



Interacciones moleculares y propiedades fisicoquímicas de un complejo Fenofibrato-Ciclopéptido: estudio teórico

Ponce-Román Oscar Daniel^{1,*}, Domínguez-Chávez Jorge Guillermo², Mendoza-López Ma. Remedios¹,
Mondragón-Vásquez Karina², García-Barradas Oscar¹

¹Universidad Veracruzana, Instituto de Química Aplicada, Laboratorio de Síntesis Orgánica, Luis Castelazo Ayala s/n,
Col. Industrial Ánimas, C.P. 91190, Xalapa, Veracruz, México.

²Universidad Veracruzana, Facultad de Bioanálisis-Veracruz, Laboratorio de Química y Biotecnología, Iturbide s/n
Esquina Carmen Serdán, C.P. 91700, Veracruz, Veracruz, México.

*oscar.ponce.5@hotmail.es

Resumen

Se diseñó un modelo teórico que explica las interacciones moleculares y propiedades fisicoquímicas de un complejo en coformación de fenofibrato (FNB) y un ciclopéptido obtenido de dicetopiperazinas (DKP2) de (L)-lisina y ácido (L)-glutámico (FNB-DKP2), con la finalidad de predecir una posible interacción intermolecular fármaco-péptido para determinar la viabilidad de la formación de un co-cristal farmacéutico y su solubilidad acuosa. Para ello se hizo uso del software SPARTAN Wavefunction '08, se calcularon las diversas estructuras hasta obtener un modelo DFT B3LYP/6-31g*. Se analizaron las propiedades fisicoquímicas, así como sus interacciones moleculares en SPARTAN y SwissADME, encontrando que los puentes de hidrógeno de FNB-DKP2 a priori son energéticamente más estables que cuando FNB se encuentra en uno de sus polimorfos. A su vez, se determinaron cuáles propiedades se modifican cuando FNB está coformado con DKP2.

Palabras claves:

Fenofibrato, Co-cristales, Péptidos, Química computacional.

Abstract

A theoretical model was designed to explain the molecular interactions and physicochemical properties of a complex in coformation of fenofibrate (FNB) and a cyclopeptide obtained from diketopiperazines (DKP2) of (L)-lysine and (L)-glutamic acid (FNB-DKP2), with the goal to predict a possible drug-peptide intermolecular interaction and determine the feasibility of the formation of a pharmaceutical co-crystal and its aqueous solubility. For this, the SPARTAN Wavefunction '08 software was used, the various structures were calculated until a DFT B3LYP/6-31g* model was obtained. Physicochemical properties were analyzed, as well as their molecular interactions in SPARTAN and SwissADME, finding that the hydrogen bonds of FNB-DKP2 are a priori energetically more stable than when FNB is in one of its polymorphs. Simultaneously, the appropriate properties that are modified when FNB is conformed with DKP2 were determined.

Keywords:

Fenofibrate, Co-crystals, Peptides, Computational chemistry.



1. Introducción

Los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) con problemas de solubilidad acuosa presentan un gran reto para la industria y terapia, debido a que no cuentan con buenas propiedades biofarmacéuticas. Para solucionar este problema, se han diseñado estrategias con el fin de mejorar la solubilidad de dichos fármacos, tales como la co-cristalización [1,2]. El fenofibrato (FNB) es un fármaco utilizado para el tratamiento de dislipidemias, sin embargo, es prácticamente insoluble en disoluciones acuosas, por lo que su uso terapéutico está limitado [3], en este sentido la co-cristalización del fenofibrato con coformadores farmacológicamente inactivos es una alternativa eficaz para la mejora de sus propiedades biofarmacéuticas [4,5,6].

Por otra parte, la química computacional ofrece grandes ventajas en el desarrollo de moléculas con potencial uso farmacéutico, el empleo de programas de cómputo facilita el trabajo de investigación denominado *in silico* debido a la fiabilidad y eficacia de sus resultados en trabajos computacionales relacionados con química farmacéutica tales como la creación de nuevos principios activos [7,8] o en el diseño de modelos que describan las interacciones moleculares entre coformadores e ingredientes farmacéuticos activos, con el fin de ampliar el espectro de búsqueda de éstos y no solo limitarse a diseños experimentales físicos [9,10,11].

