

Profil ADME dari Entitas Molekul Baru yang Disetujui oleh FDA Tahun 2021: Suatu Kajian *In Silico*

Ihsanul Arief^{1*}, Hairunnisa¹

¹Akademi Farmasi Yarsi Pontianak, Pontianak, Indonesia

ABSTRAK

Aspek farmakokinetik dan farmakodinamik yang diwakili oleh sifat adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME) merupakan syarat penting suatu obat dapat menuju targetnya. Pada tahun 2021, *food and drug administration* (FDA) menyetujui 35 senyawa entitas molekul baru (EMB) untuk digunakan sebagai obat di masyarakat. Pada penelitian ini dikaji profil ADME dari senyawa-senyawa EMB tersebut yang meliputi kelarutan, *GI absorption*, *BBB permeant*, *Lipinski rule of five*, *bioavailability score* dan *synthetic accessibility*. Struktur senyawa diperoleh dari basis data Pubchem dan kemudian dihitung profil ADME-nya melalui server SwissADME. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memenuhi persyaratan terkait sifat ADME terutama untuk obat-obat yang diadministrasikan lewat oral.

Kata kunci: ADME; *Lipinski rule of five*; *GI absorption*; *BBB permeant*; *bioavailability score*

ABSTRACT

Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects represented by adsorption, distribution, metabolism, excretion (ADME) properties, are important requirements for a drug to reach its target. In 2021, the food and drug administration (FDA) approved 35 new molecular entity (NME) compounds for use as drugs in the community. In this study, the ADME profile of these NME was studied which included solubility, GI absorption, BBB permeant, Lipinski Ro5, bioavailability score and synthetic accessibility. The compound structure was obtained from the Pubchem database and then the ADME profile was calculated via the SwissADME server. The results obtained showed that most of the compounds met the requirements related to the properties of ADME, especially for drugs that were administered orally.

Keyword: ADME; Lipinski rule of five; GI absorption; BBB permeant; bioavailability score

Received: 15-07-2022, Accepted: 10-09-2022, Online: 29-09-2022

PENDAHULUAN

Nasib obat di dalam tubuh, amat ditentukan oleh profil ADME dari senyawa obat tersebut, terutama yang diadministrasikan lewat oral. Terdapat beberapa patokan dalam memprediksi kesesuaian sifat ADME suatu senyawa, salah satunya yang paling populer adalah Lipinski rule of five (Lipinski et al., 1997). Aturan ini mensyaratkan senyawa obat yang diadministrasikan lewat oral harus memiliki kriteria sebagai berikut: donor ikatan hidrogen ≤ 5 , berat molekul ≤ 500 , $\log P \leq 5$ atau $MLogP \leq 4,15$; akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 . Sejak dicetuskan, aturan ini masih terus digunakan oleh peneliti dalam mengembangkan senyawa obat, seperti pada golongan inhibitor PI-3 kinase (Roskoski, 2020, 2021).

Pada tahun 2021, FDA menyetujui 35 obat yang tergolong entitas molekul baru (EMB) dan 15 obat yang tergolong penggunaan lisensi biologis baru (LBB) (<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>). Disetujuinya obat-obat baru ini menarik bagi para

***Corresponding author:**

ihsanularief@akfaryarsiptk.ac.id

peneliti, khususnya terkait sifat ADME dari senyawa obat baru tersebut. Hal ini karena dari 164 obat yang disetujui pada 2015-Juni 2020, 25 % di antaranya tidak memenuhi kaidah Lipinski (Bhutani et al., 2021). Lebih luasnya, dari 204 obat oral yang disetujui oleh FDA pada rentang 2010-2019, selalu ada obat yang tidak memenuhi kaidah Lipinski. Ketidaksesuaian tersebut terdiri dari satu hingga tiga pelanggaran (Brown & Wobst, 2021).

Terdapat beberapa metode dalam menentukan profil ADME dari senyawa obat ataupun calon obat, dan yang paling sederhana adalah melalui kajian *in silico*. Adapun teknik yang bisa digunakan bisa melalui perangkat lunak maupun berbasis *website*. SwissADME merupakan salah satu *website* yang menyediakan pemprofilan ADME dari senyawa organik dan telah digunakan oleh banyak peneliti (Daina et al., 2017). Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pemprofilan ADME dari senyawa EMB yang disetujui FDA pada tahun 2021 menggunakan data dari *website* SwissADME.

METODE PENELITIAN

Alat

Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan seperangkat PC dengan spesifikasi prosesor i5, RAM 8 GB, SSD 512 GB, sistem operasi Windows 10.

