

Pembentukan ko-amorf irbesartan-l-arginin dan dampaknya terhadap kelarutan dan laju disolusi irbesartan

Fikri Alatas^{1*}, Titta Hartyana Sutarna¹, Moch. Reza Pratama¹, Tresna Lestari¹

¹ Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Indonesia

*Email korespondensi: fikri.alatas@lecture.unjani.ac.id

Accepted: 27 November 2020; revision: 10 Desember 2020; published: 31 Desember 2020

Abstrak

Latar Belakang: Irbesartan (IBS) adalah antihipertensi yang bekerja menghambat sistem renin-angiotensin dan memiliki kelarutan rendah dalam air, sehingga bioavailabilitasnya terbatas. Tujuan penelitian ini adalah untuk menghasilkan ko-amorf irbesartan dengan l-arginin (ARG) dan untuk mengetahui dampaknya terhadap kelarutan dan laju disolusi irbesartan.

Metode: Pembuatan kurva kelarutan fasa dilakukan dengan menentukan kelarutan IBS di dalam rentang konsentrasi 0,1-1,1M dari larutan ARG di dalam air. Ko-amorf dibuat dengan menggiling 1,716 g IBS, 0,696 g ARG, dan lima tetes metanol di dalam *mortar grinder* (Retsch RM 200) selama 15 menit. Untuk mengetahui terbentuknya ko-amorf dilakukan karakterisasi menggunakan difraktometer sinar-X serbuk dan *differential scanning calorimeter* (DSC). Uji kelarutan dalam medium air dilakukan di suhu ruang, sedangkan dalam medium larutan dapar pH 1,2 dan 6,8 dilakukan di suhu 37±°C. Larutan dapar pH 1,2 dan 6,8 juga digunakan sebagai media pengujian laju disolusi.

Hasil: Kurva kelarutan fasa IBS di dalam larutan ARG menunjukkan tipe A_L. Difraktogram menunjukkan terbentuknya ko-amorf IBS-ARG setelah penggilingan. Termogram DSC hasil penggilingan juga menunjukkan telah terbentuk ko-amorf setelah penggilingan basah dengan transisi gelas (T_g) pada 82,2°C. Kelarutan ko-amorf IBS-ARG di dalam air, larutan dapar pH1,2 dan 6,8 berturut-turut 7,2, 2,0, dan 1,9 kali lebih tinggi daripada IBS murni. Laju disolusi ko-amorf IBS-ARG pada kedua medium lebih cepat daripada IBS murni.

Kesimpulan: Ko-amorf IBS-ARG telah sukses dibuat dengan metode penggilingan basah yang menyebabkan kelarutan dan laju disolusinya lebih baik daripada IBS murni.

Kata kunci: irbesartan, l-arginin, ko-amorf, kelarutan, penggilingan.

Abstract

Background: Irbesartan (IBS) is an antihypertensive which act to inhibit the renin-angiotensin system and has low water solubility, thus its bioavailability is limited. The aim of this study was to produce co-amorphous irbesartan-l-arginine (IBS-ARG) and to determine its impact on solubility and dissolution rate of irbesartan.

Method: Preparation of phase solubility curve was carried out by determining the solubility of IBS in the concentration range 0.1-1.1 M of the ARG solution in water. Co-amorphous was prepared by grinding of 1.716 g IBS, 0.696 g ARG, and five drops of methanol in a Retsch mortar grinder RM 200 for 15 minutes. To determine the formation of co-amorphous, characterization was conducted by a powder X-ray diffractometer and a differential scanning calorimeter (DSC). The solubility test in aqueous medium was carried out at room temperature, while in the buffer solution medium pH 1.2 and 6.8 was carried out at 37±0.5°C. The buffer solutions of pH 1.2 and 6.8 were also used as medium for dissolution rate testing.

Results: The IBS phase solubility curve in the ARG solution showed the AL type. The diffractogram showed the formation of IBS-ARG co-amorphous after wet milling. The DSC thermogram also showed that it was co-amorphous after grinding with a glass transition (T_g) at 82.2°C. The solubility of co-amorphous IBS-ARG in water, pH1.2 and 6.8 of buffer solutions were

7.2, 2.0, and 1.9 folds higher than pure IBS, respectively. The dissolution rate of IBS-ARG co-amorphous in both test medium was faster than pure IBS.

Conclusion: The IBS-ARG co-amorphous has been successfully prepared by the wet milling method which causes better the solubility and dissolution rate than pure IBS.

