



Artikel Penelitian

Preparasi dan Karakterisasi Interaksi Antarmolekular Glimepirid dan Metformin HCl dengan Metode *Solvent Drop Grinding*

(Preparation and Characterization of Glimepiride-Metformin Intermolecular Interaction by *Solvent Drop Grinding Method*)

Sitti Raodah Nurul Jannah^{1*}, Sundani N. Soewandhi², Rachmat Mauludin², Muhamad Handoyo Sahumena¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Jl. H.E.A. Mokodompit, Kota Kendari, 93232, Indonesia

²Departemen Farmasetika, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Jl. Ganesha No. 10, Kota Bandung, 40132, Indonesia

Info Artikel	Abstrak
Submitted : 06/03/ 2024 Revised : 23/04/ 2024 Accepted : 28/04/ 2024 Published : 30/04/ 2024	Interaksi antar molekular dari campuran glimepirid (GMP) dan metformin HCl (MET) dapat menyebabkan perubahan pada sifat fisikokimia komponen penyusunnya. Telah dilakukan penelitian tentang karakterisasi interaksi antar molekular menggunakan metode <i>solvent drop grinding</i> (SDG). Metode SDG digunakan sebagai identifikasi awal pembentukan interaksi antar kedua komponen dengan rasio perbandingan molar GMP: MET yaitu 1:1. Karakterisasi interaksi antar molekular GMP-MET meliputi pengamatan habit Kristal menggunakan mikroskop polarisasi, sifat termal menggunakan instrument TG/DTA, spektroskopi infra merah (FTIR), difraksi sinar-X serbuk (PXRD), <i>scanning electron microcope</i> (SEM), uji kelarutan dan uji disolusi. Hasil pengamatan habit Kristal menunjukkan. Diagram fase campuran GMP-MET menunjukkan terbentuknya dua puncak endotermik yang mengindikasikan adanya interaksi antarmolekular dengan titik lebur senyawa peritektikum yaitu 197,02 dan 216,64 °C. Analisis mikrofoto SEM menunjukkan perubahan habit dan morfologi kristal berupa tabular yang memanjang. Difraktogram sinar-X menunjukkan terjadi penurunan intensitas derajat kristalin dari kedua komponen, sedangkan spektra IR menunjukkan tidak adanya puncak khas baru atau pergeseran bilangan gelombang baik campuran fisik maupun hasil SDG. Profil disolusi GMP dalam medium dapar fosfat pH 7,4 meningkat dibandingkan dengan bentuk murni glimepirid. Hasil disolusi GMP tertinggi yaitu pada campuran GMP-MET hasil perlakuan metode SDG sebesar 57,33%.
Corresponding author*): sittiraodah@uho.ac.id	Kata Kunci: Habit kristal, diabetes mellitus, padatan, interaksi antarmolekul

1. PENDAHULUAN

Terapi kombinasi dapat meningkatkan efek terapeutik dari penyakit diabetes mellitus yang menggunakan kombinasi glibeprid dan metformin. Terapi kombinasi dosis tetap glibeprid-metformin dilaporkan lebih baik dalam mengendalikan tingkat glikemik daripada titrasi dosis metformin, dan pasien diabetes tipe 2 yang tidak cukup terkontrol dengan monoterapi metformin dosis rendah dapat menerimanya dengan baik. (Kim et al., 2014).

Glibeprid (1-({p-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido) ethyl] phenyl} sulfonyl)-3-(trans-4-methylcyclohexyl) urea adalah obat antidiabetik oral golongan sulfonilurea. Sebagai bagian dari Sistem Klasifikasi Obat Biopharmaceutical (BCS) Kelas II, glibeprid memiliki laju disolusi yang rendah. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa obat tersebut memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah (Gill et al., 2010).

