

## **TINJAUAN KIMIA FARMASI TERHADAP KARAKTERISTIK FARMASETIKA DAN EVALUASI DISOLUSI TABLET KOMBINASI AMLODIPIN BESILAT – LOSARTAN KALIUM**

**Gilang Pratama Putra 1, Ika Wahyuni 2\*.**

Program Studi Farmasi Universitas Nahdlatul Ulama Nusa Tenggara Barat  
Jln. Pendidikan No. 06, Kota Mataram Provinsi Nusa Tenggara Barat  
lkawahyuni006@gmail.com

### **ABSTRAK**

*Penggunaan kombinasi obat amlodipin besilat dan losartan kalium pasien hipertensi bertujuan untuk menggantikan terapi tunggal yang kurang efektif. Sediaan kombinasi amlodipin besilat dan losartan kalium dikembangkan untuk memberikan efek sinergis dan meningkatkan kepatuhan pengobatan pasien hipertensi. Tujuan kajian artikel ini yaitu untuk mengetahui kombinasi tablet amlodipin besilat dan losartan kalium pada pasien hipertensi dari sisi farmakologi dan farmasetika. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah pencarian artikel melalui database tunggal, yaitu Google Scholar. Kombinasi amlodipin besilat dan losartan kalium banyak digunakan pada pasien hipertensi stage II. Penggunaan amlodipin besilat dikombinasi dengan losartan dapat menurunkan tekanan darah secara signifikan dibandingkan penggunaan amlodipin secara monoterapi. Tablet lepas segera lapis ganda dipilih pada kombinasi kedua obat ini karena amlodipin besilat dan losartan kalium memiliki karakteristik yang berbeda, dimana formulasi amlodipin besilat tablet menggunakan kempa langsung dan losartan kalium menggunakan metode granulasi basah. Setelah pembuatan formulasi tablet kombinasi maka dilakukan evaluasi salah satunya uji disolusi. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi USP Tipe II (tipe Paddle).*

Kata Kunci : amlodipin besilat, losartan kalium, profil disolusi

### **PENDAHULUAN**

Hipertensi merupakan penyakit kronis berupa peningkatan tekanan darah diatas normal atau tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg (1). Hipertensi memiliki risiko kematian dini dan salah satu penyebab utama penyakit kardiovaskular (2,3). Penyebab hipertensi dapat disebabkan oleh faktor gaya hidup, usia, resistensi insulin, berat badan berlebih, dan dislipidemia (4). Evaluasi pasien hipertensi diantaranya pengukuran tekanan darah secara rutin, menilai prediksi risiko pasien terkena penyakit kardiovaskular, diagnosa kerusakan organ target, deteksi penyebab hipertensi sekunder, dan adanya penyakit penyerta, termasuk penyakit kardiovaskular dan ginjal (5). Pengobatan pasien hipertensi agar tekanan darah terkontrol dengan terapi farmakologi. Penggolongan obat antihipertensi dikelompokkan menjadi lima kelas utama yaitu beta bloker, diuretik, *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEi), *angiotensin II receptor antagonists* (ARB), dan kalsium kanal bloker (CCB) (6). Obat-obat tersebut dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi (7).

Pasien hipertensi dengan tekanan darah tidak dapat terkontrol melalui monoterapi dan modifikasi gaya hidup, maka diperlukan pengobatan kombinasi minimal dengan dua obat antihipertensi golongan berbeda (8). Keuntungan dari penggunaan obat antihipertensi secara kombinasi yaitu pencapaian target tekanan darah yang lebih cepat, potensi efek samping yang lebih sedikit, regimen yang sederhana, dan peningkatan kepatuhan dalam penggunaan obat (7,9,10). Salah satu pengobatan kombinasi yang biasa digunakan adalah amlodipin dan losartan (11).

