

PENINGKATAN DISOLUSI ETIL P-METOKSISINAMAT MELALUI KOKRISTALISASI DENGAN ASAM TARTRAT: EVALUASI MULTI-PH UNTUK OPTIMALISASI BIOAVAILABILITAS ORAL

Revika Rachmaniar, Rival Ferdiansyah, Fauzan Ahmad Mudzakkir, Nela Simanjuntak*

Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Bandung, Jawa Barat, Indonesia.

*Penulis Korespondensi: nela123@stfi.ac.id

ABSTRAK

Etil p-metoksisinamat (EPMS) adalah senyawa bioaktif dari rimpang kencur dengan aktivitas antiinflamasi dan antikanker yang potensial sebagai kandidat obat baru. Namun, kelarutan rendah EPMS (128,1 mg/L) yang termasuk BCS kelas II membatasi laju disolusi dan bioavailabilitasnya. Penelitian ini bertujuan meningkatkan laju disolusi EPMS melalui pembentukan kokristal dengan asam tartrat, serta menentukan rasio koformer optimal dan kondisi pH yang memberikan peningkatan disolusi paling besar. Kokristal EPMS-asam tartrat dibuat menggunakan metode *solvent drop grinding* dengan rasio stoikiometri 1:1, 1:2, dan 1:3. Uji disolusi partikulat dilakukan menggunakan alat disolusi tipe II dalam tiga media dapar (HCl pH 1,2; asetat pH 4,5; fosfat pH 6,8) pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ selama 60 menit ($n=3$). Kokristal rasio 1:3 dalam medium HCl pH 1,2 memberikan hasil terbaik dengan peningkatan disolusi hingga 8,5 kali lipat dibandingkan EPMS murni ($p<0,05$). Peningkatan signifikan juga terjadi pada semua media pH yang diuji. Kokristalisasi dengan asam tartrat berhasil meningkatkan disolusi EPMS secara signifikan pada semua kondisi pH, dengan potensi meningkatkan bioavailabilitas oral EPMS sebagai kandidat obat antiinflamasi.

Kata kunci: Etil p-metoksisinamat, Asam tartrat, Kokristal, Disolusi, Bioavailabilitas.

ABSTRACT

Ethyl p-methoxycinnamate (EPMC) is a bioactive compound from *Kaempferia galanga* rhizome with potential anti-inflammatory and anticancer activities as a new drug candidate. However, the low solubility of EPMC (128.1 mg/L) classified as BCS class II limits its dissolution rate and bioavailability. This study aimed to increase the dissolution rate of EPMC through cocrystal formation with tartaric acid, and to determine the optimal coformer ratio and pH condition that provides the greatest dissolution enhancement. EPMC-tartaric acid cocrystals were prepared using solvent drop grinding method with stoichiometric ratios of 1:1, 1:2, and 1:3. Particulate dissolution testing was performed using type II dissolution apparatus in three buffer media (HCl pH 1.2; acetate pH 4.5; phosphate pH 6.8) at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ for 60 minutes ($n=3$). Cocrystal ratio 1:3 in HCl medium pH 1.2 provided the best result with dissolution enhancement up to 8.5-fold compared to pure EPMC ($p<0.05$). Significant improvements also occurred in all tested pH media. Cocrystallization with tartaric acid successfully increased EPMS dissolution significantly at all pH conditions, with potential to enhance oral bioavailability of EPMC as an anti-inflammatory drug candidate.

Keywords: Ethyl p-methoxycinnamate, Tartaric acid, Cocrystal, Dissolution, Bioavailability.