Debido a que no se cuenta con herramientas predictivas sobre el posible comportamiento de complejos fármaco-coformador, el presente estudio busca implementar un modelo computacional que explique y describa las propiedades fisicoquímicas e interacciones moleculares de un nuevo coformador ciclopeptídico en conjunto con el ingrediente farmacéutico activo fenofibrato, con el fin de encontrar una alternativa teórica a la búsqueda de nuevos coformadores empleando estrategias computacionales.

2. Antecedentes

2.1. Ingredientes farmacéuticos activos

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud un ingrediente farmacéutico activo (IFA) se define como cualquier sustancia o combinación de sustancias utilizadas en un producto farmacéutico determinado, destinado a proporcionar actividad farmacológica o para producir un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o tener un efecto de restauración, corrección, o modificación de funciones fisiológicas en los seres humanos [12].

Los IFAs se presentan principalmente en estado sólido, esto debido a su bajo costo de producción, fácil manufactura, distribución y almacenamiento, de igual forma, las ventajas de producir formas sólidas no solo están limitadas a procesos industriales, sino que también resulta muy práctica y poco invasiva en su administración a pacientes [13].

Sin embargo, muchos de los principios activos sólidos presentan propiedades fisicoquímicas poco favorables para su absorción o disolución *in vivo*, esto genera que dichos IFAs carezcan de efectividad farmacológica a bajas dosis, ya que gran parte del fármaco no logra llegar a su biofase, lo que obliga a los farmacéuticos a formular medicamentos sólidos con mayor cantidad de principio activo del que sería necesario para producir efecto farmacológico si todo el fármaco pudiera llegar a su sitio de acción [1,2].



2.2. Fenofibrato

El fenofibrato (FNB) (Fig. 1) es un IFA aprobado por la FDA para el manejo y tratamiento de hipertriglicemia primaria y dislipidemias mixtas, por su mecanismo de acción, reduce las lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y colesterol total, y a su vez aumenta las lipoproteínas de alta densidad. Pertenece al grupo de los derivados del ácido fíbrico, por lo tanto, es un pro-fármaco que es metabolizado rápidamente por esterasas séricas, logra su efecto farmacológico mediante la activación de PPAR α [14].

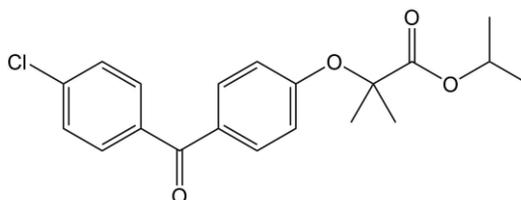


Fig. 1. Estructura química de Fenofibrato [15].

Sin embargo, según el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), FNB forma parte de la clase II, es decir, que presenta una buena permeabilidad, pero muy baja solubilidad acuosa (≈ 0.1 mg/L) [16], esto lo convierte en uno de los muchos principios activos con carencias biofarmacéuticas, ya que no puede disolverse en el sitio de absorción, lo que provoca que solo una mínima parte del fármaco administrado pueda permear la membrana, llegando a circulación sistémica y así, desarrollar su efecto farmacológico [17].

2.3. Co-cristales farmacéuticos

Dada la constante tarea de mejorar las propiedades biofarmacéuticas de IFAs carentes de éstas, los co-cristales farmacéuticos representan una alternativa *a priori* para el mejoramiento de la solubilidad acuosa de fármacos clase II. Éstos son definidos como sólidos multicomponentes unidos mediante interacciones moleculares, están formados por cantidades estequiométricas de un IFA y un coformador, la formación de este complejo en ocasiones genera un cambio favorable en las propiedades fisicoquímicas de IFAs con problemas de solubilidad [3].

La elección del coformador depende de la capacidad potencial de no generar un efecto biológico notable dentro del paciente, por lo que debe ser lo más inocua posible, es por ello que se toma como referencia la lista "GRAS" para la inclusión de éstos en un co-cristal farmacéutico [18]. Otra característica vital en la elección de un coformador, es la capacidad de las moléculas de generar interacciones moleculares, preferentemente puentes de hidrógeno, ya que la estabilidad del co-cristal depende en gran parte de éstas [18], es por ello que se hace uso mayormente de moléculas con grupos funcionales amino, amida o carboxilo, destacando moléculas como aminoácidos y péptidos [19].