Key words: irbesartan, l-arginine, co-amorphous, solubility, grinding.

PENDAHULUAN

Kelarutan dan disolusi adalah salah satu parameter kunci keberhasilan terapi dan untuk mencapai konsentrasi obat dalam sirkulasi sistemik yang dapat menghasilkan respon farmakologis. Secara umum industri farmasi telah mengetahui bahwa lebih dari 40% kandidat obat yang baru ditemukan memiliki kelarutan yang buruk, dan kelarutan buruk dalam air ini membatasi penyerapan obat bila diberikan secara oral(1–4). Salah satu obat yang memiliki kelarutan yang sangat rendah adalah irbesartan.

Irbesartan, (IBS) adalah antagonis reseptor angiotensin II, yang digunakan terutama untuk pengobatan hipertensi. Obat ini termasuk golongan non-peptida tetrazol derivatif secara aktif dan selektif menghambat reseptor angiotensin II(5). Menurut klasifikasi BCS, IBS termasuk kelas II(6), yaitu kelompok obat yang memiliki permeabilitas tinggi, namun kelarutannya rendah dalam air. Agar mempunyai efek yang cepat pada bahan aktif farmasi dengan kelarutan yang buruk, maka perlu dilakukan usaha untuk meningkatkan kelarutan dan laju pelarutannya.

Pembentukan ko-amorf menjadi salah satu alternatif yang bisa dilakukan untuk memperbaiki kelarutan obat yang sukar larut. Ko-amorf terbentuk ketika obat dengan obat lainnya atau obat dengan excipien yang berbentuk kristalin mengalami interaksi intermolecular, sehingga menghalangi pengaturan kembali susunan molekul masing-masing menjadi kisi kristal terpisah dan menghasilkan bahan amorf(7,8). Ko-amorf yang terbentuk dari suatu obat dengan obat lain atau excipien dengan bobot molekul rendah, seperti asam

amino memiliki stabilitas fisik lebih baik dari bentuk amorf obat tersebut(9,10).

Salah satu asam amino yang digunakan sebagai excipien dalam pembentukan ko-amorf adalah arginin. Beberapa obat telah berhasil ditingkatkan kelarutannya melalui pembentukan ko-amorf dengan arginin, antara lain indometasin(10,11), nafrokseen(12), dan valsartan(13). Tujuan penelitian ini adalah untuk menghasilkan ko-amorf irbesartan-l-arginin (IBS-ARG) dan mengetahui dampaknya terhadap kelarutan dan laju disolusi irbesartan.

METODE

Alat dan Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan peralatan *powder X-ray diffractometer* (Panalytical Empyrean), *differential scanning calorimeter* (Shimadzu DSC-60 Plus), *Orbital shaker* (IKA KS-260), *waterbath shaker* (Lab Companion BS-31), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1700 PC), *dissolution tester* (TDTF ZRS-6G), *mortar grinder* (Retsch RM 200). Bahan-bahan yang digunakan adalah irbesartan (Zezhiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd.), l-arginin (Merck, Indonesia). Pelarut dan reagen seperti metanol, asam hidroklorida, natrium hidroksida, kalium dihidrogen fosfat, dan asam asetat glasial dibeli dari Merck Indonesia.

Uji Kelarutan Fasa

Uji kelarutan fasa dilakukan sesuai dengan prosedur pada penelitian sebelumnya(14). Larutan l-arginin dengan konsentrasi 0,1, 0,3, 0,5, 0,7, 0,9, dan 1,1 M dibuat di dalam pelarut air. Masing-masing konsentrasi tersebut dipipet sebanyak 5 ml dan dimasukkan ke dalam vial. Sebanyak

50 mg irbesartan ditambahkan ke dalam masing-masing vial. Masing-masing vial dikocok menggunakan orbital shaker dengan kecepatan 250 rpm (rotasi per menit) di suhu ruang. Setelah 48 jam sampel disaring dan filtratnya dianalisis dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum irbesartan dalam air, yaitu 246,4 nm.

Pembuatan Ko-amorf Irbesartan-l-Arginin (IBS-ARG) secara Penggilingan Basah

Metode penggilingan basah atau *liquid-assisted grinding* digunakan untuk pembuatan ko-amorf irbesartan-l-arginin (IBS-ARG)(15,16). Pembuatan ko-amorf dilakukan dengan menggiling campuran ekimolar, yaitu 1,716 g (4 mmol) irbesartan (IBS) dan 0,696 g (4 mmol) l-arginin (ARG) di dalam alat penggiling otomatis *mortar grinder* (Retsch RM 200). Penggilingan dilakukan selama 15 menit dengan penambahan lima tetes metanol hingga terbentuk masa yang lunak dan jernih. Masa lunak tersebut dibiarkan di dalam desikator hingga kering.