Amlodipin merupakan obat golongan CCB dihidropiridin yang efektif dalam mengontrol tekanan darah selama 24 jam yang banyak digunakan pasien hipertensi (12). Amlodipin merupakan pilihan obat untuk pasien lanjut usia karena kemampuannya dalam mengontrol tekanan darah dan mencegah terjadinya stroke serta infark miokard (13). Amlodipin bekerja memblokir saluran kalsium tipe L dan menghambat masuknya kalsium, yang menyebabkan penurunan kontraktilitas otot polos, peningkatan relaksasi otot polos pembuluh darah yang mengakibatkan vasodilatasi (14).

Losartan merupakan obat antihipertensi golongan antagonis reseptor angiotensin II tipe 1 (AT<sub>1</sub>) (15). Losartan yang berfungsi mencegah reseptor AT<sub>1</sub> berikatan dengan angiotensin II sehingga efek dari angiotensin II menjadi terhambat (16). Angiotensin II bekerja salah satunya pada otot polos pembuluh darah, ketika kerja angiotensin II terhambat maka pembuluh darah yang sebelumnya menyempit dapat melebar dengan demikian tekanan darah menurun (17,18). Selain digunakan untuk pasien hipertensi, losartan juga dapat digunakan untuk pasien gagal jantung (19,20). Penggunaan losartan dapat dikombinasi dengan obat antihipertensi golongan lain, salah satunya amlodipin (21,22).

Kombinasi amlodipin dan losartan mampu menghambat *remodeling* miokard dan meningkatkan fungsi jantung pada pasien hipertensi (23). Kombinasi amlodipin dan losartan memiliki efek sinergis karena keduanya memiliki mekanisme kerja yang berbeda (24). Kombinasi amlodipin dan losartan digunakan untuk mengurangi tekanan darah pada pasien hipertensi yang tidak cukup terkontrol dengan terapi tunggal (25). Pada penggunaan klinis, kedua obat tersebut digunakan sebagai lini pertama untuk pasien hipertensi *stage 2* (11). Penggunaan kombinasi kedua obat tersebut secara bersamaan lebih efektif serta dapat meminimalkan efek samping (26).

Formulasi sediaan kombinasi amlodipin dan losartan dikembangkan untuk meningkatkan efektifitas pengobatan dan kepatuhan pasien hipertensi (27). Amlodipin dan losartan dibuat dalam bentuk kombinasi obat dengan sediaan tablet lepas segera dan lepas segera lapis ganda (28,29). Beberapa metode analisis telah dilaporkan untuk pengujian amlodipin besilat dan losartan kalium, baik dalam bentuk tunggal maupun kombinasi dari kedua obat. Metode analisis tersebut yang paling banyak digunakan yaitu spektrofotometri UV dan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) (30,31). Uji disolusi adalah salah satu parameter uji *in vitro* untuk menilai efisiensi suatu obat dilepaskan dari bentuk sediaan ke dalam medium, hal ini bertujuan untuk memahami kecepatan pelepasan dan penyerapan bahan aktif secara *in vivo* oleh epitel gastrointestinal serta faktor formulasinya (32–34). Kajian artikel ini bertujuan untuk membahas kombinasi tablet amlodipin besilat dan losartan kalium pada pasien hipertensi dari sisi farmakologi dan farmasetika.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Artikel yang digunakan dalam penelitian ini didapatkan melalui database tunggal, yaitu Google Scholar. Artikel disaring dengan beberapa kriteria diantaranya artikel yang diterbitkan

pada 10 tahun terakhir yaitu tahun 2015 - 2025, artikel dapat diakses secara gratis, menggunakan bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Pencarian menggunakan "DAN" dan "ATAU". Dengan kata kunci Amlodipine "AND" Losartan "OR" Formulation; Amlodipine "AND" Losartan "OR" Dissolution.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Farmakologi Amlodipin Besilat dan Losartan Kalium

Obat hipertensi golongan penghambat saluran kalsium (CCB) dikelompokkan menjadi dua, yaitu dihidropiridin dan non-dihidropiridin, perbedaan keduanya terletak pada mekanisme kerja. CCB dihidropiridin bekerja pada saluran kalsium tipe L yang bekerja pada otot jantung dan otot polos yang dapat mengurangi kontraktilitas otot. CCB non-dihidropiridin bekerja dengan cara pelebaran pembuluh darah perifer (35). Amlodipin besilat termasuk golongan CCB dihidropiridin (36).