Sumber data senyawa

Sebanyak 35 nama senyawa EMB yang disetujui FDA tahun 2021 diperoleh dari laman resmi FDA

(<https://www.fda.gov/drugs/nda-and-bla-approvals/new-molecular-entity-nme-drug-and-new-biologic-approvals>). Berdasarkan nama-namanya, dicari struktur dari senyawa-senyawa tersebut di laman basis data Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), kemudian disalin kode SMILES dari setiap senyawa.

Penghitungan sifat ADME

Pada laman SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) (Daina et al., 2017) dihitung sifat ADME dari masing-masing senyawa dengan memasukkan kode SMILES-nya. Oleh karena 4 senyawa memiliki struktur yang amat besar dan tidak dapat dihitung sifat ADME-nya oleh *server*, maka hanya dihitung dan dikaji sifat ADME dari 31 senyawa. Adapun sifat ADME yang kemudian dikaji dalam penelitian ini adalah kelarutan (*solubility*) (Ali et al., 2012), nilai penyerapan di saluran gastrointestinal (*GI absorption*) (Daina & Zoete, 2016), kekuatan menembus lapisan darah di otak (*BBB permeant*) (Daina & Zoete, 2016), kepatuhan terhadap Lipinski *rule of five* (Lipinski et al., 1997), nilai bioavailabilitas (*bioavailability score*) (Martin, 2005), kemungkinan untuk disintesis (*synthetic accessibility*) (Ertl & Schuffenhauer, 2009).

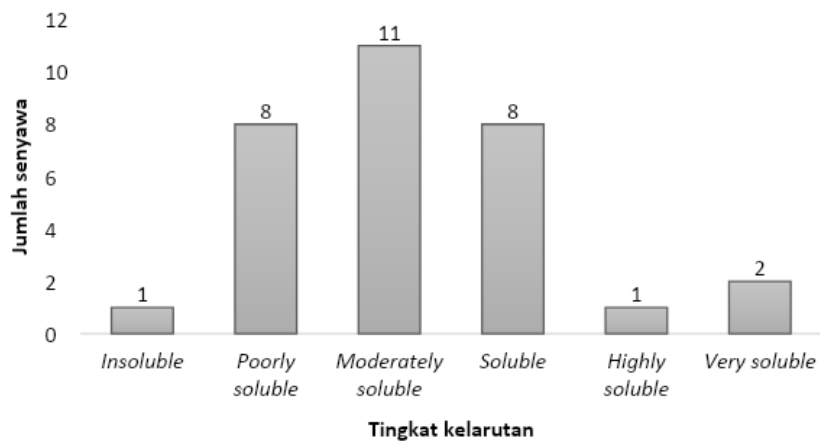
Pengolahan data

Data sifat ADME yang diperoleh kemudian dikaji kecenderungan dan distribusinya. Hasil kajian untuk setiap sifat disajikan dalam diagram.

