaan kasar yang terbentuk dari partikel-partikel berukuran lebih kecil, sedangkan partikel kokristal Atv-AM (1:2) berupa partikel yang tersusun dari partikel berbentuk plat berukuran lebih kecil. Partikel kokristal Atv-AM (2:1) tampak sebagai masa padat dengan tekstur permukaan halus dengan ukuran yang relatif seragam. Perbandingan Atv-AM akan mempengaruhi proses kristalisasi kokristal sehingga menghasilkan bentuk dan ukuran partikel kokristal Atv-AM yang berbeda.

Kesimpulan

Dari penelitian yang telah dilakukan pada Tahun I dapat ditarik beberapa kesimpulan yaitu :

1. Metode diagram fase dan metode kontak panas dapat digunakan untuk skrining pembentukan kokristal Atv-AS dan kokristal Atv-AM.
2. Dengan metode diagram fase dan metode kontak panas diketahui bahwa Atv dan AS dapat membentuk kokristal dengan titik eutektik $Eu_1\ 136,57\text{ }^{\circ}\text{C}$ pada fraksi molar Atv 0,3 dan $Eu_2\ 120,96\text{ }^{\circ}\text{C}$ pada fraksi molar Atv 0,5. Sedangkan Atv dan AM dapat membentuk kokristal

dengan titik eutektik yaitu Eu_1 117,44 °C pada fraksi molar Atv 0,4 dan Eu_2 102,45 °C pada fraksi molar Atv 0,6.

3. Atv dan AS dengan metode penguapan pelarut (metanol) dapat membentuk kokristal Atv-AS yang berdasarkan hasil karakterisasi dengan DSC diketahui bahwa titik leburnya adalah 205,9 ; 204,6 dan 198,4 °C, tergantung pada perbandingan Atv dan AS. Berdasarkan hasil karakterisasi dengan XRD diketahui perbandingan stoikimometris Atv dan AS yang dapat membentuk kokristal Atv-AS adalah (1:1) yang ditunjukkan dengan munculnya puncak baru yaitu pada θ 18,2 ; 18,7 dan 13,0. Pembentukan kokristal Atv-AS diduga melalui interaksi ikatan hidrogen antara molekul Atv dengan gugus karboksilat dari AS yang ditunjukkan dari hasil karakterisasi dengan FTIR yaitu adanya perubahan puncak spektra karbonil gugus karboksilat AS dari bilangan gelombang 1690 cm^{-1} menjadi 1709-1712 cm^{-1} . Sedangkan pada kokristalisasi dan karakterisasi Atv-AM didapatkan hasil yaitu Atv dan AM dapat membentuk kokristal dengan titik titik lebur 199,2 - 204,6 °C tergantung pada perbandingan Atv dan AM.

Daftar Pustaka

- Anwar, M., Warsi, M.H., Mallick, N., Akhter, S., Gahoi, S., Jain a, J.K., Talegaonkar, S., Ahmad, F.J., Khar, R.K., 2011. Enhanced bioavailability of nano-sized chitosan–atorvastatin conjugate after oral administration to rats, *Europ. J. of Pharm. Sci.*, Vol. 44, p. 241–249
- Brown, R., 2012. *Investigating Pharmaceutical Co-crystals As a Means To Improve The Solubility Of a Drug*. Thesis. University of Kansas
- Chadha, R., Kuhad, A., Arora, P., Kishor, S., 2012. Characterisation and evaluation of pharmaceutical solvates of Atorvastatin calcium by thermoanalytical and spectroscopic studies, *Chem., Cent., J.*, 6 (114), p. 1-15.
- Grossjohann, C., Eccles, K.S., Maguire, A.R., Lawrence, S.E., Tajber, L., Corrigan, O.I., Healy, A.M., 2012. Characterisation, solubility and intrinsic dissolution behaviour of benzamide : dibenzyl sulfoxide cocrystal, *Int. J. of Pharm.*, Vol. 422, p. 24– 32
- Gubbi, S.R., Jarag, R., 2010. Formulation and characterization of atorvastatin calcium liquisolid compacts, *Asian J. of Pharm. Sci.*, 5 (2), p. 50-60
- Kadu,P.J., Kushare, S.S., Thacker, D.D., Gattani, S.G., 2011. Enhancement of oral bioavailability of atorvastatin calcium by self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), *Pharm. Dev. and Tech.*, Vol. 16(1), p. 65–74
- Kim, J.S., Kim, M.S., Park, H. J., Jin, S. J., Lee, S., Hwang, S. J., 2008. Physicochemical properties and oral bioavailability of amorphous atorvastatin hemi-calcium using spray-drying and SAS process, *Int. J. of Pharm.*, 359, p. 211–219

- Kim, M.S., Jin, S.J., Kim, J.S., Park, H.J., Song, H.S., Neubert, R.H., Hwang, S.J., 2008. Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process, *European J. of Pharm. and Biopharm.*, 69, p. 454–465
- Kumar, G.S.S., Seethalakshmi, P.G., Bhuvanesh, N., Kumaresan, S., 2013. Cocrystals of caffeine with formylphenoxyaliphatic acids: Syntheses, structural characterization, and biological activity. *J. of Mol. Struct.*, 1034, pp. 302–309
- Narasaiah, L., Reddy, K., Kumar, R., Kumar, K., Raju, Kumar, S., Reddy, V., 2010. Improved dissolution rate of Atorvastatin calcium using solid dispersions with PEG-4000, *J. Chem. Pharm. Res.*, Vol. 2(3), p.304-311
- Ober, C.A., Gupta, R.B., 2012. Formation of Itraconazole–Succinic Acid Cocrystals by Gas Antisolvent Cocrystallization. *Pharm Sci Tech*, 13, p.1396-406
- Patela, J.R., Carlton, R.A., Needham, T.E., Chichester, C.O., Vogt, F.G., 2012. Preparation, structural analysis, and properties of tenoxicam cocrystals, *Int. J. of Pharm.*, Vol. 436, p.685– 706
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., Trappitt, G., 2011. Pharmaceutical cocrystals : An overview, *Int. J. of Pharm.*, 419, p. 1– 11
- Rao, S. K., Prasad, T., Mohanta, G. P., Manna, P. K., 2011. An Overview of Statins as Hypolipidemic Drugs, *Int. J. of Pharm. Sci. and Drug Res.*, Vol. 3(3), p. 178-183
- Shayanfar, A., Ghavimi, H., Hamishehkar, H., Jouyban, A., 2013. Coamorphous Atorvastatin Calcium to Improve its Physicochemical and Pharmacokinetic Properties, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, Vol. 16 (4), p. 577 – 587.
- Stoler, E., Warner, J.C., 2015. Non-covalent derivatives: cocrystals and eutectics. *Molecules*, 20, p.14833-48
- Tsutsumi, S., Iida, M., Tada, N., Kojima, T, Ikeda, Y., Moriwaki, T., Higashi, K., Moribe, K., Yamamoto, K., 2011. Characterization and evaluation of miconazole salts and cocrystals for improved physicochemical properties, *Int. J. of Pharm.*, Vol. 421, p. 230– 236.
- Zhang, H.X., Wang, J.X., Zhang, Z.B., Le, Y., Shen, Z.G., Chen, Z.F., 2009. Micronization of atorvastatin calcium by antisolvent precipitation process. *Int J Pharm.*, 374, p.106-13