PENDAHULUAN

Etil p-metoksisinamat (EPMS) adalah metabolit sekunder utama yang diisolasi dari rimpang kencur

(*Kaempferia galanga* L.) yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antikanker yang menjanjikan sebagai kandidat obat (Sulaiman *et al.*, 2008; Umar *et al.*,

2014; Sasaki *et al.*, 2025). Meskipun memiliki potensi terapeutik yang baik, EPMS menghadapi tantangan signifikan dalam pengembangan sediaan oral karena kelarutannya yang rendah dalam air (128,1 mg/L pada 25°C) (Isadiartuti *et al.*, 2017). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), EPMS termasuk dalam kategori kelas II dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Pada obat BCS kelas II, laju disolusi menjadi faktor pembatas utama untuk absorpsi dan bioavailabilitas (Amidon *et al.*, 1995; Savjani *et al.*, 2012). Oleh karena itu, peningkatan laju disolusi sangat penting untuk mengoptimalkan bioavailabilitas oral EPMS. Sekitar 30% obat di pasaran dan 70% kandidat obat dalam tahap pengembangan termasuk dalam klasifikasi BCS II (Albetawi *et al.*, 2021). Beberapa metode telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan EPMS, termasuk sistem solid dispersion dengan polimer hidrofilik (peningkatan hingga 3,63 kali lipat) (Jessica *et al.*, 2025), modifikasi polimorfisme dengan pelarut non-polar (Wardhana *et al.*, 2025), dan *nanoscale confinement* (Rachmaniar *et al.*, 2022). Kokristalisasi telah menjadi strategi yang semakin populer untuk

memodifikasi sifat fisikokimia *Active Pharmaceutical Ingredients* (APIs) karena tidak memerlukan pembentukan atau pemutusan ikatan kovalen (Bavishi and Borkhataria, 2016). Koformer berbasis asam karboksilat seperti asam tartrat merupakan pilihan yang aman dan efektif (Duggirala *et al.*, 2016; Rachmaniar *et al.*, 2020). Asam tartrat dipilih sebagai koformer karena terdaftar oleh FDA sebagai Generally Recognized as Safe (GRAS) dan memiliki 4 donor hidrogen serta 2 akseptor hidrogen yang memungkinkan pembentukan ikatan hidrogen dengan gugus fungsi ester pada EPMS (Weyna *et al.*, 2009). Penelitian sebelumnya oleh Rachmaniar *et al.* (2020) telah berhasil membentuk kokristal EPMS-asam tartrat menggunakan metode *solvent drop grinding* dan mengkonfirmasi pembentukan kokristal melalui karakterisasi FTIR, XRD, dan SEM. Penelitian tersebut menunjukkan peningkatan kelarutan EPMS hingga 1,50 kali lipat pada rasio 1:2 dalam air. Namun, penelitian tersebut hanya mengevaluasi kelarutan kesetimbangan dalam air, belum mencakup studi disolusi yang merupakan parameter lebih relevan untuk memprediksi bioavailabilitas oral. Selain itu, evaluasi

pada berbagai kondisi pH fisiologis yang mensimulasikan lingkungan gastrointestinal belum dilakukan (Rachmaniar *et al.*, 2020). Penelitian ini merupakan evaluasi pertama yang menguji profil disolusi kokristal EPMS-asam tartrat pada tiga media pH berbeda (HCl pH 1,2; asetat pH 4,5; fosfat pH 6,8) untuk mensimulasikan kondisi fisiologis saluran cerna (Kuminek *et al.*, 2016). Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi secara sistematis profil disolusi kokristal EPMS-asam tartrat dengan berbagai rasio stoikiometri (1:1, 1:2, 1:3) di tiga media pH berbeda, sehingga memberikan pemahaman menyeluruh tentang perilaku disolusi kokristal dalam kondisi fisiologis yang relevan untuk pengembangan formulasi oral.

METODE PENELITIAN

Bahan dan Alat

Bahan

Kristal EPMS (STFI Bandung), asam tartrat (Brataco), metanol PA (Fulltime), metanol pro HPLC (Merck), KCl (Brataco), HCl (Brataco), KH_2PO_4 (Brataco), NaOH (Brataco), natrium asetat (Brataco), asam asetat glasial

(Fulltime), aquadest, dan aqua pro injection (API).

Alat

Alat disolusi tipe II (Flight RC-3), HPLC Waters 1525 Binary Pump dengan kolom Agilent Eclipse Plus C18 (4,6 x 150 mm), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV 1800), sentrifugasi (Hettich Zentrifugen D-78532), timbangan analitik (Ohaus), vortex, dan micropipette (Thermo Scientific).