Sebagai antidiabetes oral untuk diabetes mellitus tipe 2, Glibeprid dan Metformin HCl bekerja sama dengan beberapa target sekresi insulin. Glibeprid adalah BCS kelas II, yang hampir tidak larut dalam air tetapi memiliki permeabilitas tinggi, sehingga memiliki dampak kecil pada bioavailabilitas obat. Di sisi lain, metformin HCl adalah BCS kelas III, yang memiliki kelarutan tinggi dalam air tetapi permeabilitas rendah. Jika diberikan secara oral, metformin diserap oleh saluran cerna pada tingkat 50-60. Dengan menginterupsi glibeprid dengan metformin HCl secara fisik, metode kokristalisasi dapat digunakan untuk meningkatkan sifat kelarutan glibeprid (Darusman et al., 2021). Metode kristalisasi yang dapat digunakan untuk memodifikasi sifat fisikokimia padatan salah satunya adalah *Solvent Drop Grinding* yaitu metode penggilingan dengan penambahan pelarut dalam prosesnya.

Kelarutan merupakan salah satu faktor penting pada sifat fisikokimia suatu obat. Obat akan menghasilkan efek terapeutik jika dalam bentuk terlarut, sehingga dapat berdisolusi dan menembus membran. Kelarutan akan berkorelasi pada fase farmakokinetik obat dalam tubuh, yakni absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Namun beberapa obat memiliki kelarutan yang rendah (Apsari & Chaerunisa, 2020). Lebih dari 70% bahan aktif farmasi (BAF) dalam pengembangan formulasi sangat hidrofobik dan sukar larut dalam air (Adiningsih & Gozali, 2020).

Studi tentang karakterisasi hasil interaksi antara glibeprid dan metformin HCl dengan metode *Solvent Drop Grinding* belum pernah dilaporkan, sehingga perlu untuk melakukan preparasi dan karakterisasi interaksi antarmolekular yang mungkin dapat terjadi antara glibeprid dan metformin HCl. Interaksi yang dihasilkan kemudian dikarakterisasi menggunakan mikroskop polarisasi, *Thermogravimetric Analysis*

/Differential Thermal Analyzer (TG/DTA), Powder X Ray Diffractometry, dan Fourier Transform Infra-Red. Selanjutnya, dilakukan uji kelarutan dan disolusi.

2. METODE

2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Difraktometer sinar-X (Bruker D8 Advance), mikroskop polarisasi (Olympus BX-50), kamera CMOS (Olympus SC30), instrumen TG/DTA (STA7300 TAS HITACHI), mortar grinder mill (Retsch RM100 Mortar Grinder Mill), scanning electron microscope (SEM Hitachi SU 3500), FT-IR 4200 JASCO, timbangan analitik (Mettler Toledo AG204), pengayak (Prolabo Inox 0,4 mm overture), dissolution tester (Erweka), dan spektrofotometer UV-vis (DU 720). Bahan-bahan yang digunakan yaitu Glimepirid (Kalbe Farma), Metformin (Kalbe Farma), metanol pro analisis (MERCK), kalium dihidrogen fosfat, NaOH, HCl, dan akuades.

2.2 Penyiapan Campuran Fisik Glimepirid-Metformin HCl

Bahan baku glimepirid dan metformin HCl ditimbang dan dicampurkan dalam perbandingan molar 1:1. Campuran fisik dihomogenkan dengan cara mengaduk kedua bahan dalam mortar (Setyawan et al., 2018).

2.3 Pembuatan Campuran Glimepirid-Metformin HCl Metode Solvent Drop Grinding

Bahan baku glimepirid dan metformin HCl ditimbang dengan perbandingan molar 1:1, kemudian dimasukkan ke dalam wadah grinding bersama grinding balls. Pelarut metanol 20% ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam alat grinding. Penggerusan dilakukan selama 30 menit (Setyawan et al., 2018).

2.4 Pengamatan Habit Kristal

Bahan baku glimepirid, metformin HCl dan campuran kedua bahan tersebut masing-masing dibuat larutan jenuh dalam metanol, kemudian masing-masing diteteskan pada kaca objek yang berbeda dan dibiarkan mengkristal kembali pada suhu kamar di dalam lemari asam. Proses kristalisasi dan habit kristal yang terbentuk diamati dengan mikroskop polarisasi pada perbesaran 100 kali (Indra et al., 2021).