2.4. Química computacional

También llamada química teórica, se encarga del estudio de procesos químicos usando equipo de cómputo como herramienta principal, esta rama de la química realiza modelos moleculares tridimensionales empleando conceptos matemáticos basados en las leyes fundamentales de la física clásica y mecánica cuántica, de forma que puedan ser explicados y comprendidos conceptos como propiedades fisicoquímicas y comportamiento de sistemas químicos [20].



El modelado estructural también puede ser útil para la predicción de comportamientos y propiedades no obtenidas experimentalmente apoyando a las investigaciones empíricas, de esta forma se consigue reducir recursos de manera considerable, gracias a que el trabajo computacional consume muy pocos recursos si se compara con una investigación experimental [20].

Existen dos áreas principales en las cuales se basa la investigación teórica de la química: Mecánica molecular y métodos de estructura electrónica, ambas están destinadas al estudio de moléculas enfocados en el desarrollo de conformaciones moleculares, geometrías estables, cálculo de energías, etc. [21]. Están diferenciadas principalmente por el método madre empleado, en donde la mecánica molecular toma como base las leyes de la física clásica, concibiendo a las moléculas como esferas unidas a través de resortes [22], y los métodos de estructura electrónica haciendo uso de conceptos cuánticos, tales como la función de onda, la ecuación de Schrödinger, entre otros [23].

3. Metodología experimental

3.1. Diseño del ciclopéptido coformador DKP2

Con el objetivo de obtener una molécula nueva para la coformación con FNB, se planteó la concepción de un péptido que pudiera ser sintetizado a partir de aminoácidos pertenecientes a la lista GRAS, por sus características funcionales así como estructurales, se eligió a (*L*)-lisina y al ácido (*L*)-glutámico como punto de partida para diseñar la molécula objetivo, obteniendo en primer lugar una 2,5-dicetopiperazina con cadenas laterales con terminación carboxílica y amina respectivamente, para después condensar dos dicetopiperazinas mediante sus cadenas laterales, obteniendo así el ciclopéptido deseado, dicha molécula fue denominada DKP2 (Fig.2).

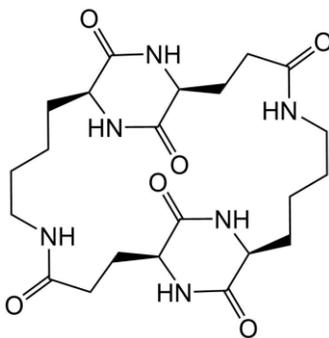


Fig. 2. Estructura molecular de DKP2.

3.2. Estudio quimio-informático predictivo de FNB-DKP2

Se dibujaron ambas estructuras (FNB y DKP2) en ChemDraw, se obtuvo su código SMILES y haciendo uso de la plataforma predictiva SwissADME se realizó un estudio sobre las propiedades fisicoquímicas relacionadas con la solubilidad acuosa. De la misma manera, fueron analizadas las moléculas de FNB y DKP2 por separado.

3.3. Modelado molecular de FNB-DKP2

Los modelos moleculares de FNB y DKP2 se trabajaron de la misma manera, tratando a cada estructura individualmente, es decir, en interfaces del software SPARTAN™ '08 separadas, se minimizaron las energías de las moléculas con una búsqueda de la geometría en equilibrio, posteriormente, se realizó el primer cálculo formal, empleando Mecánica molecular con el campo de fuerza MMFF, en donde se realizó



una búsqueda de la conformación de mínima energía de cada molécula, una vez terminado, se procedió a realizar de igual forma una búsqueda conformacional ahora con métodos Semi-empíricos PM3, terminado el cálculo, los modelos se unificaron en una misma interfase, para así ser concebidas como una sola estructura (FNB-DKP2).