Pembuatan Kokristal

Kokristal dibuat menggunakan metode *solvent drop grinding* berdasarkan protokol yang telah dioptimasi (Karimi-Jafari *et al.*, 2018; Rachmaniar *et al.*, 2020). EPMS dan asam tartrat ditimbang sesuai rasio stoikiometri (1:1, 1:2, 1:3), digerus terpisah, kemudian dicampurkan dalam mortir. Campuran digerus selama 4 menit, ditambahkan metanol (0,25 $\mu\text{L}/\text{mg}$ kokristal), dan diuapkan pada suhu ruangan. Setelah pengeringan sempurna, kokristal disimpan dalam desikator pada suhu kamar ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) dengan kelembaban relatif $<60\%$ untuk menjaga stabilitas. Kontrol EPMS murni dibuat dengan penggerusan fisik selama 4 menit tanpa penambahan koformer.

Tabel 1. Rasio Perbandingan EPMS dengan Asam Tartrat

Rasio	EPMS	Asam Tartrat	Metanol
1:1	0,800g (1mmol)	0,582g (1mmol)	345,5 μ L
1:2	0,800g (1mmol)	1,164g (2mmol)	491 μ L
1:3	0,800g (1mmol)	1,746g (3mmol)	636,5 μ L

Karakterisasi (Uji Kadar EPMS)

Pengujian kadar EPMS dilakukan menggunakan HPLC dengan menimbang kokristal EPMS sebanyak 50 mg lalu dilarutkan dengan API, dikocok menggunakan vortex dan disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Endapan diambil kemudian dilarutkan dalam fase gerak metanol:API (80:20), disaring menggunakan membran milipore 0,45 μ m. Kondisi HPLC: kolom C18 (4,6 x 150 mm), fase gerak metanol:API (80:20 v/v), laju alir 1,0 mL/menit, volume injeksi 20 μ L, panjang gelombang deteksi 310 nm. Kurva kalibrasi EPMS dibuat pada rentang konsentrasi 5-50 μ g/mL dengan nilai $R^2 > 0,999$. Kadar EPMS dihitung menggunakan persamaan regresi linear dari kurva kalibrasi.

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan menggunakan aparatus USP tipe II (paddle). Kokristal setara 50 mg EPMS diuji dalam 900 mL media disolusi pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan

putaran 75 rpm. Tiga media yang digunakan: dapar HCl 0,1 N (pH 1,2), dapar asetat (pH 4,5), dan dapar fosfat (pH 6,8) untuk mensimulasikan kondisi gastrointestinal (Dressman and Krämer, 2005; Rachmaniar *et al.*, 2022). Sampling dilakukan pada menit ke-5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, dan 60 menggunakan *syringe* dengan filter membran 0,45 μ m. Setiap sampling diikuti penambahan 5 mL media murni untuk mempertahankan volume. Analisis dilakukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum EPMS (310 nm) yang telah divalidasi bebas interferensi. Setiap formulasi diuji dalam triplikasi ($n=3$) untuk memastikan validitas data.

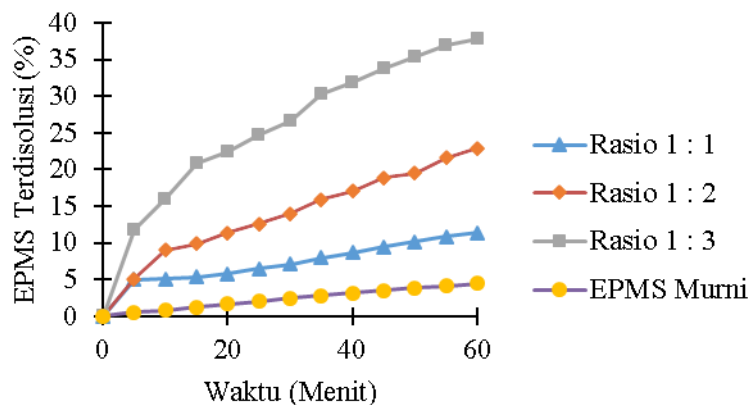
Analisis Data

Data disolusi dinyatakan sebagai persen kumulatif terdisolusi pada waktu tertentu. Perbandingan profil disolusi antar formulasi dianalisis menggunakan ANOVA satu arah diikuti uji post-hoc Tukey dengan tingkat signifikansi $\alpha =$