HASIL DAN PEMBAHASAN

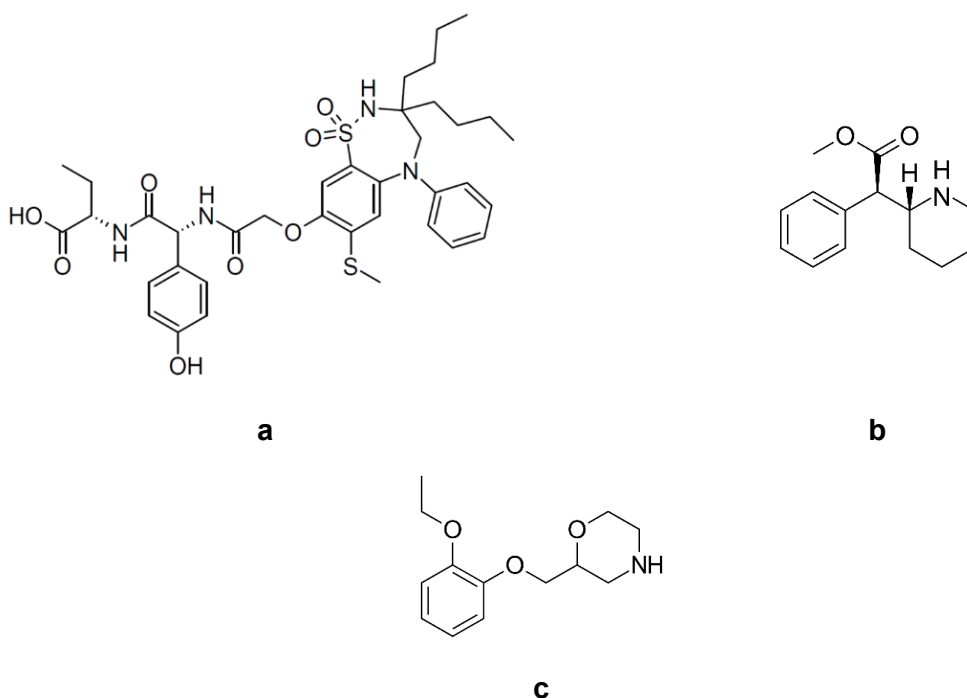
Kelarutan

Kelarutan suatu senyawa calon obat sangat menentukan keberhasilannya dalam mencapai protein atau sisi aktif target. Jika suatu senyawa terlalu larut dalam air (bersifat hidrofilik), maka akan sulit menembus membran yang tersusun atas lapisan-lapisan lipid. Sebaliknya, jika senyawa terlalu hidrofobik, maka akan sulit diedarkan oleh cairan tubuh (Savjani et al., 2012). Hasil penentuan tingkat kelarutan dari 31 EMB ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Tingkat kelarutan dari EMB yang disetujui FDA tahun 2021

Berdasarkan Gambar 1, dapat diamati bahwa sebagian besar (11 senyawa) tergolong sebagai *moderately soluble*, sementara senyawa yang bersifat *poorly soluble* dan *soluble* masing-masing berjumlah 8.



Gambar 2. Struktur molekul odevixibat (a), dexmethylphenidate (b), viloxazine (c)

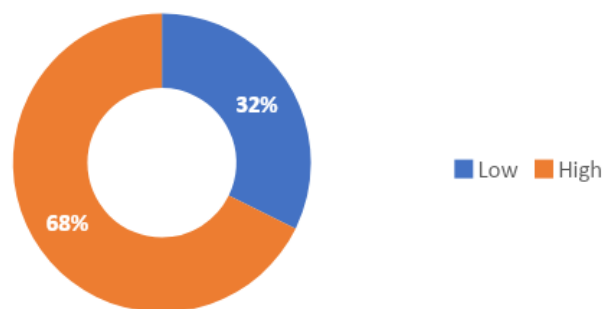
Nilai kelarutan di penelitian ini adalah yang diperoleh melalui perhitungan dari Ali et al (2012), yang menggunakan persamaan kelarutan umum (*general solubility equation*) dan berbasis metode *quantitative structure-properties relationship* (QSPR). Sebelas senyawa yang tergolong sebagai *moderately soluble* menunjukkan bahwa nilai log S hasil perhitungan berkisar antara -6 hingga -4 (Daina et al., 2017). Nilai ini tergolong pertengahan, yang menunjukkan bahwa senyawa selain dapat larut di pelarut air, juga dapat pula menembus membran yang tersusun atas lipid. Terdapat satu senyawa yang tergolong sebagai *insoluble*, yaitu senyawa odevixibat dan strukturnya ditunjukkan pada Gambar 2.

Senyawa ini memiliki banyak gugus benzena, yang merupakan senyawa yang bersifat hidrofobik. Oleh karena memiliki kelarutan dalam air yang amat rendah, senyawa odevixibat juga memiliki kemampuan adsorpsi oral yang rendah pula (Deeks, 2021).

Terdapat dua senyawa yang tergolong sebagai *very soluble*, yaitu dexmethylphenidate dan viloxazine. Struktur kedua senyawa tersebut ditunjukkan pada Gambar 2 b dan 2 c. Sesuai dengan struktur molekulnya, kedua senyawa memiliki banyak gugus yang bersifat polar, yaitu amina dan atom oksigen. Hal ini menyebabkan kepolaran senyawa menjadi tinggi dan amat mudah larut dalam air.

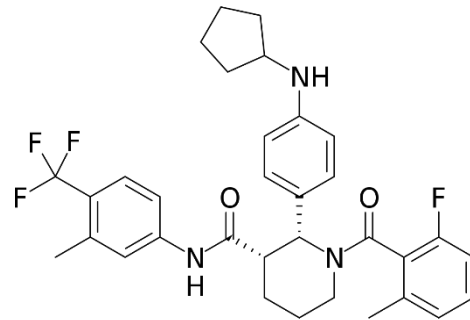
GI absorption

Aspek bioavailabilitas berikutnya adalah kemampuan senyawa diserap dalam saluran gastrointestinal (*GI absorption*). Aspek ini menjadi penting karena sebagian besar senyawa obat diadministrasikan lewat oral dan mengalami distribusi hingga lambung dan dimetabolisme di saluran cerna. Nilai GI absorption menunjukkan perbandingan antara WLOGP (indikator lipofilisitas) dan TPSA (indikator polaritas). Hasil penentuan *GI absorption* ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Perbandingan nilai GI absorption dari 31 EMB

Aspek *GI absorption* menjadi penting karena sebagian besar obat diberikan lewat oral demi kenyamanan pasien. Terdapat 32 % senyawa yang tergolong rendah dalam penyerapan di saluran cerna, salah satunya adalah avacopan yang strukturnya ditampilkan pada Gambar 4.