Al complejo que une a FNB y DKP2 (FNB-DKP2) se le realizó, nuevamente, una búsqueda conformacional con métodos de Mecánica molecular MMFF, seguido del mismo cálculo ahora empleando métodos Semi-empíricos PM3, posteriormente se llevó a cabo una búsqueda de la geometría en equilibrio del complejo, la cual constó de 3 pasos secuenciales, partiendo de un cálculo Hartree-Fock 3-21g, seguido de Hartree-Fock 6-31g* para finalmente obtener el modelo final con métodos de Funcionales de la densidad (DFT) B3LYP/6-31g*, una vez obtenido el modelo, se analizaron las distancias de zonas con potencial generación de interacciones moleculares y se compararon con las interacciones moleculares generadas por polimorfos de FNB descritos experimentalmente, se obtuvieron datos fisicoquímicos y mapas de superficie.

4. Resultados experimentales

Los datos obtenidos de las predicciones de SwissADME de DKP2, FNB y FNB-DKP2 indican que DKP2 denota una tendencia a ser una molécula altamente hidrofílica ya que su valor de Log P medio obtenido resultó de -1.34 (Tabla 1) que, para efectos de un coformador farmacéutico, resulta favorable, debido a que éstos no deben de generar una actividad biológica notable, y al ser una molécula con propiedades lipofóbicas tendría poca oportunidad de permear alguna membrana celular y así, llegar a circulación sistémica, aunado a esto, su hidrofiliidad permitiría su eliminación de forma rápida del organismo [24,25].

Tabla 1. Valores de Log P para DKP2.

Log P	DKP2
Log P _{o/w} (iLOGP)	1.58
Log P _{o/w} (XLOGP3)	-1.58
Log P _{o/w} (WLOGP)	-4.18
Log P _{o/w} (MLOGP)	-1.68
Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	-0.84
Media Log P_{o/w}	-1.34

De igual manera, otros valores de interés obtenidos por la predicción indican que DKP2 efectivamente no mostraría una buena absorción gastrointestinal, no lograría permear la barrera hematoencefálica y a su vez, sería sustrato de la glicoproteína-P, por lo que no llegaría a provocar citotoxicidad en caso de que una fracción del coformador llegara a permear alguna célula, así mismo, los resultados muestran que no formaría parte de los xenobióticos inhibidores de CYP450 [26].

Por otra parte, haciendo una comparación de los hexágonos de propiedades (Fig. 3) obtenidos de FNB y FNB-DKP2 [27] se observa que la polaridad de FNB se ve altamente incrementada cuando esta coformado con DKP2, aunque a simple vista parezca que dicho valor sobrepasa los límites permitidos, los efectos de la polaridad del complejo únicamente tendrán significancia en el sitio de disolución, una vez el FNB-DKP2 se haya disuelto, por efectos de la alta polaridad presentada, FNB habrá quedado libre para su eficiente absorción [28].

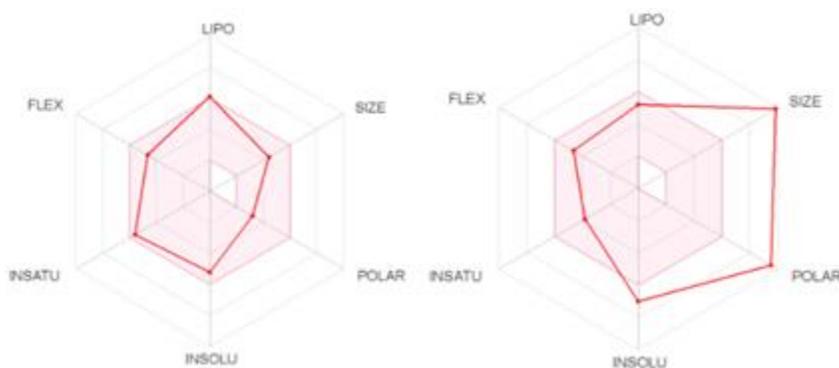


Fig. 3. De izquierda a derecha: Hexágonos de competencia de FNB y FNB-DKP2 respectivamente.

Así mismo, como se muestra en la Tabla 2, los resultados de Log P [26] denotan una notable y favorable disminución en FNB-DKP2 si se compara con FNB, esto debido a que la media resultante de FNB-DKP2 es significativamente menor al valor dado por FNB, lo que se traduce en una reducción de la característica apolar del fármaco sin coformar, esto muestra que el complejo coformado lograría *a priori* ser más soluble en sistemas acuosos [16].