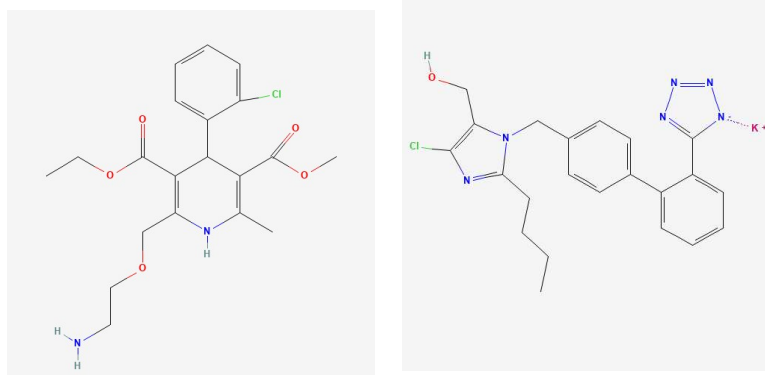
Berdasarkan penelitian secara meta analisa, penggunaan amlodipin pada malam hari lebih efektif menurunkan tekanan darah dibandingkan pada penggunaan pagi hari (37). Dosis amlodipin untuk pasien hipertensi yaitu 5-10 mg per hari (38). Penggunaan amlodipin untuk pasien hipertensi dengan tekanan darah >130/80 mmHg, selain itu juga digunakan untuk pasien hipertensi yang disertai diabetes, atau penyakit ginjal. Amlodipin juga efektif untuk pasien lansia karena kemampuannya mengendalikan tekanan darah dan melindungi terhadap stroke dan infark miokard (13). Beberapa efek samping telah dilaporkan pada penggunaan amlodipin, diantaranya pusing, edema, kemerahan, dan palpitasi (39).

Losartan kalium merupakan obat antihipertensi golongan antagonis reseptor angiotensin II yang secara kompetitif dan selektif mengikat reseptor angiotensin II subtype I (AT I) sehingga menghalangi efek fisiologis yang diinduksi oleh angiotensin II (40). Losartan kalium memiliki efek kardioprotektif dan renoprotektif (41). Losartan secara signifikan mencegah stroke dan menurunkan kadar asam urat (41,42). Losartan biasanya digunakan untuk pasien hipertensi *stage* 1 dengan dosis 50-100 mg per hari (43).

### Struktur dan Karakteristik Kimia

Amlodipin besilat ( $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$ ) memiliki nilai pKa 8,7 bobot molekul 408,90 g/mol, titik leleh 197-206 °C dan koefisien partisi 2,96 (44-46). Amlodipin besilat larut dalam pelarut polar (47). Amlodipin ada dalam empat bentuk padat yaitu anhidrat, monohidrat, dihidrat, dan amorf (48). Berdasarkan *biopharmaceutical classification system* (BCS) amlodipin besilat merupakan BCS kelas 1 dan memiliki nilai log  $K_{ow}$  (*octanol-water*) 2,07 (49,50).

Losartan kalium ( $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ ) memiliki nilai pKa 4,9, titik leleh 183-185 °C, dan koefisien partisi  $5,19 \pm 0,374$  (51,52). Losartan kalium larut dalam methanol dan etanol serta sedikit larut dalam etil asetat dan sikloheksana (53). Losartan kalium tergolong obat yang memiliki bioavailabilitas yang buruk yaitu 25-35% (54).