0,05. Analisis statistik dilakukan menggunakan software SPSS versi 25.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Uji Disolusi

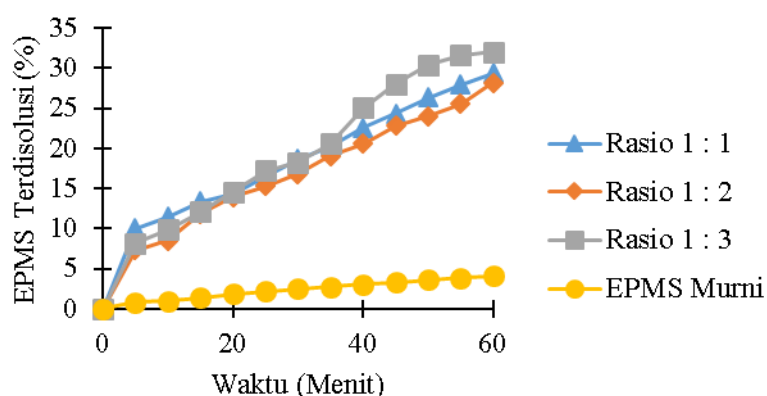


Gambar 1. Profil Disolusi EPMS dalam Media Dapar HCl pH 1,2.

Medium HCl pH 1,2

Hasil menunjukkan bahwa kokristal EPMS-asam tartrat memberikan peningkatan disolusi yang signifikan dibandingkan EPMS murni ($p < 0,05$). Ko-kristal EPMS-asam tartrat

menghasilkan peningkatan disolusi masing-masing sebesar 2,55 kali (Rasio 1:1), 5,13 kali (Rasio 1:2), dan 8,48 kali (Rasio 1:3) dibandingkan EPMS murni dalam waktu 60 menit.



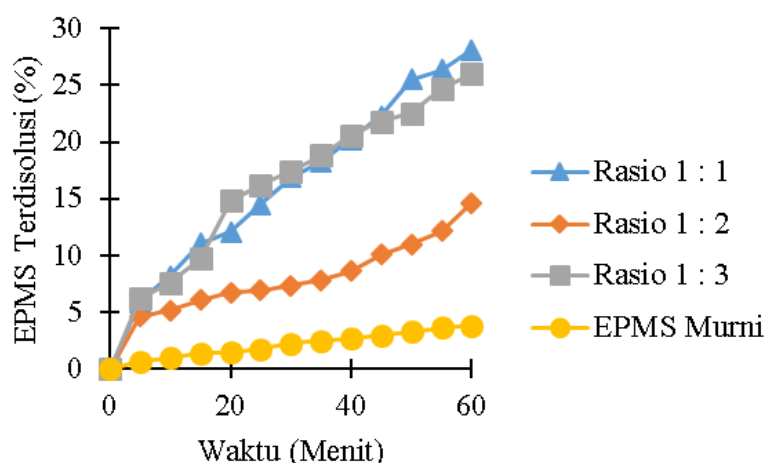
Gambar 2. Profil Disolusi EPMS dalam Media Dapar Asetat pH 4,5.

Medium Asetat pH 4,5

Pada kondisi pH yang lebih tinggi, pola peningkatan serupa diamati.