Karakterisasi Hasil Penggilingan Basah dengan Powder X-ray Diffractometer (PXRD)

Hasil penggilingan yang sudah kering diserbukkan, dan dengan cepat sekitar 500 mg serbuk ditempatkan pada wadah sampel dan diratakan. Pemindaian dengan PXRD dilakukan menggunakan anoda Cu pada arus 30 mA dan tegangan 40 kV di interval sudut 2θ antara 5 sampai 45° . Pemindaian dengan kondisi yang sama juga dilakukan terhadap IBS dan ARG murni sebagai komponen awalnya.

Karakterisasi Hasil Penggilingan Basah dengan Differential Scanning Calorimeter (DSC)

Hasil penggilingan yang sudah kering diserbukkan, dan dengan cepat sekitar 5-10 mg serbuk diisikan ke dalam

aluminium *pan* dan ditutup rapat. Wadah aluminium yang berisi sampel ditempatkan di dalam instrumen DSC dan dipindai pada interval suhu 30-250 °C dengan kecepatan pindai 10°/menit. Pemindaian dengan kondisi serupa juga dilakukan terhadap IBS dan ARG murni sebagai komponen awalnya.

Uji Kelarutan

Uji kelarutan dikerjakan dengan metode *shake-flask* dari Baka, dkk(17). Masing-masing sebanyak 50 mg serbuk hasil penggilingan IBS-ARG dan IBS murni ke dalam tiap-tiap vial 10 mL. Sebanyak lima mL air, larutan dapar asam hidroklorida (HCl) pH 1,2, dan dapar fosfat pH 6,8 dimasukkan ke dalam vial-vial tersebut. Vial dengan medium air ditempatkan pada orbital shaker (suhu ruang), sedangkan vial-vial dengan medium larutan dapar HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 ditempatkan di *waterbath shaker* bersuhu $37\pm 0,5^\circ\text{C}$. Pengocokan berlangsung selama 48 jam pada kecepatan 250 rpm dan setelah pengocokan berakhir, sampel disaring. Filtratnya diukur menggunakan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang 246,4 nm (air), 248,6 nm (dapar HCl pH 1,2), dan 249,8 nm (dapar fosfat pH 6,8). Pengujian untuk masing-masing sampel (IBS dan IBS-ARG) dilakukan dengan tiga kali pengulangan.

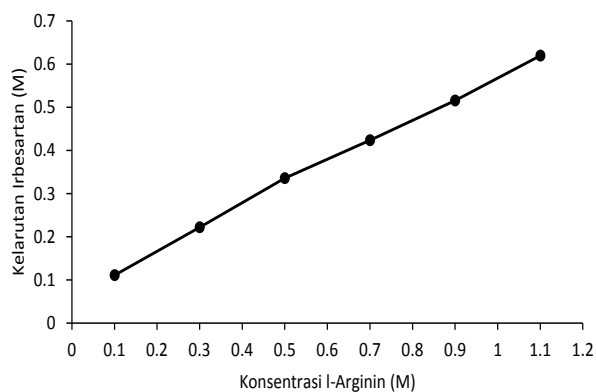
Uji Laju Disolusi

Hasil penggilingan yang sudah kering diserbukkan, diayak dengan ayakan mesh 60, dan ditimbang setara dengan 150 mg irbesartan untuk pengujian. Uji disolusi dilakukan di dalam dua medium, yaitu larutan dapar HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 menggunakan alat dayung (USP apparatus type II) dengan kondisi pengujian kecepatan putaran 50 rpm dan suhu $37\pm 0,5^\circ\text{C}$. Pengambilan cuplikan dilakukan sebanyak 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60. Penggantian medium dengan volume sama dilakukan pada setiap

pengambilan cuplikan. Koreksi terhadap perhitungan dilakukan pada tiap-tiap titik pengambilan cuplikan dan jumlah irbesartan terlarut ditetapkan menggunakan spektrofotometer ultraviolet. Pengujian disolusi dengan medium dan kondisi yang sama juga dilakukan terhadap IBS murni. Tiap-tiap pengujian dilakukan sebanyak enam kali pengulangan.