**Gambar 1.** Struktur Kimia Amlodipin besilat (a) dan losartan kalium (b)

### Farmakokinetik Amlodipin Besilat dan Losartan Kalium

Kombinasi obat amlodipin besilat dan losartan kalium secara farmakokinetik, penyerapannya di saluran pencernaan, konsentrasi plasma amlodipin dan losartan pada 0,25 jam dan pada 0,50 jam. Rata-rata konsentrasi puncak dicapai pada waktu 1,11 dan 1,31 jam setelah pemberian obat dan kemudian menurun dengan cepat serta losartan tidak terdeteksi setelah 48 jam pemberian obat (55). Amlodipin terutama dimetabolisme oleh sitokrom P450 (CYP) 3A4, sedangkan losartan dimetabolisme oleh CYP2C9 dan CYP3A4 (56). Nilai *t* eliminasi untuk amlodipin dan losartan masing-masing adalah 43,6 - 46,4 jam dan 1,8 - 1,9 jam (25). Rata-rata konsentrasi puncak untuk amlodipin dicapai pada waktu 6,14 - 6,52 jam setelah pemberian obat dan kemudian menurun secara bertahap. Amlodipin masih terdeteksi pada 168 jam setelah pemberian (55). Amlodipin memiliki klirens ginjal yang rendah (7 mL/menit/mg) dan waktu paruh yang panjang (35-50 jam) serta durasi kerja yang memungkinkan mempertahankan efek antihipertensinya selama lebih dari 24 jam setelah dosis tunggal (13).

### Formulasi Kombinasi Amlodipin Besilat dan Losartan Kalium

Tablet merupakan salah satu bentuk obat yang paling disukai baik oleh produsen farmasi maupun dokter dan pasien. Mereka menawarkan cara pemberian bahan aktif farmasi yang aman dan nyaman dengan stabilitas fisikokimia yang sangat baik dibandingkan dengan beberapa bentuk sediaan lainnya, dan juga menyediakan sarana pemberian dosis yang akurat (57). Kombinasi amlodipin besilat dan kalium losartan dapat dibuat dalam sediaan tablet lepas segera dan lepas segera lapis ganda (28,58,59). Tablet lepas segera lapis ganda dipilih karena amlodipin besilat dan losartan memiliki karakteristik yang berbeda, dimana formulasi amlodipin besilat tablet dibuat dengan cara mencampur seluruh komponen laspisan dan lapisan losartan kalium dibuat dengan cara granulasi basah.(59).

### Uji Disolusi Kombinasi Amlodipin Besilat dan Losartan Kalium

Studi disolusi telah berevolusi dari pengujian kontrol kualitas menjadi indikator kinerja biofarmasi dan alternatif untuk bioekuivalensi *in vivo* dan studi pertukaran dalam praktik klinis (50). Bonepally *et al*, 2022 memformulasikan tablet sublingual losartan kalium ini menggunakan crosspovidone sebagai bahan penghancur dan uji disolusi dilakukan pada medium disolusi buffer fosfat pH 6,8 pada kecepatan 50 rpm pada suhu 37±0,5°C. Formula yang menunjukkan pelepasan obat losartan kalium sebesar 99,51% dalam waktu 25 menit menggunakan crospovidone sebagai penghancur (60). Kelarutan dan laju disolusi kalium

losartan dapat ditingkatkan dengan dispersi padat menggunakan  $\beta$ -siklodekstrin sebagai pembawa (61).

Laju disolusi obat amlodipin dipengaruhi oleh konsentrasi hidroksipropil metilselulosa (HPMC) E50, semakin tinggi konsentrasi HPMC E50 maka laju disolusi semakin menurun (62). Berdasarkan penelitian, formulasi tablet amlodipin besilat yang menggunakan HPMC K 100 M 9-18% dan Carbopol 13-23% sebagai bahan tambahan memiliki keuntungan dapat mempercepat pelepasan bahan aktif secara terkontrol dan lebih stabil (63). Studi disolusi tablet lapis ganda dilakukan menggunakan alat disolusi USP Tipe II dalam 900 mL HCl 0,1 N (pH 1,2) selama 30 menit. Formula dibuat dengan cara memvariasikan konsentrasi kalsium dihydrogen fosfat, MCC, CMC Na. Disolusi tertinggi amlodipine besilat adalah 96,56% dan losartan adalah 94,23% (59). Studi disolusi zat aktif dari tablet lapis ganda yang mengandung SSG dan Ac-disol memberikan disolusi amlodipin besilat dan losartan kalium berturut-turut adalah 84,02% dan 90,08% dalam buffer fosfat pH 6,8 selama 30 menit. (Kumar, 2019).