2.5 Analisis Profil Termal dengan Thermogravimetric Analysis (TGA)/Differential Thermal Analyzer (DTA)

Bahan baku glimepirid, metformin HCl, campuran fisik GMP-MET dan campuran GMP-MET hasil solvent drop grinding dipanaskan menggunakan instrument TG/DTA pada kecepatan 10°C/menit pada rentang suhu 50 – 300°C (Nugrahani et al., 2018).

2.6 Powder X Ray Diffractometry (PXRD)

Campuran dianalisis dengan PXRD dengan kondisi pengukuran menggunakan sumber logam target Cu, filter K α , tegangan 40 kV, arus 30 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 θ 5-40 ° suhu kamar. Sampel ditempatkan pada sampel holder dan diratakan untuk mencegah orientasi partikel selama persiapan sampel (Setyawan et al., 2018).

2.7 Fourier Transform Infrared (FTIR)

Sampel didispersikan dalam kalium bromida (KBr) dengan perbandingan sampel:KBr 1 % (b/b). Rentang panjang gelombang diatur pada 400-4000/cm. Pengukuran dilakukan menggunakan instrumen FT-IR 4200 JASCO (Setyawan et al., 2018).

2.8 Uji Kelarutan

Pengujian dilakukan dengan menggunakan metode *shake-flask*. Sampel ditempatkan pada labu Erlenmeyer 250 mL dan dilarutkan dalam akuades. Mesin shaker dalam incubator diatur pada kecepatan 150 rpm dan suhu 37 \pm 0,5 °C selama 12 jam. Larutan sampel kemudian diuji menggunakan spektrofotometer UV-vis pada panjang gelombang 218 nm dengan replikasi sebanyak 3 kali (Wicaksono et al., 2019).

2.9 Uji Disolusi

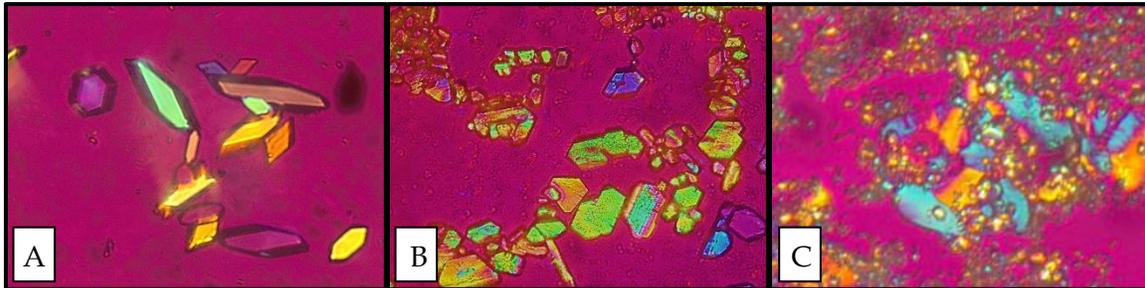
Pengujian dilakukan menggunakan metode dayung. Sampel bahan baku glimepirid, campuran fisik GMP-MET, dan campuran GMP-MET hasil SDG dilarutkan dalam 900 mL medium dapar fosfat pH 6,8. Alat uji disolusi diatur pada kecepatan 100 rpm dan suhu 37 \pm 0,5 °C. Sebanyak 5 mL medium disolusi diambil setiap 15 menit selama 60 menit. Medium disolusi yang baru dengan jumlah yang sama ditambahkan ke dalam apparatus setiap sejumlah sampel diambil untuk dianalisis. Penentuan konsentrasi glimepirid yang terdisolusi dalam medium dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-vis pada panjang gelombang 218 nm (Wicaksono et al., 2019).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Habit Kristal

Pengamatan habit kristal hasil rekristalisasi menggunakan pelarut metanol sampel glimepirid, metformin HCl dan campuran GMP-MET dilakukan menggunakan mikroskop polarisasi pada perbesaran 100 kali. Gambar 1 menunjukkan proses rekristalisasi bahan baku glimepirid dan metformin HCl dengan pelarut metanol. Hasilnya menunjukkan karakteristik patahan kubus dengan bentuk persegi tanpa rongga. Namun, bentuk kristal campuran GMP-MET menunjukkan struktur polikristal dengan bentuk intrinsik dari dua komponen utamanya. Adanya rongga pada struktur

