

ARTIKEL

POTENSI METODE KOKRISTALISASI: PEMBENTUKAN KOKRISTAL SEBAGAI UPAYA DALAM PENINGKATAN KELARUTAN SUATU OBAT

POTENTIAL COCRYSTALLIZATION METHOD: THE FORMATION OF COCRYSTALS AS AN ATTEMPT TO INCREASE THE SOLUBILITY OF A DRUG

Anazt Ellysa Okta Permatasari¹, Annas Binarjo¹, Arif Budi Setianto^{1*}

¹Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
Corresponding author: Email: arif.setianto@pharm.uad.ac.id

ABSTRACT

One of the key factors to achieve an effective concentration of the drug in systemic circulation and produce the desired pharmacological effect is solubility. Compounds that have low solubility in water often lead to poor absorption in the digestive tract, so their bioavailability is low. Cocrystallization is one of the methods used to overcome these problems. Cocrystals have the ability to alter physicochemical properties on APIs, such as solubility, dissolution, stability, and bioavailability, without affecting their pharmacological activity. Cocrystallization is a new solid form of multi-component stoichiometry that is attached by non-covalent interactions. Pharmaceutical cocrystals are composed of active pharmaceutical ingredients and appropriate coformers, coformers are components that interact with APIs in a nonionic crystal lattice. This study aims to explore the potential of coformer in the formation of cocrystals as an effort to increase the solubility of a drug. This research was conducted using a systematic review method and PRISMA guidelines. The conclusions of various cocrystallization research studies show the significant potential of cocrystallization in improving the solubility, dissolution rate, stability, and bioavailability of drug compounds. Studies on different drug cocrystallizers with various coformers, such as Ezetimibe with glycine, carbamazepine with dicarboxylic acid, glibenclamide with saccharin, cilnidipine with nicotinamide, and trimetoprim with mandelic acid, have consistently shown improved physicochemical properties.

Keywords: Cocrystalline; Cocrystalization ; Coformer; Drug solubility; Solution

ABSTRAK

Salah satu faktor kunci untuk mencapai konsentrasi obat yang efektif dalam sirkulasi sistemik dan menghasilkan efek farmakologis yang diinginkan adalah kelarutan. Senyawa yang memiliki kelarutan rendah dalam air sering kali menyebabkan penyerapan yang buruk di saluran pencernaan, sehingga bioavailabilitasnya rendah. Kokristalisasi adalah salah satu metode yang digunakan untuk mengatasi permasalahan tersebut. Kokristal memiliki kemampuan untuk mengubah sifat fisikokimia pada API, seperti kelarutan, disolusi, stabilitas, dan bioavailabilitas, tanpa mempengaruhi aktivitas farmakologisnya. Kokristal adalah bentuk padat baru multi-komponen stoikiometri yang dilekatkan oleh interaksi non-kovalen. Kokristal farmasi terdiri dari bahan farmasi aktif dan koformer yang tepat, Koformer merupakan komponen yang berinteraksi dengan API dalam kisi kristal secara nonionik. penelitian ini bertujuan ini untuk mengeksplorasi potensi coformer dalam pembentukan kokristal sebagai upaya peningkatan kelarutan suatu obat. Penelitian ini dilakukan dengan metode tinjauan sistematis dan pedoman PRISMA. Kesimpulan dari berbagai studi penelitian kokristal menunjukkan potensi signifikan dari kokristalisasi dalam meningkatkan kelarutan, laju disolusi, stabilitas, dan ketersediaan hayati senyawa obat. Penelitian tentang kokristal obat yang berbeda dengan berbagai koformer, seperti Ezetimibe dengan glisin, karbamazepin dengan asam dikarboksilat, glibenklamid dengan sakarin, cilnidipine dengan nicotinamide, dan trimetoprim dengan asam mandelat, secara konsisten menunjukkan peningkatan sifat fisikokimia.

Kata kunci: Coformer; Disolusi ; Kelarutan obat; Kokristal; Kokristalisasi

PENDAHULUAN

Salah satu faktor kunci untuk mencapai konsentrasi obat yang efektif dalam sirkulasi sistemik dan menghasilkan efek farmakologis yang diinginkan adalah kelarutan. Senyawa yang memiliki kelarutan

rendah dalam air sering kali menyebabkan penyerapan yang buruk di saluran pencernaan, sehingga bioavailabilitasnya rendah. Oleh karena itu, berbagai penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sulit larut dalam air, yang merupakan tantangan utama dalam pengembangan bentuk sediaan farmasi (Fitriani *et al.*, 2023).