## KESIMPULAN

Kombinasi amlodipin besilat dan losartan kalium banyak digunakan pada pasien hipertensi *stage* II. Penggunaan amlodipin besilat dikombinasi dengan losartan dapat menurunkan tekanan darah secara signifikan dibandingkan penggunaan amlodipin secara monoterapi. Tablet lepas segera lapis ganda dipilih pada kombinasi kedua obat ini karena amlodipin besilat dan losartan kalium memiliki efek yang sinergis. Formulasi amlodipin besilat tablet menggunakan kempa langsung dan losartan kalium menggunakan metode granulasi basah. Setelah pembuatan formulasi tablet kombinasi maka dilakukan evaluasi salah satunya uji disolusi. Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi USP Tipe II.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Evbayekha EO, Okobi OE, Okobi T, Ibeson EC, Nwafor JN, Ozobokeme O emi, et al. The Evolution of Hypertension Guidelines Over the Last 20+ Years: A Comprehensive Review. Cureus [Internet]. 2022 Nov 13; Available from: <https://www.cureus.com/articles/120980-the-evolution-of-hypertension-guidelines-over-the-last-20-years-a-comprehensive-review>
2. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16(4):223–37.
3. Dybiec J, Krzemińska J, Radzioch E, Szlagor M, Wronka M, Młynarska E, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Resistant Hypertension. Int J Mol Sci. 2023;24(16).
4. Messerli, Franz H; Williams, Bryan; Ritz E. Essential Hypertension. Br Med J. 2007;1(5282):945.
5. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2018 Mar 22;4(1):18014. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201814>
6. Laurent S. Antihypertensive drugs. Pharmacol Res [Internet]. 2017 Oct;124:116–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661817308460>
7. Marinier K, Macouillard P, de Champvallins M, Deltour N, Poulter N, Mancina G. Effectiveness of two-drug therapy versus monotherapy as initial regimen in hypertension: A propensity score-matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2019;28(12):1572–82.
8. Smith DK, Lennon RP, Carlsgaard PB. Managing Hypertension Using Combination Therapy. Am Fam Physician [Internet]. 2020 Mar 15;101(6):341–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32163253>

9. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124–31.
10. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4071.
11. Kim SH, Ryu KH, Lee NH, Kang JH, Kim WS, Park SW, et al. Efficacy of fixed-dose amlodipine and losartan combination compared with amlodipine monotherapy in stage 2 hypertension: A randomized, double blind, multicenter study. *BMC Res Notes*. 2011;4.
12. Tiwaskar M, Langote A, Kashyap R, Toppo A. Amlodipine in the Era of New Generation Calcium Channel Blockers. *J Assoc Physicians India [Internet]*. 2018 Mar;66(3):64–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30341872>
13. Wang JG, Palmer BF, Vogel Anderson K, Sever P. Amlodipine in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2023;25(9):801–7.
14. Bulsara KG, Patel P, Cassagnol M. Amlodipine [Internet]. *StatPearls*. 2024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429432>
15. McIntyre M, Caffè SE, Michalak RA, Reid JL. Losartan, an orally active angiotensin (AT1) receptor antagonist: a review of its efficacy and safety in essential hypertension. *Pharmacol Ther [Internet]*. 1997 Jan;74(2):181–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725897820025>
16. Al-Majed ARA, Assiri E, Khalil NY, Abdel-Aziz HA. Losartan. In 2015. p. 159–94. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871512515000084>
17. Tolou Ghamari Z. Losartan: A Pharmacotherapy in Cardiovascular Disease. *New Emirates Med J [Internet]*. 2023 Oct 6;5. Available from: <https://www.eurekaselect.com/219529/article>
18. Bezerra EM, de Alvarenga ÉC, dos Santos RP, de Sousa JS, Fulco UL, Freire VN, et al. Losartan as an ACE inhibitor: a description of the mechanism of action through quantum biochemistry. *RSC Adv [Internet]*. 2022;12(44):28395–404. Available from: <https://xlink.rsc.org/?DOI=D2RA04340H>
19. Crozier I, Ikram H, Awan N, Cleland J, Stephen N, Dickstein K, et al. Losartan in Heart Failure. *Circulation [Internet]*. 1995 Feb;91(3):691–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.91.3.691>
20. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet [Internet]*. 2009 Nov;374(9704):1840–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619139>
21. Manolis AJ, Grossman E, Jelakovic B, Jacovides A, Bernhardt DC, Cabrera WJ, et al. Effects of losartan and candesartan monotherapy and losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in patients with mild to moderate hypertension. *Clin Ther [Internet]*. 2000 Oct;22(10):1186–203. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291800830623>
22. Hong BK, Park CG, Kim KS, Yoon MH, Yoon HJ, Yoon JH, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Fixed-Dose Amlodipine/Losartan and Losartan in Hypertensive Patients Inadequately Controlled with Losartan. *Am J Cardiovasc Drugs [Internet]*. 2012 Jun;12(3):189–95. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11597410-000000000-00000>
23. He DH, Zhang LM, Lin LM, Ning RB, Wang HJ, Xu CS, et al. Effects of losartan and amlodipine on left ventricular remodeling and function in young stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Acta Cardiol Sin*. 2014;30(4):316–24.
24. Kang SM, Youn JC, Chae SC, Park CG, Yang JY, Kim MH, et al. Comparative Efficacy and Safety Profile of Amlodipine 5 mg/Losartan 50 mg Fixed-Dose Combination and Amlodipine 10 mg Monotherapy in Hypertensive Patients Who Respond Poorly to

