

SISTEM PENGHANTARAN OBAT KO-AMORF: PREPARASI DAN PEMILIHAN KOFORMER

CO-AMORPH DRUG DELIVERY SYSTEM: PREPARATION AND SELECTION OF COFORMERS

Muhammad Lukman Nur Hakim*, Taofik Rusdiana*

*Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia

Submitted: 3 April 2022

Reviewed: 20 Juli 2022

Accepted: 23 September 2022

ABSTRACT

Nowadays, various methods to improve the physical properties such as solubility and dissolution of BCS class II and IV drugs have been studied, including co-amorphous drug delivery systems. Co-amorphous drug delivery system is a drug delivery system with a combination of two or more components with low molecular weight that forms a homogeneous single-phase system. Co-amorphous systems have the advantage of high solubility and stability over other systems such as cocrystals due to specific intermolecular interactions. In this paper we discussed the aspects of the preparation and selection of co-formers in producing a good co-amorphous system. Parameters that affects the selection of a good conformer are the physicochemical properties of the active pharmaceutical ingredient (API), the excipients, and the tendency of crystallization of the material. The method in this review was literature study with the results in the form of preparation techniques, selection of active pharmaceutical ingredient, combinations with excipients, the methods, and mechanisms obtained must be considered in the formulation.

Key words: co-amorphous, co-former, drug delivery, solubility, dissolution

ABSTRAK

Saat ini berbagai macam metode dan teknik untuk memperbaiki sifat fisik seperti kelarutan dan disolusi dari obat-obat golongan BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II dan IV telah banyak dikaji, diantaranya sistem penghantaran obat ko-amorf. Sistem penghantaran obat ko-amorf (*co-amorphous drug delivery system*) adalah sistem penghantaran obat dengan kombinasi dari dua atau lebih komponen dengan bobot molekul yang rendah dan membentuk sistem fase tunggal homogen. Sistem ko-amorf memiliki keunggulan kelarutan dan kestabilan yang tinggi dibandingkan sistem lain seperti kokristal karena interaksi antarmolekul yang spesifik. Tujuan *review* ini adalah untuk mengkaji aspek preparasi dan pemilihan *co-former* dalam menghasilkan sistem ko-amorf yang baik. Metode pada *review* ini yaitu studi literatur dengan hasil berupa teknik preparasi, pemilihan zat aktif, kombinasi dengan eksipien, sampai dengan metode serta mekanisme yang diperoleh harus diperhatikan dalam formulasi. Parameter yang berpengaruh dalam pemilihan *co-former* yang baik adalah sifat fisikokimia zat aktif serta eksipien dan tendensi kristalisasi materi.

Kata Kunci: ko-amorf, ko-former, penghantaran obat, kelarutan, disolusi

PENDAHULUAN

Kelarutan obat yang rendah dalam air menjadi suatu tantangan pada perkembangan farmasetika pada saat ini (Censi & Martino, 2015; Boyd *et al.*, 2019). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System (BCS)*, obat dapat disebut dengan kelarutan yang rendah pada air (*poorly water-soluble*) ketika

dosis klinis tertinggi tidak dapat dilarutkan ke dalam 250 mL media air dengan suhu 37,5°C di atas pH fisiologis (Wu *et al.*, 2021).

Pada beberapa tahun belakangan, *co-amorphous system* semakin banyak diteliti dan menjadi pilihan yang menarik untuk stabilisasi amorf obat. Penelitian dilakukan mulai dari meningkatkan kelarutan sampai dengan disolusi obat dengan kelarutan yang rendah pada air (Savjani *et al.*, 2012; Laitinen *et al.*, 2013). *Co-amorphous system* dapat dikatakan sebagai

Alamat korespondensi :
t.rusdiana@unpad.ac.id

subtipe dari dispersi padat. Secara spesifik, *co-amorphous drug system* merupakan kombinasi dari dua atau lebih komponen dengan bobot molekul yang rendah dan membentuk sistem fase tunggal homogen (Korhonen *et al.*, 2017). Beberapa *co-amorphous system* telah diformulasikan dengan berbagai macam metode preparasi, seperti *mechanical activation*, *quench cooling*, *solvent evaporation* dan *spray-drying*. Pemilihan metode yang dikombinasi didasari oleh aspek terapeutik yang dituju dan dapat dilihat berdasarkan kesesuaian campuran untuk terapi kombinasi (Korhonen *et al.*, 2017; Park *et al.*, 2020).