Kokristalisasi adalah salah satu metode yang digunakan untuk mengatasi permasalahan tersebut. Kokristal memiliki kemampuan untuk mengubah sifat fisikokimia pada API (*Active pharmaceutical ingredients*), seperti kelarutan, disolusi, stabilitas, dan bioavailabilitas, tanpa mempengaruhi aktivitas farmakologisnya. Kokristal adalah bentuk padat baru multi-komponen stoikiometri yang dilekatkan oleh interaksi non-kovalen. Kokristal farmasi terdiri dari bahan farmasi aktif dan koformer yang tepat, yang disintesis berdasarkan kimia supramolekul dan dihubungkan oleh interaksi antarmolekul, terutama ikatan hidrogen dan gaya Van der Waals (Dhibar, 2023).

Koformer merupakan komponen yang berinteraksi dengan API dalam kisi kristal secara nonionik. Coformer ini bukan pelarut (termasuk air) dan umumnya tidak mudah menguap (Food and Drug Administration, 2018). Persyaratan utama untuk koformer yang cocok meliputi penerimaan dalam dunia farmasi, yaitu dianggap sebagai zat yang aman (GRAS). Selain itu, koformer harus relatif murah, memiliki berat molekul yang cukup rendah, dan memiliki beberapa situs pengikatan API yang dapat berpartisipasi dalam pembentukan interaksi antarmolekul yang kuat (K_a , no date).

Metode utama untuk mempersiapkan kokristal yang dijelaskan dalam literatur mencakup *solvent evaporation*, *solid-state grinding*, *liquid-assisted grinding*, *slurrying*, *anti-solvent cocrystallization*, *supercritical fluids*, *sonocrystallization*, *spray drying*, *resonant acoustic mixing*, *direct cocrystal* dan *twin-screw extrusion technique*. Di antara metode ini, *solvent-drop grinding* telah terbukti sebagai cara yang efisien untuk mendeteksi sebagian besar kokristal dengan efektif dan kontrol polimorfisme kokristalisasi (Ma, 2023).

Tujuan penelitian ini untuk mengeksplorasi potensi coformer dalam pembentukan kokristal sebagai upaya peningkatan kelarutan suatu obat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan metode tinjauan sistematis dan pedoman PRISMA.

Kriteria artikel

Penelitian ini mengkaji studi berdasarkan kriteria berikut i) publikasi dalam jurnal berbahasa Inggris; ii) makalah terkait pembentukan kokristal untuk meningkatkan kelarutan suatu obat ; iii) hanya artikel asli yang telah melalui proses peer-review, sehingga editorial, prosiding, komunikasi, paper, dan review tidak disertakan; dan iv) seluruh makalah berdasarkan formulasi dengan koformer, metode kokristalisasi dan aktivitas kenaikan kelarutan obat

Sumber data

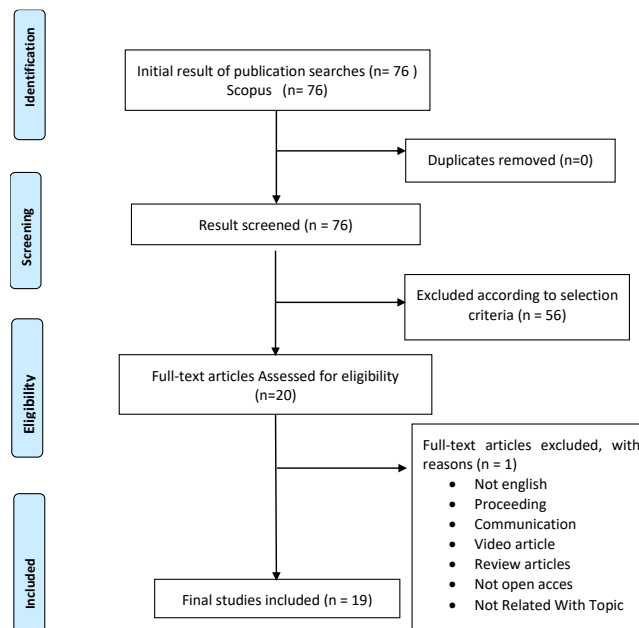
Mesin pencari yang digunakan untuk mengidentifikasi studi adalah Scopus pada perangkat lunak Harzing's Publish or Perish 8. Digunakannya database scopus dikarenakan telah termenjamin akan jurnal ilmiah yang di terdapat pada database tersebut bereputasi tinggi sehingga kualitas artikel tetap terjaga. Pencarian studi dilakukan dengan menggunakan kata kunci :“coformer” AND “CoCrystal” AND “drug solubility”.