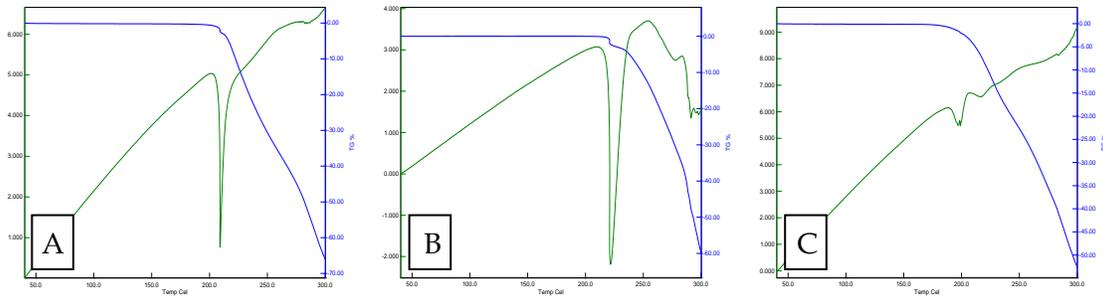
polikristal menunjukkan bahwa proses kristalisasi terhambat. Hasil pengamatan tersebut menunjukkan bahwa proses rekristalisasi dapat menyebabkan morfologi kristal yang berbeda dari bentuk penyusunnya.



Gambar 1. Hasil pengamatan habit kristal A) Glimepirid, B) Metformin, dan C) Campuran GMP-MET menggunakan mikroskop polarisasi pada perbesaran 100x

3.2 Analisis Profil Termal dengan TG/DTA

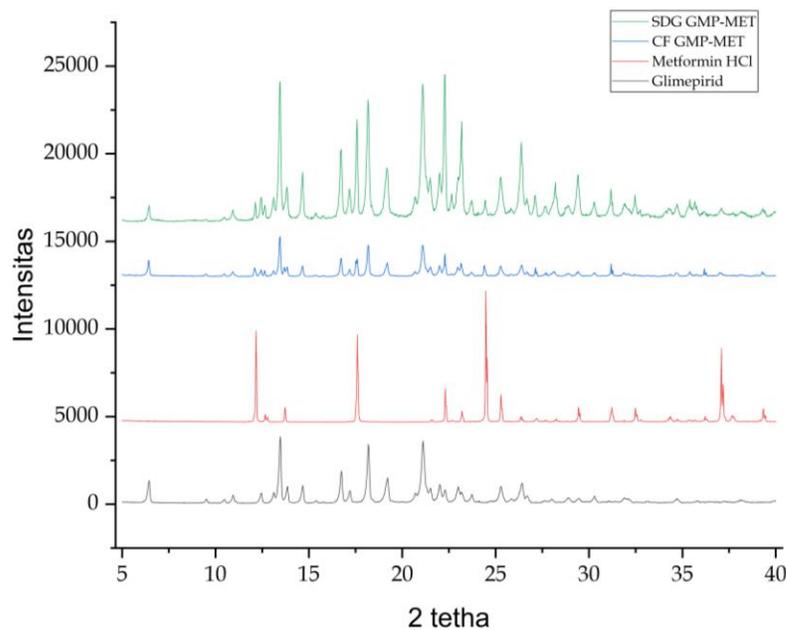
Metode termal gravimetrik (TG) digunakan untuk mengetahui seberapa besar perubahan bobot suatu zat karena pemanasan, sedangkan sifat termal suatu zat dapat dipelajari melalui analisis termal diferensial (DTA). Termogram TG/DTA pada Gambar 2 menunjukkan puncak endotermik MET pada 221,75 °C dan GMP pada 209,14 °C. Pada Gambar 2c, termogram DTA campuran fisik GMP-MET menunjukkan dua puncak endotermik (suhu 197,2 dan 216,6 °C) dan garis hijau (-) menunjukkan penurunan massa zat selama pemanasan. Terbentuknya dua puncak endotermik adalah titik di mana padatan melebur sebagai akibat dari interaksi antara kedua komponen. Hal ini memungkinkan untuk mengetahui hasil potensial dari interaksi yang membentuk peritektikum-senyawa molekular. Apabila komposisi tertentu dari campuran dua komponen penyusun menghasilkan suatu senyawa baru dan memberikan suatu titik lebur tersendiri, yang menyebabkan campuran tersebut memiliki dua titik eutektikum, disebut senyawa molekular. Puncak endotermik setiap kurva pada suhu yang lebih rendah hampir sama dengan titik leleh eutektik setiap campuran (Marinescu et al., 2015). Sehingga dapat dinyatakan bahwa ada interaksi antar molekular pada campuran GMP-MET dalam perbandingan rasio molar 1:1. Untuk mengkonfirmasi hasil karakterisasi termal, dilakukan karakterisasi menggunakan difraksi sinar-X serbuk dan spektroskopi infra merah.