Tabla 2. Valores de Log P para FNB y FNB-DKP2.

Log P	FNB	FNB-DKP2
Log P _{o/w} (iLOGP)	3.64	5.33
Log P _{o/w} (XLOGP3)	5.17	3.60
Log P _{o/w} (WLOGP)	4.68	0.50
Log P _{o/w} (MLOGP)	3.54	0.05
Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	4.95	-0.84
Media Log P_{o/w}	4.40	1.73

En el modelado molecular DFT de FNB-DKP2 (Fig. 4) se puede observar la conformación y geometría generada por los cálculos realizados, destacando la generación de un puente de hidrógeno, formado a partir del carbonilo difenilcetónico de FNB y un grupo amida de DKP2, así como dos zonas de potencial interacción dada las distancias a las que se encuentran FNB de DKP2.



Fig. 4. Modelo de FNB-DKP2 en DFT B3LYP/6-31g*.

La interacción molecular principal (Fig. 5) de FNB-DKP2 es, en efecto, el puente de hidrógeno generado por el carbonilo de la difenilcetona de FNB y una amida no dicetopiperazínica de DKP2 (PH1), seguida por

una interacción molecular sp^2 o puente de hidrógeno π generado por un carbono aromático de la difenilcetona de FNB y un carbonilo amídico dicetopiperazínico (PH2), de la misma manera que PH2, se generó la interacción final (PH3).

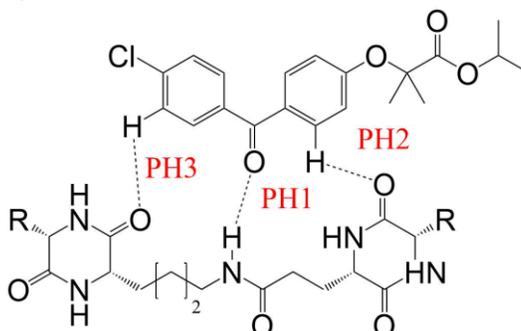


Fig. 5. Representación de las interacciones moleculares generadas por FNB-DKP2.

Comparando con datos experimentales para un sistema de FNB, se encontró que las interacciones moleculares del polimorfo 2 (PM2) de FNB (Fig. 6 y Fig. 7) resultaron altamente similares a las presentadas en FNB-DKP2, dicho arreglo cristalino de FNB genera interacciones moleculares sp^2 en dos zonas equivalentes a las del complejo (PH1 y PH2), ambos puentes de hidrógeno π de PM2 están conformados por el carbonilo difenilcetónico y un carbono aromático del anillo medio de FNB, aunado a esto, la superficie de Hirshfeld [29] de PM2 muestra resaltadas zonas en donde FNB-DKP2 genera potenciales interacciones moleculares.

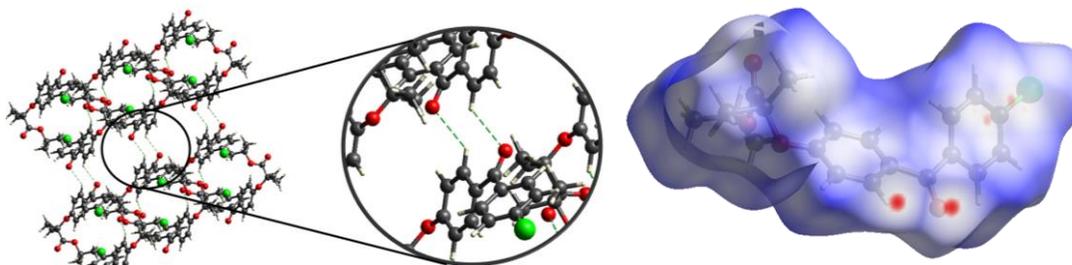


Fig. 6. Representación 3D de las interacciones moleculares y superficie de Hirshfeld de PM2 de FNB.