Sistem amorf dengan molekul berukuran kecil seperti urea, asam sukrat, serta asam tartrat yang dijadikan sebagai penstabil amorf sudah sejak lama digunakan. Seiring berjalannya waktu dikenal *co-amorphous* yang digunakan untuk membedakan campuran amorf yang mengandung dua molekul dari *polymeric amorphous solid dispersion* (PASD). PASD merupakan metode untuk meningkatkan kelarutan amorf. Selain itu dikenal *Co-amorphous System* (CAM) sebagai amorf multikomponen fase tunggal sistem padat yang tidak memiliki periodisitas dan berkaitan dengan interaksi tiap komponen yang lemah (Frank *et al.*, 2012).

Penelitian yang berkaitan dengan obat CAM telah dilakukan, salah satunya yaitu dilakukannya kombinasi *cimetidine* dengan *naproxen* dengan hasil yang diklaim meningkatkan kelarutan serta disolusi yang disebabkan oleh stabilisasi dari *amorphous form* dari tiap obat melalui ikatan hidrogen intermolekular. Selain itu, telah dilakukan penelitian secara lebih lanjut yang berkaitan dengan stabilisasi *amorphous form* dari *indomethacin*, asam amino, nikotinamid, sampai dengan asam karboksilat.

Molekul berdasarkan CAM dapat diklasifikasikan menjadi *drug-drug* dan *drug-excipient combinations*.

A. Kombinasi Obat-obat

CAM kombinasi obat dengan obat merupakan suatu sistem amorf biner yang mana salah satu obat yang digunakan pada formulasi akan bertindak sebagai amorf stabilisator. Beberapa penelitian terkait stabilisasi serta kelarutan pada kombinasi ini menjadi landasan dasar untuk pengembangan terapi kombinasional yang baru karena diketahui dari kombinasi obat dengan dua kategori terapeutik yang berbeda dapat membantu efek terapi yang lebih efisien (Chavan *et al.*, 2016).

Salah satu penelitian mengenai CAM kombinasi obat dengan obat dilakukan oleh Shayanfar & Jouyban (2013) yang menggunakan Atorvastatin Kalsium dengan Carvedilol dan

Glibenklamid, yang mana ketiga obat tersebut merupakan anti-hiperkolesterolemia, *beta blocker*, dan anti-diabetik.

B. Kombinasi Obat-Eksipien

CAM kombinasi obat dengan eksipien diketahui dapat meningkatkan disolusi serta stabilitas suatu produk dengan mekanisme yang terjadi berupa interaksi antarmolekul seperti salah satu contohnya yaitu interaksi yang berkaitan dengan ikatan hidrogen. Telah dilakukan beberapa penelitian dan didapatkan hasil untuk eksipien seperti laktosa dan mannitol memiliki potensial untuk membantu proses peningkatan stabilisasi amorf (Chavan *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian Dengale *et al.*, (2016) dinyatakan bila CAM menunjukkan peningkatan stabilitas jika dibandingkan dengan obat amorf tunggal atau tanpa kombinasi. Hal ini dapat disebabkan oleh T_g (*Glass Transition Temperature*) yang biasa ditemukan pada CAM dan dapat meningkatkan stabilitas dari suatu produk. Peningkatan tersebut berkaitan dengan beberapa faktor, di antaranya yaitu berdasarkan mekanisme interaksi molekular antara komponen di dalam CAM. Interaksi tersebut dapat berupa ikatan hidrogen maupun interaksi π - π .

CAM memiliki tingkat kelarutan yang tinggi, selain itu sistem inipun menunjukkan tingkat stabilitas yang tinggi jika dibandingkan dengan entitas bentuk amorf serta disolusi yang tinggi dibandingkan dengan *crystalline homologues*. Berkaitan dengan hal tersebut tidak menutup kemungkinan jika CAM memiliki beberapa tantangan pada proses formulasi, yaitu sensitivitasnya terhadap panas dan juga kelembapan. *Co-former* yang dipilih dapat menjadi molekul obat yang cukup potensial atau dapat menjadi eksipien dengan berat molekul yang rendah (Jensen *et al.*, 2016; Aldahhan & Radhi, 2020).