Gambar 2. Termogram TG/DTA A) GMP, B) MET, dan C) campuran fisik GMP-MET. Warna biru menunjukkan kurva TG dan warna hijau menunjukkan kurva DTA

3.3 Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Interaksi padatan antara dua komponen padatan yang juga dikenal sebagai interaksi padatan dalam kondisi solid dalam penelitian ini digambarkan melalui difraksi sinar-X serbuk. Ini menunjukkan apakah terbentuk fase kristalin baru atau tidak sebagai hasil dari interaksi kedua komponen padatan. Semakin tinggi puncak difraktogram menunjukkan bahwa kristalinitas bahan lebih tinggi. Gambar 3 menunjukkan difraktogram GMP, MET, dan campuran fisik GMP-MET sebelum dan setelah perlakuan melalui *solvent drop grinding* (SDG).



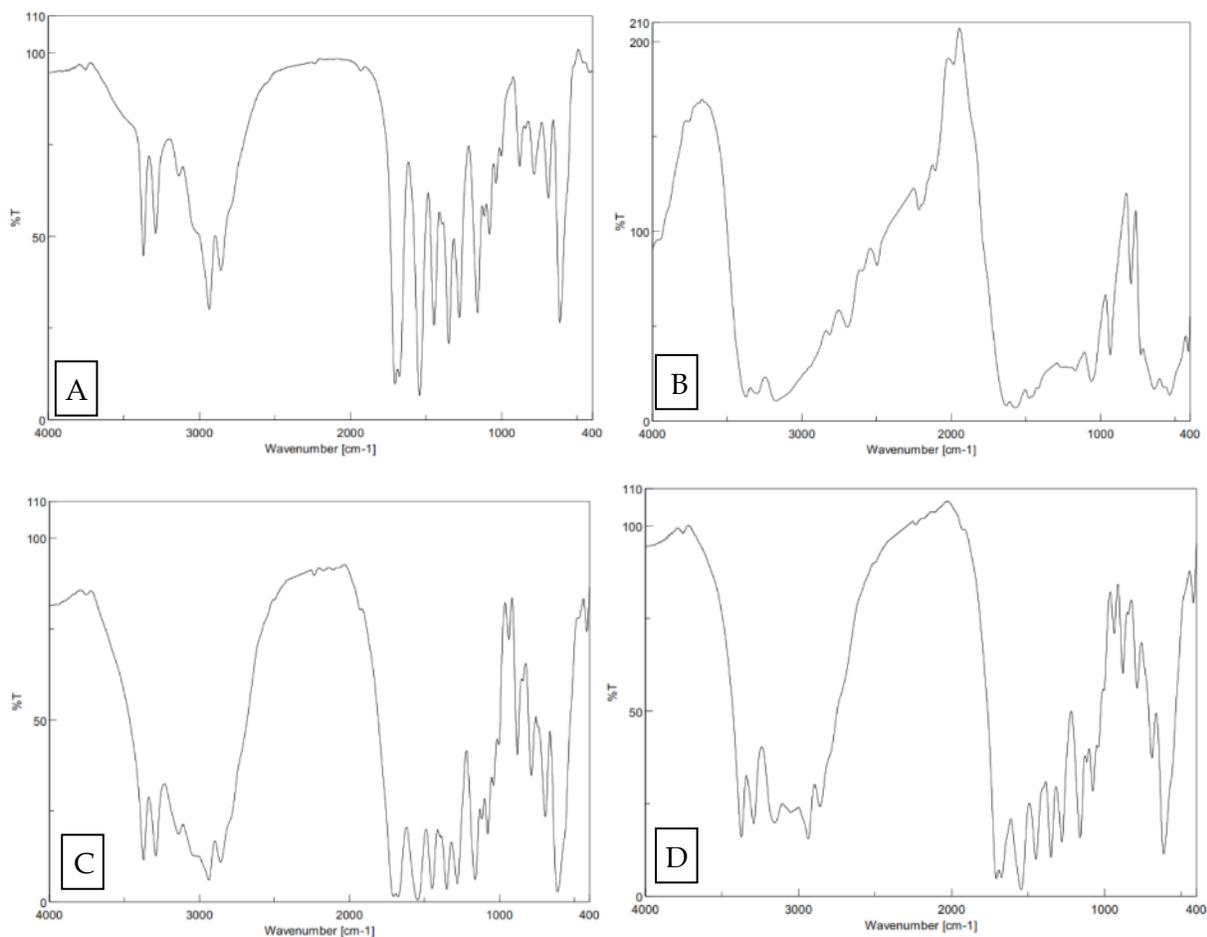
Gambar 3. Difraktogram bahan baku glimepirid, metformin HCl, campuran fisik GMP-MET, dan GMP-MET hasil *solvent drop grinding*