- Amlodipine 5 mg Monotherapy: An 8-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind . Clin Ther. 2011;33(12):1953–63.
25. Choi YJ, Lee SH, Cho SM, Kang WH, Nam KY, Jang IJ, et al. Comparisons of the pharmacokinetics and tolerability of fixed-dose combinations of amlodipine besylate/losartan and amlodipine camsylate/losartan in healthy subjects: A randomized, open-label, single-dose, two-period, two-sequence crossover study. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2016;10:3021–8. Available from: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S113891>
  26. Suh SY, Ahn T, Bae JH, Lim DS, Lee SU, Kim YK, et al. Efficacy and tolerability of amlodipine camsylate/losartan 5/100-mg versus losartan/hydrochlorothiazide 100/12.5-mg fixed-dose combination in hypertensive patients nonresponsive to losartan 100-mg monotherapy. Clin Ther. 2014;36(10):1402–11.
  27. Yoon DY, Park SI, Jung JA, Kim Y II, Jang IJ, Chung JY. Comparison of pharmacokinetics of a fixed-dose combination of amlodipine/losartan/rosuvastatin with concomitant administration of amlodipine/ losartan and rosuvastatin in healthy volunteers. Drug Des Devel Ther. 2020;14:661–8.
  28. Evagelin MP, Elisha Y, Kumar PP, Lakshmi GS, Arathi K. Design and evaluation of amlodipine and losartan potassium immediate release tablets by direct compression method. J Med Res. 2020;6(3):103–5.
  29. Al Khawaja AY, Khalil EA, Mansour RS, Hamdan II. Preparation, Characterization and Transdermal Permeation of Losartan-Amlodipine Molecular Salt. Jordan J Pharm Sci. 2022;15(4):536–52.
  30. Sawant RL, Raskar MA, Somawanshi GP, Jadhav SA. Simultaneous UV Spectrophotometric methods for estimation of losartan potassium and amlodipine besylate in tablet dosage form. Res J Pharm Biol Chem Sci. 2012;3(3):397–404.
  31. Wankhede SB, Raka KC, Wadkar SB, Chitlange SS. Spectrophotometric and HPLC methods for simultaneous estimation of amlodipine besilate, losartan potassium and hydrochlorothiazide in tablets. Indian J Pharm Sci. 2010;72(1):136–40.
  32. Gray VA, Rosanske TW. Dissolution. Specif Drug Subst Prod Dev Valid Anal Methods, Second Ed. 2020;481–503.
  33. Zhang X, Xing H, Zhao Y, Ma Z. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs. Pharmaceutics. 2018;10(3).
  34. Zaborenko N, Shi Z, Corredor CC, Smith-Goettler BM, Zhang L, Hermans A, et al. First-Principles and Empirical Approaches to Predicting In Vitro Dissolution for Pharmaceutical Formulation and Process Development and for Product Release Testing. AAPS J. 2019;21(3).
  35. Jones KE, Hayden SL, Meyer HR, Sandoz JL, Arata WH, Dufrene K, et al. The Evolving Role of Calcium Channel Blockers in Hypertension Management: Pharmacological and Clinical Considerations. Curr Issues Mol Biol. 2024;46(7):6315–27.
  36. Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Lavie CJ. Amlodipine in hypertension: A first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. Open Hear. 2016;3(2):1–7.
  37. Luo Y, Ren L, Jiang M, Chu Y. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: A meta-analysis. Rev Cardiovasc Med. 2019;20(2):91–8.
  38. Khodadoust S, Nasri Ashrafi I, Vanaja Satheesh K, Kumar C, Shekar HS, Chikkalingaiah S. Evaluation of the effect of time dependent dosing on pharmacokinetic and pharmacodynamics of amlodipine in normotensive and hypertensive human subjects. Clin Exp Hypertens. 2017;39(6):520–6.
  39. Rabah F, El-Naggari M, Al-Nabhani D. Amlodipine: The double edged sword. J Paediatr Child Health. 2017;53(6):540–2.
  40. Cavusoglu T, Karadeniz T, Cagiltay E, Karadeniz M, Yigitturk G, Acikgoz E, et al. The Protective Effect of Losartan on Diabetic Neuropathy in a Diabetic Rat Model. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015;123(8):479–84.