Pada proses pengembangan dari CAM, diperlukan pemilihan *co-former* yang tepat. Hal ini didasari oleh pemilihan *co-former* dapat menjadi langkah yang krusial untuk menentukan nasib dari produk akhir serta berkaitan juga dengan stabilitas dan sifat farmasetik produk (Korhonen *et al.*, 2017).

Review ini bertujuan untuk mengetahui perkembangan dari formulasi *co-amorf* serta eksipien yang digunakan.

METODE PENELITIAN

Metode

Metodologi penulisan yang digunakan dalam penyusunan ulasan ini yaitu metode studi literatur. Penulisan ulasan menggunakan sumber primer berupa jurnal penelitian yang terindeks di PubMed, International Pharmaceutical Abstract (IPA), Medline, dan Elsevier, dengan kata kunci

co-amorphus, *co-amorphus formulations*, *co-amorphus methods*, dan *co-former*. Kriteria inklusi dari artikel penelitian dan *review* artikel yang digunakan yaitu berisi informasi mengenai *co-amorf*. Kriteria eksklusi adalah jurnal yang terbit di bawah 2011.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembuatan CAM harus melihat beberapa aspek yang kemungkinan akan mempengaruhi hasil formulasi. Pada pembahasan ini akan dijelaskan aspek penting tersebut serta perkembangannya secara terkini.

Metode Preparasi Co-Amorphus

Pada formulasi CAM dapat diawali dengan perlakuan preparasi terlebih dahulu sesuai dengan obat ataupun *co-former* yang akan digunakan. Terdapat beberapa metode preparasi yang dapat dijadikan sebagai pilihan serta telah dilakukan beberapa penelitian dengan tujuan melihat dampak atau efek yang diberikan oleh setiap metode preparasi untuk memaksimalkan hasil, metode tersebut di antaranya:

a. *Thermodynamic methods*

• *Solvent evaporation*

Metode ini sering digunakan pada preparasi *co-amorf*. Pada teknik ini dilakukan pencampuran antara zat aktif atau obat yang akan diuji dengan koformer menggunakan perbandingan stoikiometri serta dilarutkan dengan pelarut yang tepat. Seperti preparasi pada penelitian (Dengale *et al.*, 2014) mengenai *co-amorf* Ritonavir dan Indomethacin dilakukan penambahan pelarut metanol dengan berbagai macam perbandingan rasio Ritonavir-Indomethacin. Kemudian pelarut dievaporasi untuk mengurangi tekanan pada suhu 40°C. Residu yang dihasilkan dari evaporasi dihilangkan dengan cara meletakkan sampel di bawah vakum selama 2 hari di dalam desikator yang mengandung CaCO₃. Endapan yang didapatkan disimpan di desikator sampai digunakan untuk penelitian (Setyawan *et al.*, 2014).

• *Quench cooling*

Teknik ini dapat diaplikasikan pada molekul dengan amorf yang rendah dan stabil terhadap panas. Metode *quench cooling* dapat mengubah fisik kristalin menjadi CAM. Tahapan awal yang dilakukan yaitu zat aktif farmasi dan juga eksipien yang digunakan terlebih dahulu dipanaskan pada fase lelehan cair, kemudian liquid yang dihasilkan didinginkan di bawah titik leleh untuk menghindari terjadinya kristalisasi. Pendinginan yang cukup cepat dapat mencegah terjadinya nukleasi serta pertumbuhan kristal (Karmwar *et al.*, 2011; Shi *et al.*, 2019).

• *Spray drying*

Teknik ini dapat digunakan untuk pembuatan kokristal dengan cara mengubah obat atau bahan baku yang akan diuji dari cairan menjadi suatu partikel yang cukup kering dengan pengeringan. Teknik ini pun dapat dilakukan dengan cepat serta dapat mengukur atau mengontrol ukuran dari partikel, selain itu metode *spray drying* dapat digunakan jika kelarutan kombinasi dalam air atau pelarut organik buruk (Paudel *et al.*, 2013; Craye *et al.*, 2015).