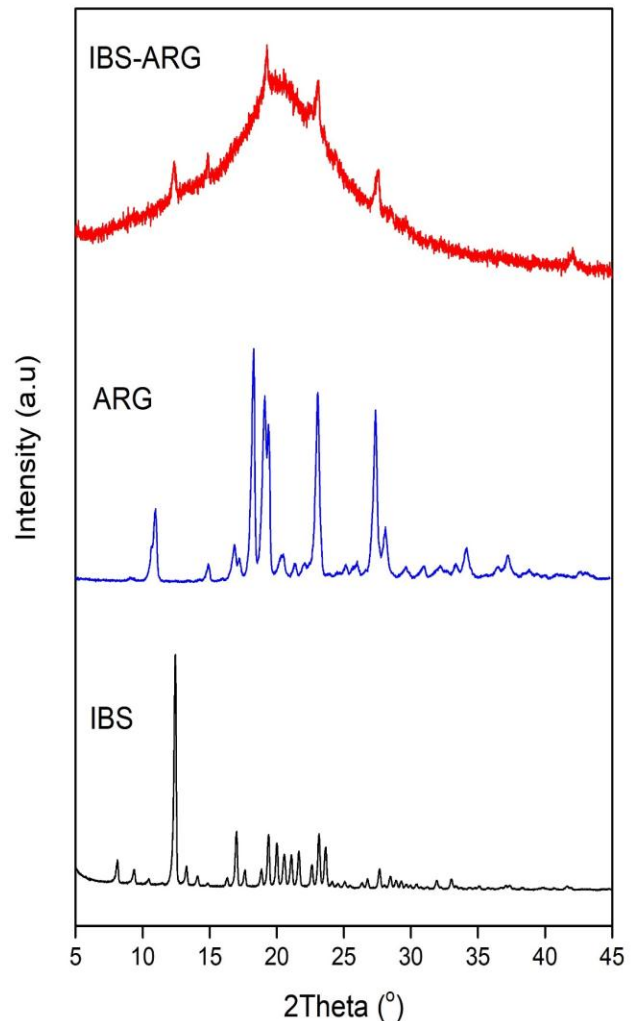
HASIL

Hasil uji kelarutan fasa irbesartan di dalam larutan l-arginin dalam air ditampilkan pada Gambar 1.



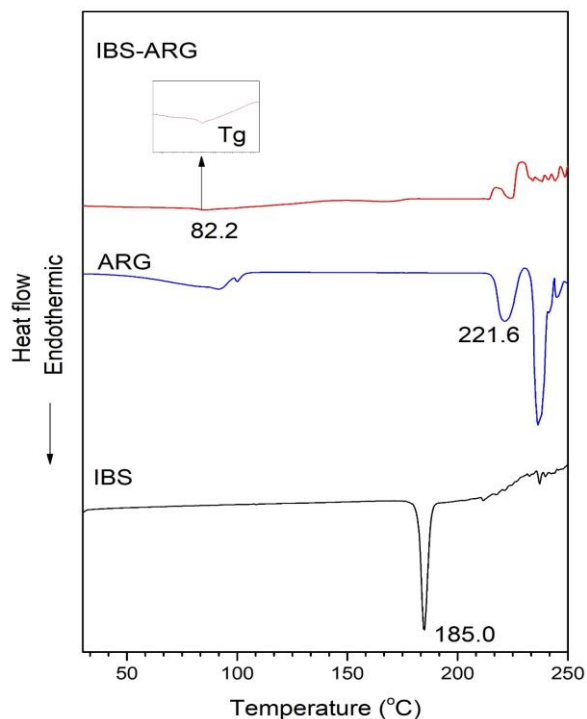
Gambar 1. Kurva kelarutan fasa irbesartan (IBS) di dalam variasi larutan l-arginin (ARG) dalam pelarut air.

Difraktogram sinar-X serbuk hasil penggilingan IBS-ARG serta kedua komponen awalnya ditampilkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Difraktogram sinar-X serbuk hasil penggilingan irbesartan-l-arginin (IBS-ARG), irbesartan (IBS), dan l-arginin (ARG).

Termogram DSC hasil penggilingan basah IBS-ARG, IBS murni, dan ARG murni ditampilkan pada Gambar 3.