Penelusuran hanya terbatas pada laporan yang dilakukan pada tahun 2019–2024. Tidak ada meta-analisis yang dilakukan karena heterogenitas penelitian.

Analisis Data

Proses pemilihan dan analisis artikel diilustrasikan pada Gambar 1. Sebelum meninjau jurnal, beberapa kategori untuk ekstraksi data telah ditentukan. Jurnal dibagi menjadi beberapa jenis berdasarkan: i) Data umum yang dikumpulkan meliputi nama penulis, judul makalah, tahun penerbitan, dan nama jurnal; ii) Tujuan penelitian iii) koformer yang digunakan iv) zat aktif yang memiliki kelarutan yang rendah v) Hasil dari penelitian yang meliputi : peningkatan kelarutan obat

HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Diagram alur PRISMA menunjukkan pencarian data, kriteria eksklusi, kriteria kelayakan dan pencantuman artikel. Pencarian dibatasi pada tahun 2019-2024

Tabel I. Hasil Studi :Literatur

Referensi	Tahun	Koformer	Zat Aktif Obat	Metode	Hasil
(Cruz, 2020)	2020	Asam Tereftalat	Itraconazole	<i>Neat Grinding, Liquid-Assisted Grinding Slurring, Evaporation and Ball Milling</i>	Kokristal Itraconazole-terephthalic acid menunjukkan peningkatan stabilitas. Tingkat disolusi Itraconazole-terephthalic acid sedcara statistik lebih besar daripada itraconazole murni
(Al-Kazemi, 2019)	2019	Glucosamine hydrochloride , nicotinamide	Atorvastatin Calcium	<i>solvent drop grinding, solvent evaporation</i>	Peningkatan laju disolusi , peningkatan kelarutan sebesar 31,05 % dan 86,19%
(Srivastava et al., 2019)	2019	Metil paraben	Candesartan	<i>solution crystallization</i>	Kelarutan meningkat 6,94 kali lipat dan peningkatan bioavaibilitas 2,9 kali lipat
(Xie, 2022)	2022	p-aminosalicylic acid , 3,5-dinitrobenzoic acid , and 2,6 dihydroxybenzoic acid	Tenoxicam	<i>Slow solvent evaporation</i>	TNX-PAS memiliki kelarutan yang sedikit lebih tinggi daripada TNX murni pada PH 1,2 dan 6,8. TNX-DNB memiliki kelarutan yang lebih rendah daripada TNX, TNX-PAS, TNX-DHB.
(Shanthala et al., 2021)	2021	valine	Acetylsalicylic Acid	<i>Slow solvent evaporation</i>	Kokristal ASA-valin menunjukkan peningkatan kelarutan 17 mg/ml dibandingkan dengan ASA murni (ASA murni menunjukkan kelarutan 3 mg /ml)
(Surov, 2023)	2023	Metil paraben	Carbamazepin	<i>liquid-assisted grinding</i>	Kokristal bentuk II LEBIH