• *Freeze drying*

Merupakan salah satu teknik preparasi CAM dengan densitas yang rendah. Pada metode ini terdapat 3 prosedur yang cukup penting, yaitu: pembekuan, pengeringan secara primer, dan pengeringan secara sekunder. Pengeringan primer dikatakan sebagai tahapan yang paling penting pada preparasi ini karena menentukan kualitas akhir suatu produk (Konstantinidis *et al.*, 2011; Ohori *et al.*, 2019). Pada penelitian –Wostry *et al.*, (2020) dilakukan preparasi menggunakan *freeze drying* yang diawali dengan melarutkan Naproxen pada surfaktan atau air dengan *arginine* atau *lysine*. Untuk mendapatkan larutan yang diinginkan dapat meningkatkan pH dengan cara menambah NaOH 0,5 M. Hasil akhir didapatkan jika metode *freeze drying* dapat menjadi teknik preparasi yang baik serta meningkatkan CAM beberapa kombinasi seperti Naproxen dengan *arginine*.

Kerugian dari *freeze drying* yaitu, komponen volatil dapat dengan mudah hilang atau menguap karena penggunaan vakum, kemudian untuk unit operasi pun diketahui memiliki harga yang cukup tinggi, metode ini pun harus memerhatikan kestabilan dari masing-masing obat, dan kerusakan pada proses pembekuan pun dapat terjadi pada produk seperti liposom, protein, dan virus (Shukla, 2011).

• *Hot melt extrusion*

Teknik ini dapat dilakukan melalui cara sintesis yang berkelanjutan yang mana zat aktif akan dicampurkan dengan koformer. Menurut Karagianni *et al.*, (2018), metode ini diawali dengan pencampuran materi yang diberikan perlakuan pada *temperature-controlled barrel* dan *rotating screws* dengan *extruder*. Uji *hot melt extrusion* yang dilakukan oleh Arnfast *et al.*, (2017) menggunakan *top twin-screw micro extruder* untuk melihat parameter proses seperti zona temperatur pada kombinasi Indomethacin dan Cimetidine yang diindikasikan dapat mempengaruhi viskositas kombinasi tersebut.

b. *Kinetic Methods*

• *Ball milling*

Metode *ball milling* bekerja dengan cara melakukan penghancuran kisi kristal serta memicu transisi kristal padat menjadi amorf yang disebabkan oleh aktivasi mekanik. Tahapan metode ini diawali dengan meletakkan zat yang