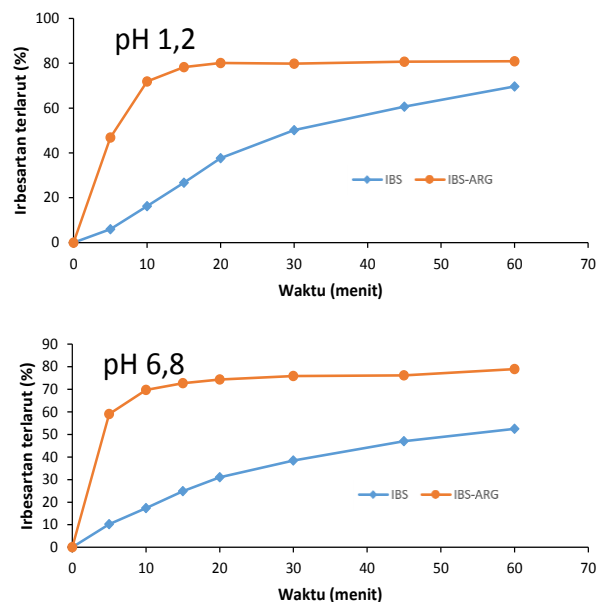
Gambar 3. Termogram *differential scanning calorimetry* (DSC) hasil penggilingan basah irbesartan-l-arginin (IBS-ARG) yang dibandingkan dengan irbesartan (IBS) murni dan l-arginin (ARG) murni.

Hasil uji kelarutan ko-amorf IBS-ARG yang dibandingkan IBS murni pada media air (suhu ruang) dan media larutan dapar HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 (suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kelarutan ko-amorf IBS-ARG dan IBS murni dalam berbagai medium.

Medium	Kelarutan (mg/mL)	
	IBS	IBS-ARG
Air	$0,121 \pm 0,004$	$0,904 \pm 0,029$
Dapar HCL pH 1,2	$0,329 \pm 0,007$	$0,673 \pm 0,004$
Dapar fosfat pH 6,8	$0,315 \pm 0,002$	$0,592 \pm 0,009$

Profil laju disolusi serbuk ko-amorf IBS-ARG yang dibandingkan IBS murni pada media larutan dapar HCl pH 1,2 dan dapar fosfat pH 6,8 ditampilkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Profil laju disolusi ko-amorf IBS-ARG dan IBS murni di dalam medium larutan dapar asam hidroklorida pH 1,2 dan larutan dapar fosfat pH 6,8.

PEMBAHASAN

Kurva Kelarutan Fasa

Tipe kurva kelarutan fasa suatu senyawa di dalam berbagai konsentrasi larutan senyawa lain atau ligan bisa menjadi gambaran adanya interaksi fisik antara kedua senyawa tersebut dalam larutan(18). Pada tipe A (A_L , A_N , dan A_P), kelarutan suatu senyawa naik dengan meningkatnya konsentrasi ligan tanpa munculnya endapan, sedangkan pada tipe B kelarutan zat dapat naik (B_S) atau konstan (B_I) dengan meningkatnya konsentrasi ligan, namun pada konsentrasi tertentu menjadi jenuh dan terjadi penurunan kelarutan yang ditandai munculnya endapan(19). Kurva kelarutan fasa irbesartan di dalam variasi konsentrasi larutan l-arginin menunjukkan

tipe A_L , yang mana kelarutan irbesartan meningkat sebanding dengan peningkatan konsentrasi l-arginin pada rentang 0,1 hingga 1,1M. Peningkatan kelarutan ini disebabkan adanya interaksi antara gugus guanidinium dari l-arginin dengan cincin aromatik dari irbesartan atau sering dinamakan *arginine-assisted solubilization system* (AASS).(20)

Pembuatan Ko-amorf IBS-ARG

Penggilingan dua atau lebih senyawa dapat menyebabkan kerusakan kristal yang dapat menginduksi terjadinya interaksi antarmolekul dan berdampak terbentuknya struktur padatan baru, seperti ko-kristal(21–23) dan ko-amorf(24,25), baik dengan metode *neat grinding* (penggilingan kering) maupun *liquid-assisted grinding* (penggilingan basah)(12). Penambahan pelarut pada penggilingan basah berguna untuk mempercepat tercapainya keadaan amorf dari masing-masing komponen, sehingga meningkatkan pergerakan molekul yang dapat mempercepat terjadinya interaksi(26). Pada pembuatan ko-amorf irbesartan-l-arginin (IBS-ARG) digunakan pelarut metanol, karena pelarut ini mampu melarutkan kedua zat tersebut dengan baik.