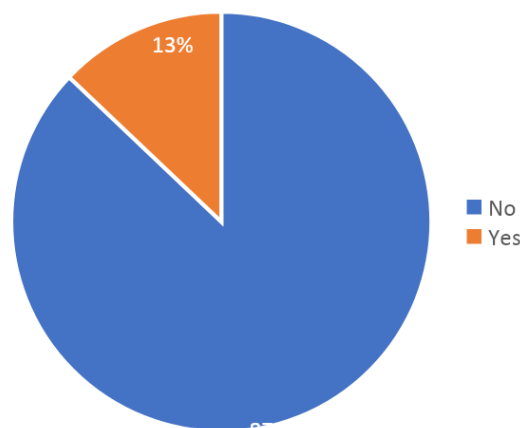


Gambar 4. Struktur molekul avacopan

Berdasarkan perhitungan yang lebih rinci, ditemukan bahwa nilai TPSA dan WLOGP untuk senyawa ini adalah 61,44 Å² dan 8,53 secara berturut-turut. Rasio kedua nilai ini membuat senyawa avacopan berada di luar area senyawa-senyawa yang secara terotitis bersifat mudah diserap di saluran cerna. Area tersebut diistilahkan sebagai “boiled-egg” yang berada di plot antara TPSA dan WLOGP (Daina & Zoete, 2016).

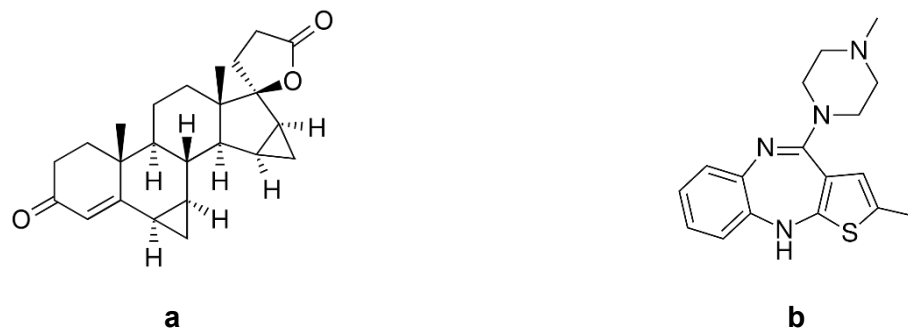
BBB permeant

Pada obat yang ditargetkan ke sistem saraf pusat (SSP), terdapat aspek penting terkait farmakokinetiknya, yaitu kemampuan menembus halangan antara darah dan otak (brain-blood barrier permeant). Sementara BBB sendiri dapat dianggap sebagai perisai yang melindungi otak oleh penghalang “fisik” (misalnya, persimpangan yang rapat di dalam sel endotel yang mencegah penetrasi paraseluler) dan penghalang “biokimia” yang terdiri dari aktivitas enzimatik dan efluks aktif (Daina & Zoete, 2016). Distribusi nilai BBB permeant dari 31 senyawa yang dikaji pada penelitian ini ditampilkan pada Gambar 5.



Gambar 5. Distribusi sifat BBB permeant dari 31 senyawa yang dikaji

Terdapat 13 % atau sebanyak 4 senyawa yang mampu menembus perisai darah-otak (BBB), yaitu dexmethylphenidate, viloxazine, drospirenone, dan olanzapine. Struktur dua senyawa pertama telah ditampilkan pada Gambar 3, sementara dua senyawa berikutnya ditampilkan pada Gambar 6.

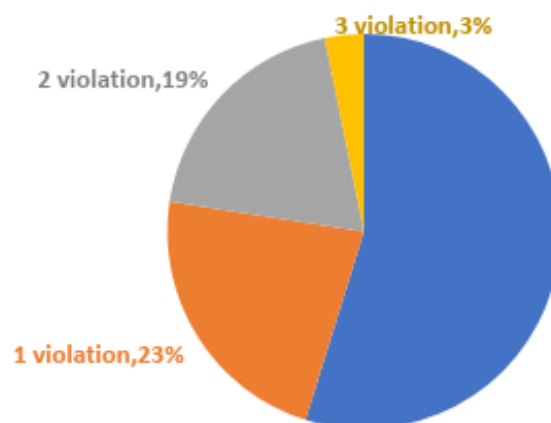


Gambar 6. Struktur molekul drospirenone (a), olanzapine (b)