Tabel 1. Formulasi sistem *co-amorf*

Bahan Aktif Farmasi	Jenis Kombinasi	Metode Preparasi	Mekanisme Pembentukan Ko-amorf	Stabilitas	Evaluasi Disolusi	Sumber
<i>Hydrochlorothiazide-atenolol</i>	Kombinasi Obat-obat (Efek Farmakologi yang sama)	<i>Cryomilling</i>	<i>Hydrogen Bonding</i>	1:1 stabil untuk 30 hari pada suhu 4 °C dan 25 °C (kondisi kering) 2:1 stabil untuk 30 hari pada 25 °C (kondisi kering)	Meningkat 2,2 kali lipat dibandingkan <i>physical mixture</i> ; meningkat 12,5 kali lipat dibandingkan <i>Hydrochlorothiazide</i> bentuk kristalin	(Ha-neef & Chaddha, 2017)(Moinuddin <i>et al.</i> , 2017)(Gad El-Hak <i>et al.</i> , 2019)(Ruponen <i>et al.</i> , 2020).
<i>Glimepiride-Irbesartan</i>	Kombinasi Obat-obat (Berbeda namun efek farmakologi sinergis)	<i>Melt-Quench Cooling technique</i>	<i>Hydrogen Bonding</i>	Stabil untuk 30 hari pada 30 °C (kondisi kering)	Formulasi 1:1 meningkat 4,8 kali, formulasi 1:9 meningkat 7 kali, formulasi 1:99 meningkat 35,5 kali dibandingkan bentuk kristalin	(Cruz-Ang-elles <i>et al.</i> , 2019)
<i>Carbamazepine-Tryptophan</i>	Kombinasi Obat-Eksipien (Obat-Asam Amino)	<i>Ball milling</i>	<i>Hydrogen Bonding; $\pi-\pi$ Interactions</i>	Stabil untuk 6 bulan pada 20-25 °C (kondisi kering)	Disolusi intrinsik meningkat 10 kali dibandingkan bentuk kristal <i>carbamazepine</i>	(Ma-jumder <i>et al.</i> , 2011) (Qiao <i>et al.</i> , 2011)
<i>Ketoconazole-oxalatartarat/sitrat/ asam suksinat</i>	Kombinasi Obat-Eksipien (Obat-Asam organik)	<i>Solvent Evaporation</i>	<i>Hydrogen Bonding</i>	Stabil untuk 30 hari pada 40 °C	Disolusi intrinsik meningkat 10 kali dibandingkan bentuk kristal <i>ketoconazole</i>	(Fung <i>et al.</i> , 2018) (Hi-endrawan <i>et al.</i> , 2015)
<i>Acetazolamide-sakarida (mannitol)</i>	Kombinasi Obat-Eksipien (Obat-Sakarida)	<i>Freeze Drying</i>	<i>Hydrogen Bonding</i>	Stabil untuk 6 bulan pada 40 °C dan 12 bulan pada 20-25 °C	Disolusi intrinsik meningkat 10 kali lipat dibandingkan bentuk kristal <i>acetazolamide</i>	(Tamilvanan & Kumar, 2011) (Kulthe <i>et al.</i> , 2014) (Manchanda & Sa-hoo, 2017)
<i>Lurasidone hydrochloride-sakararin</i>	Kombinasi Obat-Eksipien (Obat-Eksipien Lainnya)	<i>Solvent Evaporation</i>	<i>Hydrogen Bonding; Salt Formation</i>	Stabil untuk 60 hari pada 25 °C	Meningkat 5,6 kali lipat dibandingkan dengan bentuk kristal <i>lurasidone hydrochloride</i>	(Qian <i>et al.</i> , 2015) (Silva <i>et al.</i> , 2021)

akan diuji pada wadah milling dan dilakukan proses milling dengan suhu dan frekuensi yang diinginkan. Selain transisi kristal padat menjadi amorf, metode ini juga biasa digunakan dengan tujuan meningkatkan ukuran partikel dari zat aktif (Kasten *et al.*, 2017; Ling *et al.*, 2019).

- **Cryomilling**

Pada metode *cryomilling*, zat aktif serta koformer yang akan diuji ditempatkan pada wadah *milling* dan posisinya berada di dalam nitrogen cair. Suhu yang cukup rendah menyebabkan padatan obat menjadi rapuh dan dapat dengan mudah digiling yang mana degradasi suhu ini dapat menyebabkan rekristalisasi amorf (Moinuddin *et al.*, 2017).

- **Liquid assisted grinding**

Cara ini dapat dilakukan ketika preparasi menggunakan *ball milling* dan *cryomilling* tidak berhasil. Pada proses ini dilakukan penambahan pelarut saat penggilingan/*milling*. Penelitian Pang *et al.*, (2017) menunjukkan preparasi Curcumin dan Piperazine dapat dilakukan dengan penambahan etanol, hal tersebut disebabkan oleh peningkatan dari reaksi antarmuka yang berakibat pada efektivitas induksi formasi CAM.

Berkaitan dengan preparasi yang telah dilakukan, maka dapat dilanjutkan dengan pembuatan formulasi CAM. Formulasi CAM suatu obat dapat dikombinasikan baik dengan obat itu sendiri maupun dengan eksipien lainnya.