Pola Difraksi Sinar-X Serbuk

Difraktometer sinar-X serbuk, selain dapat menunjukkan bentuk padatan suatu zat juga mampu mengkarakterisasi adanya interaksi intermolekular antar dua zat atau lebih dengan membandingkan difraktogram sinar-X serbuk hasil pembuatan dengan masing-masing bahan awalnya(27–29). Pola difraksi sinar-X serbuk irbesartan (IBS) menunjukkan banyaknya puncak-puncak tajam yang mengindikasikan bahan awal IBS yang digunakan berbentuk kristal. Pola difraksi sinar-X serbuk IBS sesuai dengan polimorf bentuk B yang telah dilaporkan oleh Bocskai, dkk(30). Seperti halnya IBS, pola difraksi sinar-X serbuk juga menunjukkan komponen awal l-arginin

(ARG) juga berbentuk kristal yang ditandai dengan adanya puncak-puncak tajam. Namun, hal berbeda ditunjukkan pada pola difraksi sinar-X serbuk hasil penggilingan IBS-ARG, yang mana puncak-puncak tajam yang sebelumnya terdapat pada masing-masing komponen awal IBS dan ARG hilang. Keadaan ini mengindikasikan bahwa antara IBS dan ARG mengalami interaksi intermolekular. Interaksi intermolekular akibat penggilingan mencegah molekul-molekul IBS dan ARG tersusun kembali membentuk kisi kristalnya masing-masing dan akhirnya menghasilkan bahan amorf atau disebut juga ko-amorf(7,8).

Termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Selain PXRD, salah satu teknik yang cepat untuk mengkarakterisasi bentuk padatan suatu zat padat dan mendeteksi adanya interaksi antarmolekul pada pembentukan ko-kristal atau ko-amorf berdasarkan termogram selama pemanasan adalah DSC(31,32). Termogram DSC pada Gambar 3 menunjukkan karakteristik termal komponen murni bahan awal (IBS dan ARG) dan hasil penggilingan campuran biner IBS-ARG. Satu puncak endotermik tajam pada 185,0°C pada termogram DSC dari irbesartan disebabkan peleburan zat tersebut dan ini sesuai dengan titik lebur polimorf bentuk B(33). Termogram DSC dari l-arginin menunjukkan dua puncak endotermik. Satu puncak endotermik tajam pada 221,6°C adalah titik leburnya, sementara puncak endotermik melebar di sekitar 80-100 °C akibat pelepasan molekul air permukaan, karena l-arginin bersifat sedikit higroskopis. Pada termogram DSC hasil penggilingan IBS-ARG tidak terlihat adanya puncak endotermik tajam yang menunjukkan, bahwa hasil penggilingan sudah berubah menjadi bentuk amorf (ko-amorf). Terbentuknya ko-amorf ini juga ditegaskan dengan adanya transisi gelas (T_g) pada 82,2°C yang merupakan

karakteristik bentuk amorf. Transisi gelas adalah suhu dimana suatu bahan amorf berubah dari keadaan gelas ke keadaan cair saat pemanasan(34).

Uji Kelarutan

Kelarutan obat pada pH 1,2, 4,5, dan 6,8 pada suhu tubuh dapat menggambarkan kondisi kelarutan obat tersebut pada bagian-bagian saluran cerna. Irbesartan merupakan zat yang bersifat amfoter atau membentuk zwitter ion akibat adanya gugus imidazolinon ($pK_a = 3,60$) yang bersifat basa dan gugus tetrazol ($pK_a = 4,7$) yang bersifat asam(35). Sifat amfoter ini menyebabkan IBS memiliki kelarutan yang buruk pada rentang pH 3-5 dibandingkan pada pH di bawah 3 dan di atas 5, sehingga pada studi uji kelarutan selain dilakukan di dalam medium air juga dilakukan pada larutan dapar pH 1,2 dan 6,8. Ko-amorf IBS-ARG menunjukkan kelarutan yang lebih tinggi di medium air, larutan dapar pH1,2 dan dapar pH 6,8 dibandingkan dengan IBS murni, yaitu berturut-turut 7,5, 2,0, dan 1,9 kali lipat. Bentuk ko-amorf IBS-ARG memiliki susunan molekul yang tidak teratur, sehingga kebutuhan energi untuk memutus ikatan intermolekul selama proses pelarutan lebih rendah daripada bentuk kristal IBS(29,36).