Dalam pemeriksaan dengan analisis difraksi sinar-X, intensitas kristalinitas yang tinggi ditunjukkan oleh bahan baku glimepirid dan metformin HCl, sementara intensitas kristalinitas yang lebih rendah ditunjukkan dalam campuran fisik kedua komponen.

Dibandingkan dengan campuran fisik, difraktogram GMP-MET dengan perlakuan SDG menunjukkan intensitas kristal yang tinggi. Namun, tidak terbentuk interfensi baru atau pola difraksi yang dihasilkan, yang sama dengan campuran fisik hanya berbeda pada intensitas puncak derajat kristalinitas. Hal ini menunjukkan bahwa campuran GMP-MET dengan perlakuan SDG tidak menghasilkan fase kristalin baru.

3.4 *Fourier Transform Infrared (FTIR)*

Pengukuran dengan spektroskopi infra merah diperlukan untuk mengarakterisasi material dalam keadaan padat dan menentukan interaksi pada tingkat molekular antara GMP dan MET. Terbentuknya ikatan hidrogen antara dua bahan aktif ditunjukkan oleh perubahan panjang gelombang pada spektrum infra merah. Gambar 4 menunjukkan bahwa spektrum inframerah hasil perlakuan dan campuran fisik sebanding. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada interaksi pembentukan ikatan hidrogen saat kedua komponen dicampur dengan metode SDG.



Gambar 4. Spektrum infra merah A) GMP, B) MET, C) campuran fisik GMP-MET, dan D) campuran SDG

Karakteristik spektrum FTIR dari GMP pada Gambar 4 menunjukkan puncak utama pada 3370 dan 3289 (N-H), 1157 (S=O), 1350 (C-N), 1709 dan 1674 cm^{-1} (C=O) dalam kelompok amida dan sebuah puncak pita spektra pada 2935 cm^{-1} karena peregangan C=C aromatik. Sedangkan pada spektrum FTIR MET menunjukkan adanya peregangan pada 3370 (N-H), 1168 dan 1060 (C-N) dan 3174 cm^{-1} (NH_2). Spektrum FTIR campuran fisik (CF) GMP-MET adalah kombinasi dari masing-masing komponennya dan menunjukkan spektrum yang mirip dengan GMP kecuali terjadi pergeseran bilangan gelombang, yaitu 3135 dan 1704 cm^{-1} , yang merupakan spektra gugus N-H dari MET dan C=O dari GMP. Adanya suatu gugus fungsi tertentu ditunjukkan oleh setiap serapan pada bilangan gelombang tertentu. Hasil analisis ditunjukkan oleh signal kromatogram yang menunjukkan korelasi antara intensitas infra merah dan bilangan gelombang. Munculnya puncak yang menunjukkan bahwa GMP dan MET memiliki gugus fungsi menunjukkan bahwa tidak ada interaksi antara keduanya (Ahmadi et al., 2018).