Perkembangan Formulasi Co-Amorphus

a. Kombinasi Obat-obat

- Efek Farmakologi yang Sama

Telah dilakukan beberapa penelitian mengenai kombinasi obat dengan efek farmakologi yang sama. Berdasarkan penelitian (Sanphui *et al.*, 2015) mengenai *hydrochlorothiazide* dan *atenolol* digunakan sebagai terapi hipertensi. Untuk *hydrochlorothiazide* sendiri berperan sebagai agen diuretik yang dapat menurunkan tekanan darah dengan mekanisme kerja menghambat kemampuan ginjal dalam proses menahan air sehingga air dapat dengan mudah dibuang dari dalam tubuh dalam bentuk urin. Sedangkan *atenolol* berperan sebagai *cardio-selective beta adrenergic receptor antagonist* dengan mekanisme menghalangi *beta receptors* otot jantung. Kombinasi dari dua obat ini pun dapat meningkatkan potensi sinergistik efek antihipertensi.

- Efek Farmakologi yang Berbeda namun Sinergis

Penelitian yang dilakukan oleh Cruz-Angeles *et al.*, (2019) melihat potensi dari aplikasi kombinasi terapi dua obat yaitu Glimepiride dan Irbesartan. Hasil penelitian menunjukkan kombinasi terapi dua obat ini dapat digunakan

untuk terapi sindrom metabolik yang mana sebelumnya diketahui untuk Irbesartan digunakan untuk hipertensi dan Glimepiride digunakan untuk diabetes melitus tipe 2. Kombinasi yang dibuat dari dua obat ini dapat meningkatkan kelarutan yang tinggi pada formulasi *co-amorf*. Mengutip penelitian Löbmann *et al.*, (2012) mengenai kombinasi simvastatin dan *glipizide* menggunakan preparasi *ballmilling* dan *cryomilling* menunjukkan peningkatan kestabilan fisik yang didukung oleh interaksi intermolekular. Studi yang dilakukan oleh Russo *et al.*, (2018) mengenai kombinasi dari *Famotidine* dan *Ibuprofen* menunjukkan hasil berupa potensi peningkatan kestabilan fisik.

Peranan suatu komponen terkait peningkatan kestabilan dalam sistem biologis harus ditinjau secara lebih lanjut melalui studi *in vivo*. Keterbatasan ketersediaan dari kombinasi obat dengan obat yang berkaitan dengan efek farmakologi membuat sulit dalam proses pembuatan desain CAM dengan dosis kombinasi yang pasti. Sehingga, mekanisme peningkatan efek farmakologi pun harus dilakukan peninjauan kembali (Chavan *et al.*, 2016).

b. Kombinasi Obat-Eksipien

- Obat-Asam Amino

Amino acids biasa digunakan sebagai *co-formers* pada CAM karena *amino acids* merupakan zwitterions dan dapat dengan mudah berinteraksi dengan ikatan hidrogen pada obat (Meng-Lund *et al.*, 2018). Interaksi ionik yang terjadi pada *amino acids* dan juga obat diketahui dapat berperan dalam stabilitas fisika dan juga kelarutan CAMs (Kasten *et al.*, 2018). Kombinasi obat Carbamazepin dan Indomethacin dengan asam amino dapat dilakukan dengan metode *milling*. Pemilihan asam amino didasari oleh *binding site* pada reseptor biologis arginin dan tirosin. Indomethacin berikatan pada *cox-2* dan reseptor phenylalanin, tryptophan carbamazepin berikatan dengan kanal Na^+ . Berdasarkan hal tersebut ditemukan interaksi π - π dan ikatan hidrogen yang spesifik.

- Obat-Asam Organik

Telah dilakukan beberapa penelitian dan didapatkan jika asam organik dapat menjadi *co-formers* yang efektif dalam formulasi CAM. Terjadi interaksi intermolekular yang kuat antara obat basa lemah dengan eksipien asam dan menunjukkan jika kombinasi ini dapat menstabilkan CAM. Penelitian Fung *et al.*, (2018) menyatakan bahwa kombinasi *ketoconazole* dengan beberapa asam organik seperti oxalat, tartrat, sampai dengan sitrat dan asam suksinat dapat meningkatkan kekuatan interaksi intermolekular serta meningkatkan stabilitas fisika dari CAM yang diformulasikan. Hal ini pun dapat menunjang alasan pemilihan asam organik

untuk dijadikan sebagai *co-formers* pada CAM yang berkaitan dengan terjadinya peningkatan stabilitas fisika dari CAM.