(Budiman <i>et al.</i> , 2019)	2019	Sakarin	Glibencamide	<i>solvent drop grinding</i>	Kokristal GCM-SAC meningkatkan laju pembubaran sebesar 91,9% dibandingkan dengan GCM murni. Tablet kokristal GCM-SAC berhasil dibuat dengan metode kompresi langsung yang cepat hancur (1 menit) dan memiliki disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan bentuk murni (32,36% lebih besar dari glibenklamid setelah 45 menit).
(Thenge, 2020)	2020	Asam suksinat, asam fumarat, asam oksalat	Carvedilol	<i>Solvent evaporation</i>	Co-kristal CAR-SA meningkatkan kelarutan enam kali lipat, Co-kristal CAR-FA meningkatkan kelarutan lima kali lipat dan Co-kristal CAR-OA meningkatkan kelarutan tiga kali lipat dibandingkan dengan Carvedilol murni.
(Wasim, 2021)	2021	Adipic acid, glutaric acid, succinic acid, malonic acid	Carbamazepine	<i>Slurry crystallization</i>	Peningkatan yang signifikan dalam bioavailabilitas oral diamati dengan kokristal dibandingkan dengan CBZ murni. Kokristal menunjukkan profil disolusi yang lebih baik yang kelarutannya ditingkatkan oleh kokristalisasi.
(Batoool <i>et al.</i> , 2019)	2019	Glutaric acid	Glipizide	<i>dry grinding, liquid-assisted grinding, slurry, and solvent evaporation</i>	Kokristal GPZ-GLU yang diformulasikan menunjukkan peningkatan kelarutan dan profil disolusi dibandingkan dengan obat murni yang menunjukkan kegunaan teknik kokristalisasi untuk peningkatan kelarutan berbagai obat yang larut dalam air dengan buruk
(Ma, 2023)	2023	Enantiopure, mentol rasemik	Lidocaine	<i>solvent-drop grinding</i>	Meningkatkan kelarutan dibandingkan lidocaine murni.
(Brahmaddutt <i>et al.</i> , 2021)	2021	salicylic acid	Curcumin	<i>solvent evaporation</i>	Spektroskopi DSC dan FT-IR mengkonfirmasi pembentukan eutetik. studi disolusi In-Vitro campuran eutektik meningkatkan disolusi (69,38%) dibandingkan dengan kurkumin murni (40,53%)
(Xiao, 2022)	2022	pyrazine, 2,5-dimethylpyrazine, methyl isonicotinate, ethyl isonicotinate	Bexarotene	<i>liquid-assisted grinding</i>	Semua kokristal menyajikan kenaikan kelarutan sebesar 1,5 kali lipat dan disolusi diatas BEX induk.
(Fitriani <i>et al.</i> , 2023)	2023	Mandelic acid	Trimetoprim	<i>Solvent Drop Grinding</i>	Kristal multikomponen meningkatkan kelarutan trimetoprim sebesar 2,73 kali lipat.
(Cherukoth <i>et al.</i> , 2024)	2024	nicotinamide	Cilnidipine	<i>Liquid assisted grinding</i>	Kokristal cilnidipine-nicotinamide menunjukan peningkatan kelarutan sebesar 26,36 kali lipat.
(Renjish <i>et al.</i> , 2023)	2023	L-phenylalanine	Cilnidipine	<i>liquid assisted grinding</i>	Kokristal cilnidipine-L-phenylalanine menunjukan peningkatan kelarutan sebesar 3,31 kali lipat.
(Anand and Nanda, 2022)	2022	glycine	Ezetimibe	<i>Neat grinding</i>	Kokristal menunjukan disolusi yang lebih cepat
(Ledianasari, Warya and Nurjayanti, 2022)	2022	Tartaric acid	Gallic Acid	<i>solvent-drop grinding</i>	Kelarutan meningkat sebesar 1,21 kali lipat karena pembentukan kokristal.
(Ka, no date)	2020	1-Hydroxy-4,5-Dimethyl-Imidazole 3-Oxide	Asam Tiobarbiturat , Asam Barbiturat	<i>mechanochemically by grinding</i>	Kokristal BA/HIMO menunjukan sedikit peningkatan kelarutan dalam air

1. Kelebihan Metode Kokristalisasi

Kokristalisasi dalam farmasi menawarkan banyak keuntungan, seperti yang disorot dalam makalah penelitian. Kokristal merupakan teknik yang mampu untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi, dan ketersediaan hayati obat yang kurang larut dalam air tanpa mengubah sifat kimia dan farmakologisnya (Srivastava *et al.*, 2019) (Batoool *et al.*, 2019) (Anand and Nanda, 2022). Kokristalisasi dapat meningkatkan

kelarutan obat yang kurang larut seperti Bexarotene (BEX), meningkatkan penyerapan dan bioavailabilitasnya. Kokristal juga dapat memberikan stabilitas yang lebih baik pada API, melindunginya dari degradasi dan memperpanjang masa simpannya. Dengan memungkinkan penyesuaian sifat obat, kokristalisasi memungkinkan sistem pengiriman obat yang disesuaikan untuk memenuhi kebutuhan terapeutik yang spesifik. Pendekatan ini dapat menghemat biaya dan waktu, karena memodifikasi sifat obat tanpa perlu mensintesis entitas kimia yang sama sekali baru (Xiao, 2022).