41. Katsiki N, Tsioufis K, Ural D, Volpe M. Fifteen years of LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension)—Lessons learned for losartan: An “old dog playing good tricks.” *J Clin Hypertens*. 2018;20(8):1153–9.
42. Fan Y, Wei F, Lang Y, Wang S. Losartan treatment for hypertensive patients with hyperuricaemia in Chinese population: A meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;33(4):681–9.
43. Kalikar M, Nivangune K, Dakhale G, Bajait C, Sontakke S, Motghare V, et al. Efficacy and tolerability of olmesartan, telmisartan, and losartan in patients of stage I hypertension: A randomized, open-label study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(3):106–11.
44. Tiwari RN, Shah N, Bhalani V, Mahajan A. LC, MSn and LC-MS/MS studies for the characterization of degradation products of amlodipine. *J Pharm Anal [Internet]*. 2015;5(1):33–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2014.07.005>
45. Sodeifian G, Garlapati C, Razmimanesh F, Sodeifian F. Solubility of amlodipine besylate (calcium channel blocker drug) in supercritical carbon dioxide: Measurement and correlations. *J Chem Eng Data*. 2021;66(2):1119–31.
46. Silva ACM, Gálico DA, Guerra RB, Perpétuo GL, Legendre AO, Rinaldo D, et al. Thermal stability and thermal decomposition of the antihypertensive drug amlodipine besylate. *J Therm Anal Calorim*. 2015;120(1):889–92.
47. Kumar TH, Asha C, Sankar DG. Estimation of amlodipine besylate and irbesartan in pharmaceutical formulation by RP-HPLC with forced degradation studies. *Int J Appl Pharm*. 2019;11(3):159–67.
48. Koradia V, Lopez De Diego H, Frydenvang K, Ringkjøbing-Ellegaard M, Müllertz A, Bond AD, et al. Solid forms of amlodipine besylate: Physicochemical, structural, and thermodynamic characterization. *Cryst Growth Des*. 2010;10(12):5279–90.
49. Jakimska A, Liwka-Kaszyńska M, Nagórski P, Namieśnik J, Kot-Wasik A. Phototransformation of Amlodipine: Degradation Kinetics and Identification of Its Photoproducts. *PLoS One*. 2014;9(10).
50. García JA, Bendeziú MR, Pineda-Pérez M, Muñoz AM, Saravia M, Alvarado AT. Quality Attributes and In Vitro Bioequivalence of Amlodipine (5 mg) Tablets in Ica, Peru. *Dissolution Technol*. 2021;28(4):2–11.
51. Grover I, Agarwal G. Formulation and evaluation of sublingual tablets of lisinopril. *J Sci Ind Res (India)*. 2012;71(6):413–7.
52. Foley L, Toney J, Barlow JW, O'Connor M, Fitzgerald-Hughes D, Ramtoola Z. Investigation of the Physical, Chemical and Microbiological Liquid Suspension. *Molecules*. 2021;26:1–9.
53. Guo K, Yin Q, Yang Y, Zhang M, Wang J. Solubility of losartan potassium in different pure solvents from (293.15 to 343.15) K. *J Chem Eng Data*. 2008;53(7):1467–9.
54. Gunda RK, Vijayalakshmi A. Design, formulation, and in vitro evaluation of sustained release tablets for losartan potassium. *Drug Invent Today*. 2018;10(3):315–21.
55. Sewar RB, Wafaa Absi K. Bioequivalence of Losartan/Amlodipine Fixed Dose Combination Tablets (Losanet AM) Compared with Concomitant Administration of Single Components of Losartan and Amlodipine Tablets in Healthy Human Volunteers. *J Bioequiv Availab*. 2015;07(05):216–24.
56. Park JW, Kim KA, Il Kim Y, Park JY. Pharmacokinetic and haemodynamic interactions between amlodipine and losartan in human beings. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125(4):345–52.
57. Mujawar, N. K, Magdum S.V, Choundikar M. Y. KPAJRM, Sachin.A N. Formulation And Evaluation Of Sustained Release Tablet Of Potassium As Antihypertensive Drug. *J Drug Deliv Res*. 2016;5(4):1–7.
58. Kumar, Devendra; Gautam, Girendra; Kumar ADS. Design, development and evaluation of fast release bilayer tablets of Antihypertensive drug (Amlodipine besylate and Losartan potassium). *Int J Pharm Life Sci*. 2019;21(4):437–41.
59. Tekade, B. W., Jadhao U. T., Thakare V.M. CDG and PVR. Design and in-Vitro