Secara umum, senyawa yang bersifat BBB permeant adalah yang memiliki kepolaran moderat ($PSA < 79 \text{ \AA}^2$) dan relatif lipofilik, dengan nilai log P antara +0,4 hingga +6,0 (Daina & Zoete, 2016). Hal ini sejalan dengan data rinci dari nilai TPSA dan WLOGP secara berturut-turut yaitu 43,37 dan 4,31 (drospirenone); 59,11 dan 1,92 (olanzapine). Khusus olanzapine, senyawa ini adalah obat untuk penderita skizofrenia dan gangguan saraf lainnya.

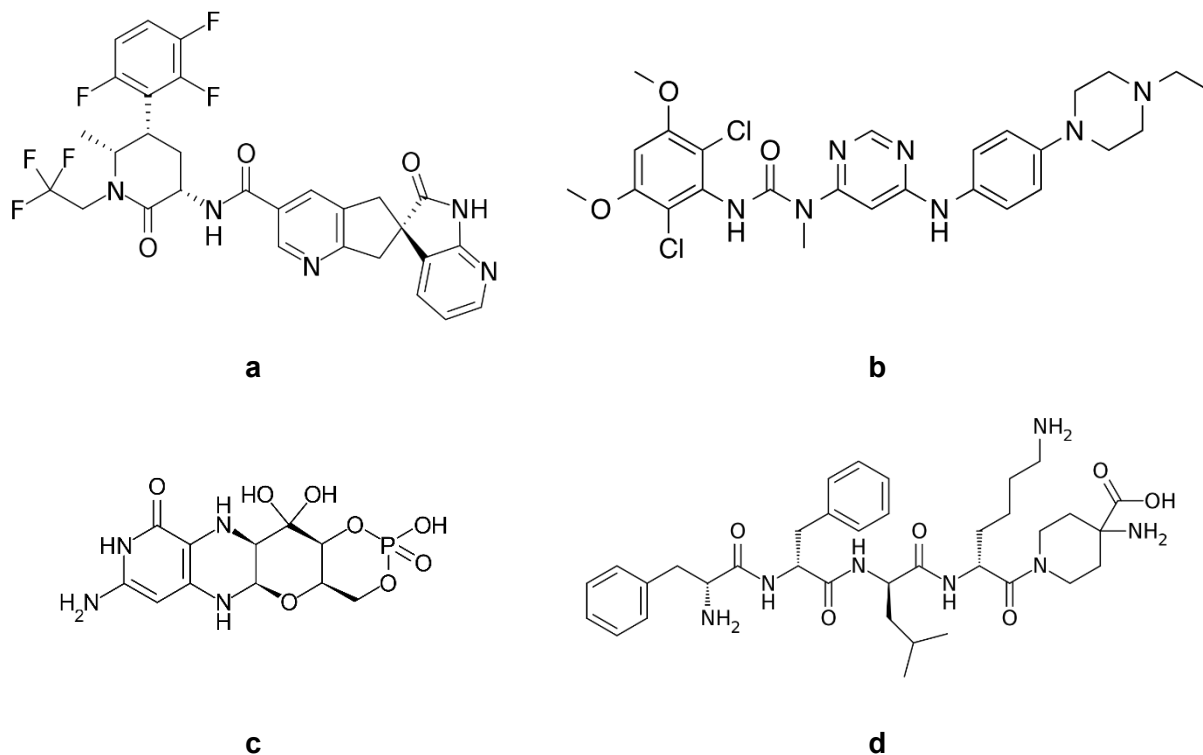
Lipinski rule of five

Sebagai salah satu patokan dalam proses penemuan senyawa obat baru, Lipinski rule of five (Ro5) sering digunakan dalam proses penapisan virtual senyawa. Aturan ini secara lebih spesifik mengatur kriteria struktural molekul yang akan digunakan secara oral. Hasil penentuan kepatuhan terhadap aturan tersebut ditunjukkan pada Gambar 7.



Gambar 7. Distribusi kepatuhan 31 senyawa kajian terhadap Lipinski rule of five

Sesuai dengan yang ditunjukkan pada Gambar 8, sebagian besar senyawa (55 %) mematuhi Lipinski Ro5. Sementara 23 % yang lainnya melanggar salah satu aturan dan didominasi oleh berat molekul (Mr) yang lebih dari 500. Sebagai contoh, dua di antaranya adalah atogepant (Mr = 603,52) dan infigratinib (Mr = 560,48) yang strukturnya ditunjukkan pada Gambar 8 a dan 8 b.