2. Coformer Kokristal

Coformer, seperti yang disebutkan dalam data Tabel 1 merupakan bagian integral dalam pengembangan formulasi eutektik, menunjukkan signifikansinya dalam meningkatkan kelarutan obat dan berpotensi merevolusi formulasi obat. Coformer adalah komponen yang terlibat dalam pembentukan campuran eutektik yang memainkan peran penting dalam meningkatkan tingkat disolusi obat dan teknik formulasi secara keseluruhan. Karakteristik coformer, seperti titik leleh dan gugus fungsionalnya sangatlah penting dalam memahami interaksi antara coformer dengan senyawa obat dan bagaimana coformer berkontribusi pada sifat campuran eutektik (Brahamdutt *et al.*, 2021).

3. Peningkatan Kelarutan Obat

Studi kelarutan yang dilakukan dalam makalah penelitian yang disediakan menunjukkan peningkatan signifikan dalam kelarutan untuk berbagai kokristal. Kokristal glibenklamid dengan sakarin menunjukkan peningkatan kelarutan dibandingkan dengan bentuk murni dan kokristal lainnya, dikaitkan dengan interaksi ikatan hidrogen yang kuat (Budiman *et al.*, 2019). Demikian pula, kristal multikomponen trimetoprim dan asam mandelat menunjukkan peningkatan kelarutan 2,73 kali lebih tinggi dibandingkan dengan trimetoprim utuh (Fitriani *et al.*, 2023). Dalam kasus kombinasi EZE-GLY, sedikit peningkatan kelarutan diamati dengan koformer tertentu, sementara studi pembubaran menyoroti dampak kombinasi yang berbeda pada peningkatan kelarutan (Anand and Nanda, 2022). Selanjutnya, kokristalisasi candesartan menyebabkan peningkatan kelarutan 6,94 kali lipat, dengan peningkatan yang signifikan dalam profil disolusi dan ketersediaan hayati dibandingkan dengan obat murni (Srivastava *et al.*, 2019). Terakhir, pengukuran kelarutan berbagai kokristal seperti BA/HIMO dan TBA/HIMO menunjukkan tren kelarutan yang bervariasi pada media yang berbeda, menekankan pentingnya kelarutan dalam pembentukan kokristal untuk aplikasi pengiriman obat (Ka, no date).

KESIMPULAN

Kesimpulan dari berbagai studi penelitian kokristal menunjukkan potensi signifikan dari kokristalisasi dalam meningkatkan kelarutan, laju pembubaran, stabilitas, dan ketersediaan hayati senyawa obat. Penelitian tentang kokristal obat yang berbeda dengan berbagai koformer, seperti Ezetimibe dengan glisin, karbamazepin dengan asam dikarboksilat, glibenklamid dengan sakarin, cilnidipine dengan nicotinamide, dan trimetoprim dengan asam mandelat, secara konsisten menunjukkan peningkatan sifat fisikokimia. Studi-studi ini menyoroti efektivitas kokristal dalam mengatasi tantangan yang terkait dengan obat yang kurang larut, dengan temuan menunjukkan peningkatan kelarutan, tingkat pembubaran, dan ketersediaan hayati dibandingkan dengan bentuk murni obat. Pembentukan kokristal melalui teknik seperti penggilingan tetes pelarut dan penggilingan berbantuan cairan terbukti menjadi pendekatan yang