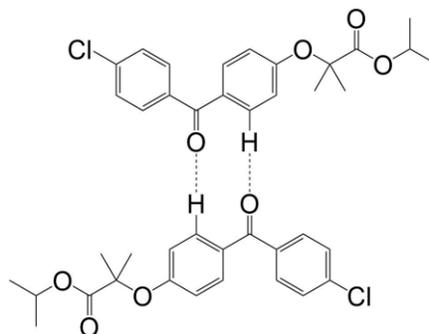


Fig. 7. Representación 2D de las interacciones moleculares de PM2 de FNB.

Las distancias obtenidas tanto de FNB-DKP2 como de PM2 de FNB (Tabla 3) reafirman la similitud existente entre ellas, y en el caso de la interacción PH1 se muestra incluso energéticamente más estable que la presentada en PM2, esto debido tanto a las distancias encontradas así como a los átomos involucrados en la interacción, en el caso de PM2 el donador del puente de hidrógeno π es un carbono aromático, y

para PH1 de FNB-DKP2 el donador de dicha interacción es un nitrógeno, el cual aportará mayor densidad electrónica para la formalización del enlace [30], a su vez, la formación de una tercera interacción en FNB-DKP2 le haría gozar de mayor estabilidad a dicho complejo (Fig. 8).

Tabla 3. Geometría de los puentes de hidrógeno de PM2 y FNB-DKP2 equivalentes.

<i>D-H...A</i>	<i>d(D-H), Å</i>	<i>d(H...A), Å</i>	<i>d(D...A), Å</i>	<i>D-H...A, Ángulo</i>
C-H...O (PM2)	1.080	2.483	3.318	133.14
N-H...O (PH1)	1.017	2.058	3.064	169.66
C-H...O (PH2)	1.083	2.534	3.273	124.65

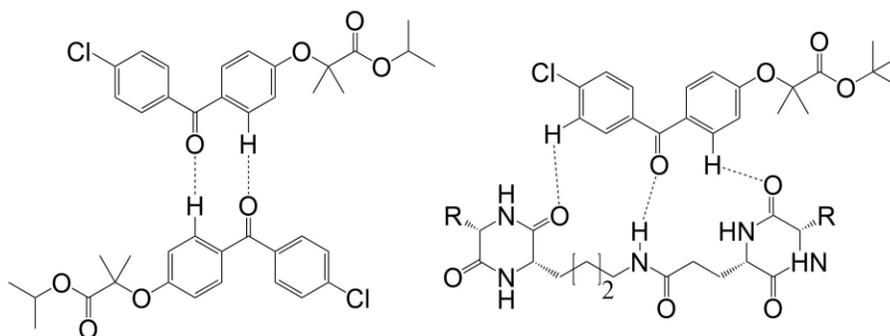


Fig. 8. Comparación de las interacciones moleculares de PM2 (a) y FNB-DKP2 (b).

Por último, con el fin de conocer *a priori* el comportamiento de FNB-DKP2 en soluciones acuosas, se obtuvieron datos teóricos del momento dipolar y calor de disolución en agua usando como base el modelo DFT (Tabla 4), dando como resultado que FNB-DKP2 efectivamente modifica ambas propiedades siendo un sistema con un comportamiento hidrofílico comparado con los datos de FNB, ya que al tener un momento dipolar mayor, éste tendrá oportunidad de generar dipolos favorables para la interacción intermolecular con moléculas polares, como las del agua, y al tener un calor de disolución menor, el complejo daría lugar a formas en disolución menos energéticas y por ende más estables con moléculas de agua [31,32].

Tabla 4. Valores de Momento dipolar y calor de disolución de FNB y FNB-DKP2.

<i>Molécula</i>	μ	ΔH_d (kcal/mol)
FNB	4.23	-3.8334
FNB-DKP2	7.95	-62.5633

5. Conclusiones

Los resultados teóricos indican que DKP2 podría ser empleado para conformar a FNB en un potencial co-cristal farmacéutico, esto debido a que *a priori* se trata de una sustancia constituida por aminoácidos naturales cuya actividad es conocida. La incorporación de estos aminoácidos en el péptido propuesto permite obtener una molécula que puede ser hidrolizada a sus componentes originales, los cuales pueden posteriormente ser metabolizados y eliminados por el organismo. En teoría, el péptido cíclico posee



propiedades fisicoquímicas apropiadas para facilitar la disolución de sustancias con las que interacciona, tal es el caso de FNB, dónde se observan interacciones moleculares favorables, similares a las que FNB presenta en su forma pura cristalizada (PM2). Estos resultados sugieren una mejora en la solubilidad de FNB, lo cual deberá ser demostrado experimentalmente. Dado que DKP2 es una molécula nueva, deberán realizarse además pruebas de toxicidad que evalúen su seguridad y permitan el desarrollo de una nueva fase farmacéutica para mejorar la solubilidad de FNB.