Gambar 8. Struktur molekul atogepant (a), infgratinib (b), fosdenopterin (c), difelikefalin (d)

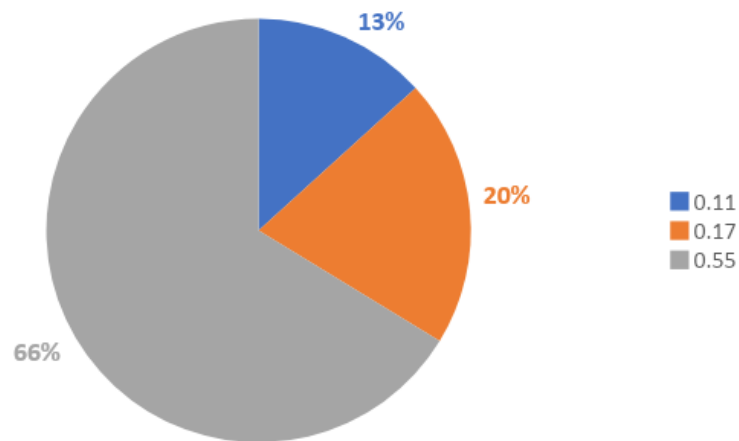
Dapat dilihat bahwa kompleksnya struktur dan adanya atom halogen (F dan Cl) pada kedua senyawa menyebabkan berat molekul keduanya menjadi relatif tinggi. Menurut Chagas et al. (2018), kriteria berat molekul harus kurang dari 500 masih menjadi perdebatan dan tidak harus selalu dipatuhi, terutama di perkembangan senyawa obat dewasa ini.

Sementara 19 % senyawa yang melanggar dua kriteria dari Lipinski Ro5 sebagian besar pada aspek berat molekul dan nilai TPSA, namun khusus untuk fosdenopterin, kedua aspek yang dilanggar adalah jumlah donor ikatan hidrogen (7 atom) dan nilai TPSA ($211,09 \text{ \AA}^2$). Adapun struktur senyawa dari fosdenopterin ditunjukkan pada Gambar 8 c dan dapat diamati bahwa terdapat 7 atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif (N atau O) sehingga dapat bertindak sebagai donor ikatan hidrogen.

Terdapat satu senyawa (3 % dari total) yang melanggar tiga kriteria Lipinski Ro5, yaitu difelikefalin dan strukturnya ditunjukkan pada Gambar 8 d. Tiga kriteria yang dilanggar adalah berat molekul (679,85), donor ikatan hidrogen (7 atom), dan nilai TPSA ($222,97 \text{ \AA}^2$). Senyawa ini melanggar cukup banyak aturan Lipinski Ro5 karena memang diadministrasikan ke tubuh tidak melalui oral namun lewat injeksi.

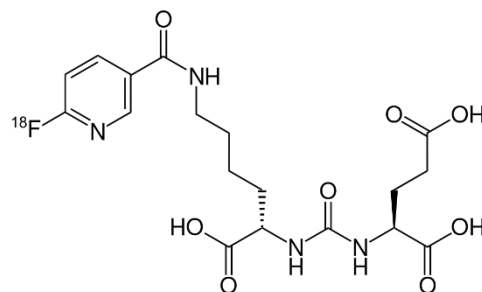
Bioavailability score

Secara umum, SwissADME juga menghitung nilai bioavailabilitas (NB), yang dirumuskan sebagai probabilitas bahwa suatu senyawa akan memiliki bioavailabilitas >10% pada tikus atau permeabilitas Caco-2 yang terukur (Martin, 2005). Hasil penentuan NB ditunjukkan pada Gambar 9.



Gambar 9. Distribusi nilai bioavailabilitas dari 31 senyawa kajian

Sebagian besar (66 %) senyawa memiliki NB sebesar 0,55 yang artinya tidak menjadi anion di pH 6 dan memenuhi seluruh kriteria Lipinski Ro5. Sementara 21 % senyawa memiliki NB sebesar 0,17 yang menunjukkan senyawa tidak menjadi anion di pH 6 namun melanggar satu atau beberapa aturan Lipinski Ro5. Sisanya, yaitu sebanyak 13 % (tiga senyawa) memiliki NB sebesar 0,11 yang menunjukkan bahwa senyawa akan berubah menjadi anion (bermuatan -1 atau -2) di pH 6 dan memiliki PSA yang relatif tinggi, yaitu $\geq 150 \text{ \AA}^2$. Ketiga senyawa tersebut adalah fosfodenopterin (Gambar 8 c), odevixibat (Gambar 2 a), dan piflufolastat F-18 yang strukturnya ditunjukkan pada Gambar 10.