3.5 Kelarutan

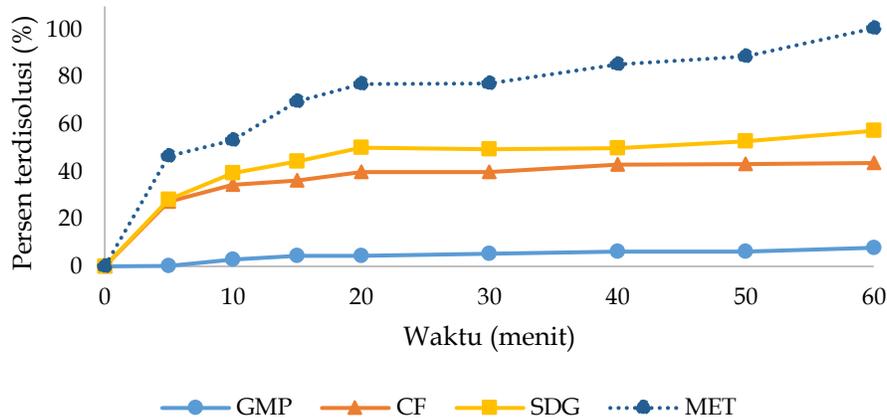
Spektrofotometri UV-vis derivatif pertama digunakan untuk mengukur kelarutan dan profil disolusi hasil perlakuan SDG terhadap GMP. Pengukuran panjang gelombang maksimum GMP dan MET serta panjang gelombang analisis (*zero crossing*) dilakukan dengan melarutkan sampel dalam media dapar fosfat dengan pH 7,4. Metode spektrofotometri derivasi digunakan untuk mengukur kadar GMP dalam campuran karena konsentrasi 10 mg/L glimepirid memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 227 nm, sedangkan metformin HCl pada 233 nm. Sehingga panjang gelombang maksimum GMP tidak dapat digunakan untuk mengukur kadar GMP dalam campuran. Setelah proses derivisasi diperoleh panjang gelombang analisis untuk mengukur kadar GMP dalam campuran GMP-MET adalah 218 nm.

Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa kelarutan GMP pada campuran fisik baik sebelum maupun setelah perlakuan telah meningkat. Kelarutan GMP murni sebesar 0,006 mg/ml termasuk dalam kategori kelarutan rendah, sehingga digolongkan dalam kelas BCS kelas II. Sementara itu, kelarutan tertinggi yang dihasilkan oleh metode SDG adalah 0,041 mg/ml atau 10,25 mg/250 ml, yang menunjukkan bahwa perlakuan dengan metode ini dapat meningkatkan kelarutan GMP hingga 6 kali lebih besar dari bentuk murninya.

3.6 Profil Disolusi

Profil disolusi (Gambar 5) menunjukkan bahwa, jika dibandingkan dengan senyawa murninya, persen terdisolusi GMP meningkat pada hasil perlakuan SDG. Persentase terdisolusi GMP murni setelah 60 menit adalah 11,88%, yang menunjukkan kelarutan

yang sangat rendah dalam medium disolusi. Persentase terdisolusi tertinggi diperoleh dari perlakuan campuran GMP-MET dengan metode SDG, yang mencapai 57,33% setelah 60 menit.



Gambar 5. Grafik profil disolusi bahan baku glimepirid, metformin HCl, campuran fisik GMP-MET dan hasil perlakuan metode *solvent drop grinding*

Profil disolusi campuran fisik GMP-MET yang tidak berbeda secara signifikan dengan SDG ($P > 0,05$) menunjukkan ada peningkatan disolusi GMP dari hasil metode SDG. Hal ini disebabkan oleh pengurangan ukuran partikel melalui teknik penggilingan dengan penambahan pelarut metanol, yang menghentikan interaksi antara GMP dan MET dan menghasilkan laju disolusi yang tinggi.