6. Agradecimientos

Oscar Daniel Ponce Román agradece al Instituto de Química Aplicada de la Universidad Veracruzana, las facilidades brindadas para el desarrollo de este estudio.

7. Referencias

- [1] Ghandi, R., & Dand, N., "BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development", *Journal of Controlled Release*, 248, 2017, 71-95.
- [2] Fong, S. Y., Ibisolgy, A., & Bauer-Brandl, A., "Solubility enhancement of BCS Class II drug by solid phospholipid dispersions: Spray drying versus freeze-drying", *International Journal of Pharmaceutics*, 496, 2, 2015, 382-391.
- [3] Weng, T., Qi J., Lu, Y., Wang K., Tian, Z., Hu, K., Yin, Z., & Wu, W., "The role of lipid-based nano delivery systems on oral bioavailability enhancement of fenofibrate, a BCS II drug: Comparison with fast-release formulations", *Journal of Nanobiotechnology*, 12, 1, 2014, 1-8.
- [4] Shewale. S., Shete, A. S., Doijad, R. C., Kadam, S. S., Patil, V. A. & Yadav, A. V., "Formulation and solid state characterization of nicotinamide-based co-crystals of fenofibrate", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 3, 2015, 328-334.
- [5] Wang, N., Xie, C., Lu, H., Guo, N., Lou, Y., Su, W., & Hao, H., "Cocrystal and its Application in the Field of Active Pharmaceutical Ingredients and Food Ingredients", *Current Pharmaceutical Design*, 24, 21, 2018, 2339-2348.
- [6] Yadav, A. V., Shete, A. S., Dabke, A. P., Kulkarni, P. V., & Sakhare S, S., "Co-Crystals: A Novel Approach to Modify Physicochemical Properties of Active Pharmaceutical Ingredients", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 4, 2009, 359.
- [7] Rao, N. K., Yadav, A., & Kumar-Singh, S., "An ab initio quantum mechanical drug designing procedure: application to the design of balanced dual ACE/NEP inhibitors", *Journal of Molecular Modeling*, 15, 12, 2009, 1447-1462.
- [8] March, N. H., & Matthai, C. C., "The application of quantum chemistry and condensed matter theory in studying amino-acids, protein folding and anticancer drug technology", *Theoretical Chemistry Accounts*, 125, 3-6, 2010, 193-201.
- [9] Habuka, Y., Takeuchi, E. A., & Hori, A., "Co-crystal structure, Hirshfeld Surface analysis and DFT studies of 3,4-ethylenedioxythiophene solvated bis[1,3-bis(pentafluorophenyl)propan-1,3-dionato]copper(II)", *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 76, 2020, 820-825.
- [10] Li, F., Zheng, Z., Xia, S., & Yu, L., "Synthesis, co-crystal structure and DFT calculation of a multicomponent co-crystal constructed from 1H-benzotriazole and tetrafluoroterephthalic acid", *Journal of Molecular Structure*, 1219, 2020, 128480.
- [11] da Costa, N. F., Fernandes, A. I., & Pinto J. F., "Measurement of the amorphous fraction of olanzapine incorporated in a co-amorphous formulation", *International Journal of Pharmaceutics*, 588, 2020, 119716.
- [12] World Health Organization, "Definition of Active Pharmaceutical Ingredient", 2011. 1-4. Tomado de http://www.who.int/medecines/areas/quality_safety/quality_assurance/DefinitionAPI-QAS11-426Rev1-09092011.pdf