Ko-kristal EPMS-asam tartrat

menunjukkan peningkatan disolusi sebesar 7,17 kali (rasio 1:1), 6,87 kali (rasio 1:2), dan 7,8 kali (rasio 1:3) dibandingkan EPMS murni



Gambar 3. Profil Disolusi EPMS dalam Media Dapar Fosfat pH 6,8

Medium Fosfat pH 6,8

Pada pH mendekati netral, ko-kristal menunjukkan peningkatan disolusi sebesar 7,37 kali (rasio 1:1), 3,85 kali (rasio 1:2), dan 6,82 kali (rasio 1:3) dibandingkan EPMS murni. Analisis statistik menggunakan ANOVA satu arah menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan ($p < 0,001$) antara semua formulasi kokristal dengan EPMS murni pada semua media pH. Uji post-hoc Tukey mengkonfirmasi bahwa rasio 1:3 memberikan hasil terbaik yang berbeda signifikan dengan rasio lainnya ($p < 0,05$).

Pembahasan

Penelitian sebelumnya oleh Rachmaniar et al. (2020) melaporkan peningkatan kelarutan kesetimbangan EPMS-asam tartrat sebesar 1,39-1,50 kali lipat dalam air. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan disolusi jauh lebih besar (hingga 8,48 kali lipat pada pH 1,2) dibandingkan peningkatan kelarutan kesetimbangan. Perbedaan signifikan ini dapat dijelaskan melalui beberapa faktor. Pertama, uji disolusi mengukur laju pelarutan dalam kondisi dinamis dengan agitasi konstan,

sedangkan kelarutan kesetimbangan mengukur konsentrasi jenuh dalam kondisi statis. Kondisi dinamis pada uji disolusi lebih mencerminkan kondisi fisiologis saluran cerna yang mengalami pergerakan peristaltik (Dressman and Krämer, 2005). Kedua, pengaruh pH sangat signifikan terhadap disolusi kokristal. Asam tartrat sebagai asam diprotik ($pK_{a1} = 2,98$; $pK_{a2} = 4,34$) mengalami ionisasi berbeda pada setiap kondisi pH, menciptakan mikrolingkungan yang lebih polar dan meningkatkan *wettability* permukaan kokristal (Serajuddin, 2007). *Wettability* permukaan kokristal mempercepat penetrasi media disolusi ke dalam partikel (Avdeef, 2003; Aitipamula *et al.*, 2012). Pada pH 1,2, asam tartrat dalam bentuk non-ionik lebih dominan, sementara pembentukan *sink condition* yang sempurna memfasilitasi disolusi maksimal (Blagden *et al.*, 2007).

Ketiga, data XRD dari penelitian Rachmaniar *et al.* (2020) menunjukkan perubahan struktur kristal dengan munculnya puncak difraksi baru pada $2\theta = 20,15-20,71^\circ$ dan $35,31-37^\circ$ untuk kokristal rasio 1:3, mengindikasikan formasi fase kristal baru dengan energi kisi yang lebih rendah. Struktur kristal baru terbentuk disebabkan pembentukan

ikatan hidrogen antara gugus hidroksil dan karboksil asam tartrat dengan gugus ester EPMS (Vertzoni *et al.*, 2005; Kalantzi *et al.*, 2006). Terbentuknya ikatan hidrogen ini dikonfirmasi dari Karakterisasi FTIR dari Rachmaniar *et al.* (2020). Pergeseran peak gugus karbonil dan gugus C-O ester mengkonfirmasi pembentukan ikatan hidrogen antara EPMS dan asam tartrat. Ikatan hidrogen ini berkontribusi terhadap peningkatan disolusi yang diamati dalam penelitian ini melalui dua mekanisme: (1) menurunkan energi kisi kristal sehingga memudahkan pemecahan struktur, dan (2) meningkatkan interaksi dengan molekul air melalui jaringan ikatan hidrogen yang lebih ekstensif. Struktur kristal yang lebih longgar ini memfasilitasi penetrasi media disolusi lebih cepat dibandingkan prediksi dari data kelarutan kesetimbangan saja.