Uji Disolusi

Profil laju disolusi pada pH 1, 2 dan 6,8 menunjukkan laju disolusi irbesartan yang dilepaskan dari ko-amorf IBS-ARG lebih cepat daripada IBS murni. Persentase irbesartan yang dilepaskan pada lima menit dari ko-amorf IBS-ARG di pH 1,2 dan 6,8 berturut-turut lebih cepat 7,8 dan 5,8 kali daripada yang dilepaskan dari IBS murni. Kelarutan IBS-ARG yang lebih tinggi 2,0 dan 1,9 kali lipat daripada IBS murni pada kedua pH tersebut menyebabkan laju disolusinya menjadi lebih cepat.

KESIMPULAN

Ko-amorf irbesartan-l-arginin (IBS-ARG) telah berhasil dibuat dengan metode penggilingan basah yang dibuktikan dengan pola difraksi sinar-X serbuk dan termogram DSC yang khas. Pembentukan ko-amorf IBS-ARG ini menyebabkan kelarutan dan laju disolusinya lebih baik daripada IBS murni.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Jenderal Achmad Yani yang telah mendukung secara finansial penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Khanal A, Mina B, Yubaraj B, Suryaprakash R, Umapathi V. Formulation and Enhancement of In vitro Dissolution Rate of Nevirapine as Immediate Release Tablets. *Int J Res Pharm Sci.* 2015;62(2):232–8.
2. Mohapatra R, Senapati S, Sahu C, Mishra S, Dinda A, Mohapatra A. Preparation and characterization of irbesartan solid dispersion tablet: Melt dispersion technique for dissolution enhancement. *Der Pharm Lett.* 2013;5(6):67–72.
3. Taylor LS, Zhang GGZ. Physical chemistry of supersaturated solutions and implications for oral absorption. *Adv Drug Deliv Rev [Internet].* 2016;101:122–42.
4. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, et al. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):315–499.
5. Husain A, Bhasin PS, Nagar H. a Review of Pharmacological and Pharmaceutical. *Pharmacophore.* 2011;2(6):276–86.
6. Boghra RJ, Kothawade PC, Belgamwar VS, Nerkar PP, Tekade AR, Surana SJ.

- Solubility, dissolution rate and bioavailability enhancement of irbesartan by solid dispersion technique. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2011;59(4):438–41.
7. Yamamura S, Gotoh H, Sakamoto Y, Momose Y. Physicochemical properties of amorphous precipitates of cimetidine-indomethacin binary system. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000;49(3):259–65.
 8. Skieneh JM, Sathisaran I, Dalvi SV, Rohani S. Co-amorphous form of curcumin-folic acid dihydrate with increased dissolution rate. *Cryst Growth Des*. 2017;17(12):6273–80.
 9. Laitinen R, Löbmann K, Strachan CJ, Grohgan H, Rades T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *Int J Pharm* [Internet]. 2013;453(1):65–79.
 10. Lenz E, Jensen KT, Blaabjerg LI, Knop K, Grohgan H, Löbmann K, et al. Solid-state properties and dissolution behaviour of tablets containing co-amorphous indomethacin-arginine. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2015;96(July):44–52.
 11. Ojarinta R, Lerminiaux L, Laitinen R. Spray drying of poorly soluble drugs from aqueous arginine solution. *Int J Pharm* [Internet]. 2017;532(1):289–98.
 12. Jensen KT, Löbmann K, Rades T, Grohgan H. Improving co-amorphous drug formulations by the addition of the highly water soluble amino acid, Proline. *Pharmaceutics*. 2014;6(3):416–35.
 13. Huang Y, Zhang Q, Wang J-R, Lin K-L, Mei X. Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan. *Pharm Dev Technol* [Internet]. 2016;7450(April):1–8.
 14. Alatas F, Azizsidiaq FA, Sutarna TH, Ratih H, Soewandhi SN. Perbaikan Kelarutan Albendazol Melalui Pembentukan Multikomponen Kristal dengan Asam Malat. *J Farm Galen*. 2020;6(1):114–23.
 15. Kasten G, Lobo L, Dengale S, Grohgan H, Rades T, Löbmann K. In vitro and in vivo comparison between crystalline and co-amorphous salts of naproxen-arginine. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2018;132(May):192–9.
 16. Alatas F, Ratih H, Sutarna TH, Windu Wardhana Y, Tereslina D, Soewandhi SN. Pembuatan dan Karakterisasi Kokristal Flukonazol-Resorsinol. *J Ilmu Kefarmasian Indones*. 2020;18(2):177–83.
 17. Baka E, Comer JEA, Tak K. Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake-flask method using hydrochlorothiazide as model compound. *J Pharm Biomed Anal*. 2008;46:335–41.
 18. Mantri RV, Sanghvi R, Zhu H (Jim). Solubility of Pharmaceutical Solids. In: Yihong Qiu, Yisheng Chen, Geoff G.Z. Zhang, Lirong Liu WRP, editor. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory And Practice*. 1st ed. New York: Academic Press; 2009. p. 1–24.
 19. Takeru Higuchi, Kenneth A. Connors. Phase solubility techniques. In: *Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation*. New York: John Wiley & Sons, INC; 1965. p. 117–212.
 20. Ariki R, Hirano A, Arakawa T, Shiraki K. Arginine increases the solubility of alkyl gallates through interaction with the aromatic ring. *J Biochem*. 2011;149(4):389–94.
 21. Alatas F, Soewandhi SN, Lucy S, Ismunandar, Uekusa H. Cocrystal formation between didanosine and two aromatic acids. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2013;5(suppl.3):3–8.
 22. Alatas F, Ratih H, Soewandhi SN. Enhancement of solubility and dissolution rate of telmisartan by telmisartan-oxalic acid co-crystal