- [13] Wassvik, C. M., Holmén, A. G., Bergström, C. A. S., Zamora, I., & Artursson, P., "Contribution of solid-state properties to the aqueous solubility of drugs", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29, 3-4, 2009, 294-305.
- [14] Najib J., "Fenofibrate in the treatment of dyslipidemia: A review of the data as they relate to the new suprabioavailable tablet formulation", *Clinical Therapeutics*, 24, 12, 2002, 2022-2050.
- [15] Henry, R. F., Zhang, G. Z., Gao, Y., & Buckner I. S., "Fenofibrate. *Acta Crystallographica Section E*", 59, 5, 2003.
- [16] Yousaf, A. M., Kim, D. W., Oh, Y., -K., Yong, C. S., Kim, J. O., & Choi, H-G., "Enhanced oral bioavailability of fenofibrate using polymeric nanoparticulated systems: physicochemical characterization and in vivo investigation", *International Journal of Nanomedicine*, 10, 1, 2015, 1819-1830.
- [17] Ling, H., Luoma, J. T., & Hilleman, D., "A Review of Currently Available Fenofibrate and Fenofibric Acid Formulations", *Cardiology Research*, 4, 2, 2013, 47-55.
- [18] Barra, L., Murphy, M., Tran, N., & Petersen, B., "Chemistry, manufacturing and exposure assessments to support generally recognized as safe (GRAS) determinations", *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 79, 2016, 99-104.
- [19] Wu, W., Löbmann, K., Schnitzkewitz, J., Knuhtsen, A., Pedersen, D. S., Grohgan, H., & Rades, T., "Dipeptides as co-formers in co-amorphous systems", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 134, 2019, 68-76.
- [20] Lewars, E. G., "Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics", Springer, Netherlands, 2016.
- [21] Ramachandran, K. I., Deppa, G., & Namboori, K., "Computational chemistry and molecular modeling: Principles and applications", Springer, Berlin Heidelberg, 2008.
- [22] Scherer, P. O. J., "Molecular Mechanics", Springer, Heidelberg, 2013.
- [23] Pitzer, R. M., & Winter, N. W., "Electronic-structure methods for heavy-atoms molecules", *Journal of Physical Chemistry*, 92, 11, 1988, 3061-3063.
- [24] Daina, A., Michielin, O., Zoete, V., "iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n-Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach", *Journal of chemical Information and Modeling*, 54, 12, 2014, 3284-3301.
- [25] Milanetti, E., Raimondo, D., & Tramontano, A., "Prediction of the permeability neutral drugs inferred from their solvation properties", *Bioinformatics*, 32, 8, 2016, 1163-1169.
- [26] McDonnell, A. M., & Dang, C. H., "Basic Review of the Cytochrome P450 System", *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 4, 4, 2013, 263.
- [27] Daina, A., Michielin, O., Zoete, V., "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules", *Scientific Reports*, 7, 1, 2017, 1-13.
- [28] Shelake, S. S., Patil, S. V., & Patil S. S., "Formulation and Evaluation of Fenofibrate-loaded Nanoparticles by Precipitation Method", *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80, 3, 2018, 420-427.
- [29] Spackman, M. A., & Jayatilaka, D., "Hirshfeld surfaces analysis", *CrysEngComm*, 11, 1, 2009, 19-32.
- [30] Meers, K. J., Tran, T. N., Zheng, Q., Unruh, D., & Hutchins, K. M., "Hydrogen-Bond Synthons Preferences in Cocrystals of Acetazolamide", *Crystal Growth & Design*, 20, 8, 2020, 5048-5060.
- [31] Cardoso, R. M. S., Martins, P. A. T., Ramos, C. V., Cordeiro, M. M., Leote, R. J. B., Razi Naqvi, K., Vaz, W. L. C., & Moreno, M. J., "Effect of dipole moment amphiphile solubility and partition into liquid ordered and liquid disordered phases in lipid bilayers", *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1862, 3, 2020, 183157.
- [32] Tao, M., Wang, Z., Gong, J., Hao, H., & Wang, J., "Determination of the Solubility, Dissolution Enthalpy, and Entropy of Pioglitazone Hydrochloride (Form II) in Different Pure Solvents", *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52, 8, 2013, 3036-3041.