menjanjikan untuk meningkatkan sifat obat dan mengatasi masalah kelarutan

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Kazemi, R. (2019) 'Dissolution enhancement of atorvastatin calcium by cocrystallization', *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 9(4), pp. 559–570. Available at: <https://doi.org/10.15171/apb.2019.064>.
- Anand, R. and Nanda, A. (2022) 'Formulation and Evaluation of Cocrystals of a Bcs Class Ii Drug Using Glycine As Coformer', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(6), pp. 68–76. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i6.46090>.
- Batool, F. *et al.* (2019) 'Use of glutaric acid to improve the solubility and dissolution profile of glipizide through pharmaceutical cocrystallization', *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 76(1), pp. 103–114. Available at: <https://doi.org/10.32383/appdr/94246>.
- Brahmdudd *et al.* (2021) 'Formulation of eutectic mixture of curcumin with salicylic acid for improving its dissolution profile', *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(4), pp. 1875–1879. Available at: <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00331>.
- Budiman, A. *et al.* (2019) 'The development of glibenclamide-saccharin cocrystal tablet formulations to increase the dissolution rate of the drug', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11(4), pp. 359–364. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i4.33802>.
- Cherukkoth, R. *et al.* (2024) 'Characterisation, Evaluation and Density Functional Analysis of Cilnidipine-Otinamide Cocrystals Developed By Liquid Assisted Grinding Technique: a Sustainable Approach for Enhanced Solubility', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 16(2), pp. 132–138. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2024v16i2.49848>.
- Cruz, R.M. (2020) 'Identification and pharmaceutical characterization of a new itraconazole terephthalic acid cocrystal', *Pharmaceutics*, 12(8), pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080741>.
- Dhibar, M. (2023) 'Critical Analysis and Optimization of Stoichiometric Ratio of Drug-Coformer on Cocrystal Design: Molecular Docking, In Vitro and In Vivo Assessment', *Pharmaceutics*, 16(2). Available at: <https://doi.org/10.3390/ph16020284>.
- Fitriani, L. *et al.* (2023) 'Formation and Characterization of Multicomponent Crystal of Trimethoprim and Mandelic Acid By Solvent Drop Grinding Method', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 15(Special Issue 1), pp. 75–79. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2023.v15s1.06>.
- Food and Drug Administration (2018) 'Regulatory classification of pharmaceutical co-crystals, guidance for industry', *U.S. Department of Health and Human Services*, (February), pp. 1–4. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm%0Ahttps://www.fda.gov/media/81824/download>.
- Ka, S. (no date) 'Application of 1-Hydroxy-4, 5-Dimethyl-Imidazole 3-Oxide as Coformer in Formation of Pharmaceutical Cocrystals'.
- Ledianasari, Warya, S. and Nurjayanti, S. (2022) 'Solubility improvement of gallic acid in water through cocrystal formation with the solvent-drop grinding method and tartaric acid as co-former', *Pharmacy Education*, 22(2), pp. 156–159. Available at: <https://doi.org/10.46542/pe.2022.222.156159>.
- Ma, P. (2023) 'New Lidocaine-Based Pharmaceutical Cocrystals: Preparation, Characterization, and Influence of the Racemic vs. Enantiopure Coformer on the Physico-Chemical Properties', *Pharmaceutics*, 15(4). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041102>.
- Renjish, C. *et al.* (2023) 'Preparation, Characterisation, Evaluation and Dft Analysis of Cilnidipine-Lphenylalanine Cocrystal', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 15(6), pp. 365–372. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2023v15i6.49228>.
- Shanthala, H.K. *et al.* (2021) 'Enhancement of solubility and dissolution rate of acetylsalicylic acid via cocrystallization technique: A novel asa-valine cocrystal', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(1), pp. 199–205. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i1.40054>.
- Srivastava, D. *et al.* (2019) 'Pharmaceutical Cocrystal: A Novel Approach to Tailor the Biopharmaceutical Properties of a Poorly Water Soluble Drug', *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 13(1), pp. 62–69. Available at: <https://doi.org/10.2174/1872211313666190306160116>.
- Surov, A.O. (2023) 'Polymorphism of Carbamazepine Pharmaceutical Cocrystal: Structural Analysis and Solubility Performance', *Pharmaceutics*, 15(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061747>.
- Thenge, R. (2020) 'Co-crystals of carvedilol: Preparation, characterization and evaluation', *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12(1), pp. 42–49. Available at: <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i1.35640>.

- Wasim, M. (2021) 'Fabrication of Carbamazepine Cocrystals: Characterization, in Vitro and Comparative in Vivo Evaluation', *BioMed Research International*, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/6685806>.
- Xiao, F. (2022) 'Cocrystal Prediction of Bexarotene by Graph Convolution Network and Bioavailability Improvement', *Pharmaceutics*, 14(10). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102198>.
- Xie, Y. (2022) 'Insight into the Formation of Cocrystal and Salt of Tenoxicam from the Isomer and Conformation', *Pharmaceutics*, 14(9). Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091968>.