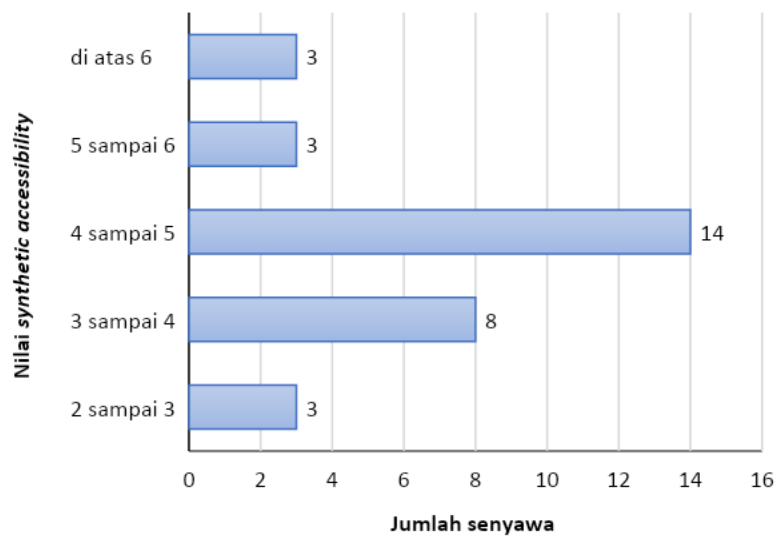


Gambar 10. Struktur molekul piflufolastat F-18

Sesuai dengan strukturnya, ketiga senyawa yang dikategorikan mudah terionkan ini memiliki atom S, P, dan F yang memiliki elektronegativitas yang tinggi. Sehingga di kondisi pH 6 mereka akan mudah melepas proton (H^+) dan membentuk anion bermuatan -1 atau -2.

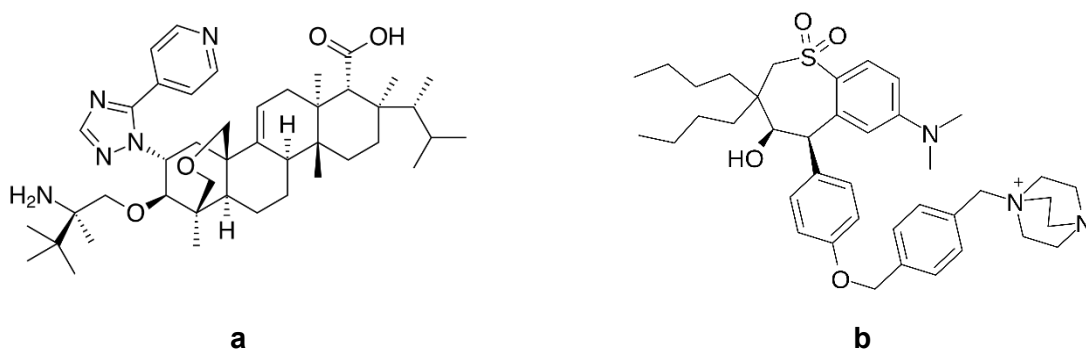
Synthetic accessibility

Kriteria terakhir ini lebih berkaitan dengan aspek kimia organik. Aksesibilitas sintesis (AS) menjadi penting terutama jika dilakukan perancangan senyawa berbasis kimia komputasi, seperti QSAR (Arief et al., 2020) dan penambatan molekul (Rasyid et al., 2019), sebab hasil perancangan menjadi tidak bermanfaat apabila senyawanya sulit atau bahkan tidak dapat disintesis. Hasil penentuan nilai AS ditunjukkan pada Gambar 11.



Gambar 11. Distribusi nilai *synthetic accessibility* dari 31 senyawa kajian

Nilai AS ditentukan dari peluang keberadaan substruktur yang terdiri dari senyawa yang bersangkutan, jumlah atom simetri, kompleksitas grafis, dan jumlah pusat kiral senyawa tersebut. Probabilitas keberadaan substruktur yang diberikan, diperkirakan berdasarkan basis data yang ada (Fukunishi et al., 2014). Kisaran nilai AS berada di antara angka 1 hingga 10, di mana semakin mendekati angka 1, senyawa semakin mudah disintesis dan sebaliknya semakin mendekati angka 10 senyawa semakin sulit disintesis (Ertl & Schuffenhauer, 2009). Sebagian besar senyawa (total 25) yang dikaji memiliki nilai AS di kisaran 2 sampai 5, yang menunjukkan relatif mudah disintesis. Namun terdapat 3 senyawa yang memiliki nilai AS di atas 6 yang tergolong relatif sulit untuk disintesis, yaitu ibrexafungerp, maralixibat, dan odevixibat. Struktur molekul odevixibat ditunjukkan pada Gambar 2a, sementara ibrexafungerp dan maralixibat ditunjukkan pada Gambar 12.