Keempat, data SEM pada penelitian Rachmaniar *et al.* (2020) menunjukkan kokristal memiliki ukuran partikel lebih kecil dengan morfologi agregat yang lebih *rough* dibandingkan EPMS murni. Peningkatan luas permukaan ini berkorelasi langsung dengan peningkatan laju disolusi yang diamati, mengikuti persamaan Noyes-

Whitney yang menyatakan bahwa laju disolusi proporsional dengan luas permukaan partikel. Profil disolusi menunjukkan efektivitas tertinggi pada medium asam (pH 1,2), yang mensimulasikan lingkungan lambung. Hal ini menguntungkan karena EPMS akan mengalami disolusi maksimal di lambung, meningkatkan jumlah obat yang tersedia untuk absorpsi di usus halus (Desiraju, 2013; Brittain, 2019). Meskipun peningkatan pada pH 4,5 dan 6,8 lebih rendah, tetap signifikan secara statistik ($p < 0,05$), menunjukkan efektivitas kokristal di berbagai segmen saluran cerna. Hasil ini mengkonfirmasi bahwa uji disolusi memberikan gambaran yang lebih akurat tentang perilaku pelepasan obat *in vivo* dibandingkan uji kelarutan kesetimbangan, sejalan dengan konsep BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) yang menekankan pentingnya laju disolusi untuk prediksi bioavailabilitas (Amidon *et al.*, 1995).

Penelitian ini belum mencakup studi stabilitas jangka panjang kokristal, uji permeabilitas *ex vivo*, atau studi farmakokinetik *in vivo*. Variasi antar replikasi, meskipun kecil (RSD $< 5\%$), menunjukkan perlunya kontrol proses yang ketat dalam skala produksi.

Perbandingan dengan metode peningkatan kelarutan lain seperti *solid dispersion* atau *nanosizing* juga akan memberikan perspektif yang lebih lengkap. Berdasarkan hasil yang diperoleh, kokristal EPMS-asam tartrat rasio 1:3 menunjukkan potensi yang sangat baik untuk dikembangkan menjadi sediaan farmasi oral dengan bioavailabilitas yang ditingkatkan. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi stabilitas, keamanan, dan efikasi klinis formulasi ini (Good, 2009; Thakuria *et al.*, 2013).

KESIMPULAN

Kokristalisasi EPMS dengan asam tartrat berhasil meningkatkan laju disolusi secara signifikan pada semua media pH yang diuji. Rasio optimal 1:3 memberikan peningkatan disolusi hingga 8,48 kali lipat pada pH 1,2; 7,28 kali lipat pada pH 4,5; dan 6,01 kali lipat pada pH 6,8 dibandingkan EPMS murni ($p < 0,001$). Mekanisme peningkatan melibatkan pembentukan ikatan hidrogen, peningkatan *wettability*, penurunan energi kisi, dan peningkatan luas permukaan yang dikonfirmasi melalui karakterisasi fisikokimia pada penelitian sebelumnya. Penelitian ini mengisi gap pengetahuan dengan

menyediakan evaluasi disolusi komprehensif pertama dari kokristal EPMS-asam tartrat pada berbagai kondisi pH fisiologis, memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan formulasi oral dengan bioavailabilitas yang ditingkatkan. Peningkatan disolusi yang signifikan, terutama pada kondisi asam yang mensimulasikan lambung, menunjukkan potensi besar untuk meningkatkan bioavailabilitas oral EPMS sebagai kandidat obat antiinflamasi. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengevaluasi stabilitas jangka panjang kokristal, melakukan studi permeabilitas dan farmakokinetik *in vivo*, serta membandingkan dengan metode peningkatan kelarutan lainnya untuk mengoptimalkan formulasi EPMS.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia atas dukungan fasilitas bahan baku EPMS dan laboratorium serta kepada semua pihak yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aitipamula, S. *et al.* (2012) 'Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What 's in a Name?' Albetawi, S. *et al.* (2021) 'Recent solubility and dissolution enhancement techniques for repaglinide a BCS class II drug: a review', *Pharmacia*, 68(3), pp. 573–583.
- Amidon, G.L. *et al.* (1995) 'A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability', *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, pp. 413–420.
- Avdeef, A. (2003) *Absorption and Drug Development: Solubility, Permeability, and Charge State*, John Wiley & Sons, Hoboken.
- 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. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pcrysgr.2016.07.001>.
- Blagden, N. *et al.* (2007) 'Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), pp. 617–630.
- Brittain, H.G. (2019) 'Cocrystal Systems of Pharmaceutical Interest: 2012–2014', *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 44, pp. 415–443.
- Desiraju, G.R. (2013) 'Crystal engineering: From molecule to crystal', *Journal of the American Chemical Society*, 135(27), pp. 9952–9967.