- formation. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2015;7(3):423–5.
23. Tan D, Loots L, Friščić T. Towards medicinal mechanochemistry: evolution of milling from pharmaceutical solid form screening to the synthesis of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Chem Commun [Internet].* 2016;52(50):7760–81.
 24. Haneef J, Chadha R. Drug-Drug Multicomponent Solid Forms: Cocrystal, Coamorphous and Eutectic of Three Poorly Soluble Antihypertensive Drugs Using Mechanochemical Approach. *AAPS PharmSciTech [Internet].* 2017;18(6):2279–90.
 25. Moinuddin SM, Ruan S, Huang Y, Gao Q, Shi Q, Cai B, et al. Facile Formation of Co-amorphous Atenolol and Hydrochlorothiazide Mixtures via Cryogenic-milling: Enhanced Physical Stability, Dissolution and Pharmacokinetic Profile. *Int J Pharm [Internet].* 2017;
 26. Rehder S, Klukkert M, Löbmann K a M, Strachan CJ, Sakmann A, Gordon K, et al. Investigation of the formation process of two piracetam cocrystals during grinding. *Pharmaceutics.* 2011;3(4):706–22.
 27. Limwikrant W, Higashi K, Yamamoto K, Moribe K. Characterization of ofloxacin-oxalic acid complex by PXRD, NMR, and THz spectroscopy. *Int J Pharm.* 2009;382(1–2):50–5.
 28. Pharmaceutical JOF, Sciences B. Characterization of Prulifloxacin-Salicylic Acid Complex by IR, DSC and PXRD Abstract: Introduction: Materials and Methods: Materials: Preparation of Prulifloxacin – Salicylic acid cocrystals: Infrared (IR) Spectroscopy: Differential Scanning Cal. 2011;05(05):1–6.
 29. Löbmann K, Laitinen R, Grohganz H, Gordon KC, Strachan C, Rades T. Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Mol Pharm.* 2011;8(5):1919–28.
 30. Böcskei Z, Simon K mán, Rao R, Caron A, Rodger CA, Bauer M. Irbesartan crystal form B. *Acta Crystallogr Sect C Cryst Struct Commun.* 1998;54(6):808–10.
 31. Martínez-Jiménez C, Cruz-Angeles J, Videa M, Martínez LM. Co-amorphous simvastatin-nifedipine with enhanced solubility for possible use in combination therapy of hypertension and hypercholesterolemia. *Molecules.* 2018;23(9):1–13.
 32. Karagianni A, Malamataris M, Kachrimanis K. Pharmaceutical cocrystals: New solid phase modification approaches for the formulation of APIs. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):1–30.
 33. Araya-Sibaja AM, Maduro de Campos CE, Fandaruff C, Vega-Baudrit JR, Guillén-Girón T, Navarro-Hoyos M, et al. Irbesartan desmotropes: Solid-state characterization, thermodynamic study and dissolution properties. *J Pharm Anal.* 2019;9(5):339–46.
 34. Hancock BC, Zografi G. Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. *J Pharm Sci.* 1997;86(1):1–12.
 35. Yousef F. Effect of pH on the complexation of irbesartan with β -, hydroxypropyl- β -, and γ -cyclodextrin: Solubility enhancement and physicochemical characterization. *Turkish J Chem.* 2018;42(6):1544–58.
 36. Babu NJ, Nangia A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. Vol. 11, *Crystal Growth and Design.* 2011. p. 2662–79.