



Designing of Stable Cocrystals of Cytarabine and Doxorubicin HCl Using Suitable Coformers

Dheeraj H M¹, Ankit AWASTHI¹, Aravind PAI², Sumith BIRANGAL²,
Vasanthraju S.G.¹, Girish PAI² & Muddukrishna Badamane SATHYANARAYANA^{1*}

¹ Department of Pharmaceutical Quality Assurance, Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, Karnataka, India.

² Department of Pharmaceutical Chemistry, Manipal College of Pharmaceutical Sciences, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, Karnataka, India

SUMMARY. In the present study cocrystal of cytarabine with L-tartaric acid and nicotinamide and cocrystal of Doxorubicin HCl with maraviroc has been prepared. The cytarabine and doxorubicin HCl are potential anticancer drugs used in the treatment of various types of cancer. Though they have certain advantages, they also have issues like low oral bioavailability, metabolic stability, toxicity and show major side effects during the treatment. In order to enhance their therapeutic potential, an attempt has been made to develop the cocrystals of both the drugs using crystal engineering. The prepared cocrystals will exhibit enhanced improved oral bioavailability, metabolic stability, and therapeutic potential. A cocrystal is a structurally homogenous crystalline material containing an API and the conformer in definite stoichiometric amounts. In this study the coformers selected were L-tartaric acid and nicotinamide for cytarabine and maraviroc for doxorubicin HCl based on the ease of hydrogen bond formation. The cocrystals of Cytarabine with L-Tartaric acid and doxorubicin HCl with maraviroc were prepared in ratio 1:1,1:2,2:1. The cocrystals of Cytarabine with nicotinamide was prepared in ratio 1:1. Both the drugs formed stable cocrystals with the selected coformers. The formation of cocrystal was confirmed by FTIR, DSC, and PXRD. The saturation solubility of cytarabine with L-tartaric acid did not show higher solubility when compared to pure cytarabine. The solubility of cytarabine with nicotinamide cocrystal 1:1 ratio was increased by 1.47 fold as compared to pure drug. And cocrystals of doxorubicin HCl-maraviroc showed higher solubility when compared to pure doxorubicin HCl. The cocrystals of ratio 1:1, 1:2 and 2:1 showed an increased solubility with an increase by 1.72, 1.68, and 2.46 folds, respectively as compared to pure drug.

RESUMEN. En el presente estudio se ha preparado el cocrystal de citarabina con ácido L-tartárico y nicotinamida y el cocrystal de doxorubicina HCl con maraviroc. Citarabina y doxorubicina HCl son posibles medicamentos contra el cáncer utilizados en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Aunque tienen ciertas ventajas, también tienen problemas como baja biodisponibilidad oral, estabilidad metabólica, toxicidad y muestran efectos secundarios importantes durante el tratamiento. Con el fin de mejorar su potencial terapéutico, se ha intentado desarrollar los cocrystal de ambas drogas mediante ingeniería de cristales. Los cocrystal preparados exhibieron una biodisponibilidad oral mejorada, estabilidad metabólica y potencial terapéutico. Un cocrystal es un material cristalino estructuralmente homogéneo que contiene un API y el conformador en cantidades estequiométricas definidas. En este estudio, los conformeros seleccionados fueron ácido L-tartárico y nicotinamida para citarabina y maraviroc para doxorubicina HCl en función de la facilidad de formación de enlaces de hidrógeno. Los cocrystal de citarabina con ácido L-tartárico y doxorubicina HCl con maraviroc se prepararon en una proporción de 1:1, 1:2 y 2:1. Los cocrystal de citarabina con nicotinamida se prepararon en una proporción de 1:1. Ambas drogas formaron cocrystal estables con los conformeros seleccionados. La formación de cocrystal fue confirmada por FTIR, DSC y PXRD. La solubilidad de saturación de la citarabina con ácido L-tartárico no mostró una mayor solubilidad en comparación con la citarabina pura. La solubilidad de la citarabina con la relación de nicotinamida cocrystal 1: 1 se incrementó en 1,47 veces en comparación con el fármaco puro. Y los cocrystal de doxorubicina HCl-maraviroc mostraron una mayor solubilidad en comparación con el de doxorubicina HCl puro. Los cocrystal de relación 1:1, 1:2 y 2:1 mostraron una mayor solubilidad con un aumento de 1.72, 1.68 y 2.46 veces, respectivamente, en comparación con el fármaco puro.

KEY WORDS: cocrystals, cytarabine, doxorubicin HCl, HPLC, L-tartaric acid, maraviroc, nicotinamide, saturated solubility studies, solid state characterisation.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* krishna.mbs@manipal.edu