- Dressman, J. and Krämer, J. (2005) *Pharmaceutical dissolution testing, Pharmaceutical Dissolution Testing*. Available at: [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(94\)90064-7](https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)90064-7).
- Duggirala, N.K. *et al.* (2016) 'Pharmaceutical cocrystals: Along the path to improved medicines', *Chemical Communications*, 52(4), pp. 640–655.
- Ekowati, J., Widowati, R. and Isadiartuti, D. (2017) 'Preparation of an inclusion complex system of ethyl p-methoxycinnamate - hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Characterization and solubility evaluation', *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 8(1), pp. 1486–1494.
- Good, D.J. (2009) 'Solubility Advantage of Pharmaceutical Cocrystals', pp. 21–24.
- Jessica, A. *et al.* (2025) 'Solid Dispersion of Ethyl P-Methoxycinnamate (EPMC) From Kaempferia Galanga Rhizome By Freeze-Drying Method', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 17(Special Issue 1), pp. 1–7.
- Kalantzi, L. *et al.* (2006) 'Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies', *Pharmaceutical Research*, 23(1), pp. 165–176.
- Karimi-Jafari, M. *et al.* (2018) 'Creating cocrystals: A review of pharmaceutical cocrystal preparation routes and applications', *Crystal Growth and Design*, 18(10), pp. 6370–6387.
- Kuminek, G. *et al.* (2016) 'Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, pp. 143–166.
- Rachmaniar, R. *et al.* (2020) 'Pharmaceutical Cocrystal of Ethyl p-Methoxycinnamate: Formulation and Characterization', *Advances in Health Sciences Research*, 26, pp. 96–101.
- Rachmaniar, R. *et al.* (2022) 'Solubility enhancement of ethyl p-methoxycinnamate under nanoscale confinement', *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 31(6), pp. 461–470.
- Sasaki, Y. *et al.* (2025) 'Ethyl p-methoxycinnamate inhibits tumor growth by suppressing of fatty acid synthesis and depleting ATP', *Scientific Reports*, 15(1), pp. 1–15.
- Savjani, K.T., Gajjar, A.K. and Savjani, J.K. (2012) 'Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques', *ISRN Pharmaceutics*, 2012(100 mL), pp. 1–10.
- Serajuddin, A.T.M. (2007) 'Salt formation to improve drug solubility', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), pp. 603–616.
- Sulaiman, M.R. *et al.* (2008) 'Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the aqueous extract of Kaempferia galanga leaves in animal models', *Journal of Natural Medicines*, 62(2), pp. 221–227.
- Thakuria, R. *et al.* (2013) 'Pharmaceutical cocrystals and poorly soluble drugs Ranjit', *International Journal of Pharmaceutics*, 1(1), pp. 1–11.
- Umar, M. *et al.* (2014) 'Ethyl-p-

- methoxycinnamate isolated from kaempferia galanga inhibits inflammation by suppressing interleukin-1, tumor necrosis factor- α , and angiogenesis by blocking endothelial functions', *Clinics*, 69(2), pp. 134–144.
- Vertzoni, M. *et al.* (2005) 'Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 60(3), pp. 413–417.
- Wardhana, Y.W. *et al.* (2025) 'Modifications evaluation of ethyl para methoxycinnamate crystal with enhanced solubility properties by solvent-mediated polymorphism and multicomponent interactions', *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Research*, 7(5), pp. 894–905.
- Weyna, D.R. *et al.* (2009) 'Synthesis and structural characterization of cocrystals and pharmaceutical cocrystals: Mechanochemistry vs slow evaporation from solution', *Crystal Growth and Design*, 9(2), pp. 1106–1123.