Gambar 12. Struktur molekul ibrexafungerp (a), maralixibat (b)

Berdasarkan struktur molekulnya yang cukup kompleks, ketiga senyawa ini menjadi relatif sulit disintesis. Terlebih pada ibrexafungerp dan maralixibat yang memiliki beberapa pusat kiral, yang membuat proses sintesisnya memerlukan tahapan yang tidak mudah. Hal ini dibuktikan dengan diperlukannya tujuh tahapan dan rendemen berkisar 42-70 % dalam sintesis ibrexafungerp

(Apgar et al., 2021), sementara untuk odevixibat dan maralixibat, tahapan sintesisnya dilindungi oleh paten.

SIMPULAN

Sebagian besar senyawa EMB yang diterima oleh FDA di tahun 2021 memenuhi aspek ADME yang meliputi kelarutan, GI absorption, BBB permeant, Lipinski Ro5, bioavailability score dan synthetic accessibility, terutama untuk obat-obat yang diadministrasikan lewat oral. Proses pemeriksaan sifat ADME senyawa baru sebelum dilakukan uji *in vitro* atau *in vivo* masih direkomendasikan untuk memprediksikan nasib senyawa tersebut di dalam tubuh hewan uji.

DAFTAR RUJUKAN

- Ali, J., Camilleri, P., Brown, M. B., Hutt, A. J., & Kirton, S. B. (2012). Revisiting the general solubility equation: In silico prediction of aqueous solubility incorporating the effect of topographical polar surface area. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 52(2), 420–428. <https://doi.org/10.1021/ci200387c>
- Apgar, J. M., Wilkening, R. R., Parker, D. L., Meng, D., Wildonger, K. J., Sperbeck, D., Greenlee, M. L., Balkovec, J. M., Flattery, A. M., Abruzzo, G. K., Galgoci, A. M., Giacobbe, R. A., Gill, C. J., Hsu, M. J., Liberator, P., Misura, A. S., Motyl, M., Nielsen Kahn, J., Powles, M., ... Peel, M. (2021). Ibexafungerp: An orally active β -1,3-glucan synthesis inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 32(October 2020), 127661. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127661>
- Arief, I., Pranowo, H. D., Mudasir, M., & Wijaya, K. (2020). QSAR-Based Design of Potent Betulinic Acid Derivatives as HIV Maturation Inhibitors. *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences*, 20(1), e202110. <https://doi.org/10.12982/CMUJNS.2021.010>
- Bhutani, P., Joshi, G., Raja, N., Bachhav, N., Rajanna, P. K., Bhutani, H., Paul, A. T., & Kumar, R. (2021). U.S. FDA Approved Drugs from 2015-June 2020: A Perspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(5), 2339–2381. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01786>
- Brown, D. G., & Wobst, H. J. (2021). A Decade of FDA-Approved Drugs (2010-2019): Trends and Future Directions. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(5), 2312–2338. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01516>
- Chagas, C. M., Moss, S., & Alisaraie, L. (2018). Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*, 549(1–2), 133–149. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.046>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem*, 11(11), 1117–1121. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
- Deeks, E. D. (2021). Odevixibat: First Approval. *Drugs*, 81(15), 1781–1786. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01594-y>
- Ertl, P., & Schuffenhauer, A. (2009). Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *Journal of Cheminformatics*, 1(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-1-8>
- Fukunishi, Y., Kurosawa, T., Mikami, Y., & Nakamura, H. (2014). Prediction of synthetic accessibility based on commercially available compound databases. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(12), 3259–3267. <https://doi.org/10.1021/ci500568d>

- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23(1–3), 3–25.
[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Martin, Y. C. (2005). A Bioavailability Score. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(9), 3164–3170.
<https://doi.org/10.1021/jm0492002>
- Rasyid, H., Purwono, B., Hofer, T. S., & Pranowo, H. D. (2019). Hydrogen bond stability of quinazoline derivatives compounds in complex against EGFR using molecular dynamics simulation. *Indonesian Journal of Chemistry*, 19(2), 461–469.
<https://doi.org/10.22146/ijc.39567>
- Roskoski, R. (2020). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2020 update. *Pharmacological Research*, 152(December 2019), 104609.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104609>
- Roskoski, R. (2021). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2021 update. *Pharmacological Research*, 165(January), 105463.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105463>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012, 1–10.
<https://doi.org/10.5402/2012/195727>