4. KESIMPULAN

Telah teramati perubahan habit kristal pada campuran GMP-MET. Termogram TG/DTA campuran fisik GMP-MET menunjukkan pembentukan peritektikum yang ditandai dengan dua puncak endotermik setelah pemanasan. Hasil difraktogram campuran padatan GMP-MET pada perlakuan *solvent drop grinding* tidak ditemukan puncak fase kristalin yang baru tetapi terjadi perubahan intensitas kristalinitas. Spektrogram FTIR pada campuran fisik GMP-MET sebelum dan setelah perlakuan tidak menunjukkan adanya pergeseran bilangan gelombang. Hasil ini mengindikasikan tidak terjadi interaksi antara GMP dan MET baik campuran fisik maupun dengan perlakuan metode *solvent drop grinding*. Data hasil uji kelarutan dan profil disolusi campuran GMP-MET mengindikasikan terjadi peningkatan kelarutan maupun profil disolusi dari hasil perlakuan campuran fisik maupun *solvent drop grinding*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih terutama ditujukan kepada pihak Laboratorium Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, yang telah banyak membantu dalam proses penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adiningsih, N., & Gozali, D. (2020). Review Artikel: Peningkatan Kelarutan Obat Carvedilol. *Farmaka*, 18(1), 1–15. <https://doi.org/10.24198/farmaka.v20i1.33954>
- Ahmadi, A., Halim, A., & Sagreatra, A. (2018). Mikroenkapsulasi isoniazid menggunakan Natrium Carboxymethylcellulose (NaCMC) sebagai polimer dengan metode pengeringan semprot. *Jurnal Farmasi Higea*, 10(1), 1–9. <http://dx.doi.org/10.52689/higea.v10i1.174>
- Apsari, K., & Chaerunisa, A. Y. (2020). Review Jurnal: Upaya Peningkatan Kelarutan Obat. *Farmaka*, 18(2), 56–68. <https://doi.org/10.24198/farmaka.v18i2.27837>
- Darusman, F., Fakhri, T. M., & Nurfarida, G. F. (2021). Identification of the Glimepiride and Metformin Hydrochloride Physical Interaction in Binary Systems. *Borneo Journal of Pharmacy*, 4(2), 110–116. <https://doi.org/10.33084/bjop.v4i2.1826>
- Gill, B., Kaur, T., Kumar, S., & Gupta, G. D. (2010). Formulation and evaluation of glimepiride solid dispersion tablets. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 4(3), 212–218. <https://doi.org/10.4103/0973-8398.72121>
- Indra, I., Rahman, R., & Yulianti, R. (2021). Karakterisasi Karbamazepin Hasil Rekrystalisasi Berbagai Pelarut Organik dengan Metode Slow Evaporation. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(3), 227. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i32021.227-234>
- Kim, H. soon, Kim, D. man, Cha, B. soo, Park, T. S., Kim, K. ah, Kim, D. lim, Chung, C. H., Park, J. hyun, Jang, H. C., & Choi, D. seop. (2014). Efficacy of glimepiride/metformin fixed-dose combination vs metformin uptitration in type 2 diabetic patients inadequately controlled on low-dose metformin monotherapy: A randomized, open label, parallel group, multicenter study in Korea. *Journal of Diabetes Investigation*, 5(6), 701–708. <https://doi.org/10.1111/jdi.12201>
- Marinescu, D.-C., Pincu, E., Oancea, P., Bruni, G., Marini, A., & Meltzer, V. (2015). Solid-state study of Captopril and Metoprolol Tartrate binary system. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 120(1), 829–837. <https://doi.org/10.1007/s10973-014-3828-x>
- Nugrahani, I., Utami, D., Permana, B., & Ibrahim, S. (2018). Development of the NSAID-L-proline amino acid zwitterionic cocrystals. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(4), 57–63. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2018.8408>
- Setyawan, D., Jovita, R. O., Iqbal, M., Paramanandana, A., Yusuf, H., & Lestari, M. L. A.

- D. (2018). Co-crystallization of quercetin and malonic acid using solvent-drop grinding method. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(6), 997–1002. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v17i6.3>
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., Siswandono, & Siswoyo, T. A. (2019). Preparation and characterization of a novel cocrystal of atorvastatin calcium with succinic acid coformer. *Indonesian Journal of Chemistry*, 19(3), 660–667. <https://doi.org/10.22146/ijc.35801>