- Evaluation of Bilayer Tablet Containing Two Incompatible Antihypertensive Drugs. World J Pharm Res. 2017;6(5):1379–89.
60. Bonepally C, Tripathy B, Mallikarjun V, Rajkumar J, Reddy M, Reddy K. Formulation and Evaluate Sublingual Tablets of Losartan Potassium Using Different Superdisintegrants. NeuroQuantology [Internet]. 2022;20(10):7990–9. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Rajkumar-Jampala/publication/363778603\\_Chandra\\_Shekhar\\_Reddy\\_Bonepally\\_et\\_al\\_Formulation\\_And\\_Evaluate\\_Sublingual\\_Tablets\\_Of\\_Losartan\\_Potassium\\_Using\\_Different\\_Superdisintegrants\\_eISSN1303-5150\\_wwwneuroquantologycom\\_FOR](https://www.researchgate.net/profile/Rajkumar-Jampala/publication/363778603_Chandra_Shekhar_Reddy_Bonepally_et_al_Formulation_And_Evaluate_Sublingual_Tablets_Of_Losartan_Potassium_Using_Different_Superdisintegrants_eISSN1303-5150_wwwneuroquantologycom_FOR)
61. Reddy S. Enhancement Of Dissolution Rate And Solubility Of B -Cyclodextrin As Carrier. World J Pharm Res. 2015;4(12):1314–23.
62. Alhamdany AT, Abbas AK. Formulation and in vitro evaluation of amlodipine gastroretentive floating tablets using a combination of hydrophilic and hydrophobic polymers. Int J Appl Pharm. 2018;10(6):126–34.
63. Acharya S, Pandey J, Joshi HP, Parajuli G, Poudel N, Poudel S, et al. Formulation and Evaluation of Gastro Retentive Floating Tablet of Amlodipine Besylate Using Natural Organic Polymers. Int J Appl Pharm. 2022;14(4):227–34.