- Obat-Sakarida

Sakarida seperti laktosa, sukrosa, manitol, sampai dengan citosan oligosakarida banyak digunakan sebagai *co-formers* pada formulasi CAM. Hal yang membedakan sakarida dengan kombinasi lain yaitu toksisitas dari sakarida yang rendah serta kelarutannya yang tinggi (Martínez *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh Kulthe *et al.*, (2014) menggunakan acetazolamide yang dikombinasikan dengan sakarida manitol sebagai *co-former* didapatkan hasil akhir berupa peningkatan kelarutan serta disolusi dari obat.

- Obat-Eksipien Lain

Eksipien lain seperti sakarin, nikotinamid, sampai dengan aspartam banyak dilakukan penelitian untuk melihat perkembangannya terhadap CAM. Sebagai contoh, *co-former* sakarin dari penelitian Qian *et al.*, (2015) yang dikombinasikan dengan *lurasidone hydrochloride* dilakukan untuk melihat perkembangan dari disolusi serta profil kelarutan dari obat yang mana didapatkan hasil berupa peningkatan kelarutan, disolusi dan juga kestabilan fisik.

Pemilihan *co-former*

CAM menurut beberapa penelitian dikatakan dapat meningkatkan disolusi serta kelarutan dari obat dengan kelarutan yang rendah. CAM sendiri terdiri dari obat yang akan diuji dan *co-former*. Telah ditemukan beberapa *co-former* yang dapat menstabilkan amorf obat pada CAM, di antaranya yaitu aspartam, *nicotinamide*, sakarin, asam amino, sampai dengan asam karboksilat. *Co-former* digunakan karena dapat menstabilkan amorf obat dengan berbagai macam interaksi. Interaksi kestabilan di antaranya dapat berupa interaksi intermolekular seperti ikatan hidrogen, formasi garam, sampai dengan π - π *stacking* (Corner *et al.*, 2016).

Menurut Karagianni *et al.*, (2018) suatu obat bisa saja tepat menggunakan satu *co-former* namun belum tentu berhasil ditingkatkan kelarutannya menggunakan *co-former* yang lain. Terkait hal tersebut mengenai pemilihan *co-former* yang tepat dapat menggunakan metode komputasi dan juga pendekatan secara teoritikal. Contoh dari komputasi yaitu deteksi interaksi intermolekular menggunakan FTIR serta NIR Spectra yang dapat menunjukkan indikasi yang baik bagi *co-amorf* dengan formasi yang stabil.

Pemilihan *co-former* yang tepat pun dapat dilihat melalui parameter fisikokimia dan juga tendensi kristalisasi materi yang digunakan. Analisis parameter fisikokimia telah dilakukan oleh Ueda *et al.*, (2016) menggunakan berbagai macam analisis variabel untuk mengetahui efek

dari fisikokimia terhadap pemilihan *co-former*. Pada penelitian ini ditekankan pentingnya tendensi kristalisasi seperti *melting temperature ratio*, *reduced glass transition*, jumlah asektor ikatan hidrogen, jumlah cincin aromatik, sampai dengan densitas dan juga polarisasi.

Salah satu penelitian mengenai *co-former* dilakukan oleh Fael & Demirel, (2020) dengan *tannic acid* sebagai *co-former* terhadap formulasi CAM obat carbamazepine dan Indomethacin. Proses penelitian diawali dengan preparasi serta karakterisasi dari formulasi *co-amorf*. *Carbamazepine* dan Indomethacin dipersiapkan dengan metode *quench cooling*, kemudian dilanjutkan dengan IR untuk memastikan bahwa amorf sudah terkarakterisasi. Hasil FTIR menunjukkan jika terdapat interaksi intermolekular pada kombinasi obat dan *tannic acid*.

Selanjutnya dilakukan studi mengenai kelarutan dari kombinasi Carbamazepin dan Indomethacin. Hasil mengindikasikan jika *tannic acid* yang digunakan memiliki potensi dalam menstabilkan amorf yang dapat berpengaruh juga pada peningkatan disolusi. Kombinasi ini pun diketahui dapat meningkatkan kestabilan fisik yang kemungkinan disebabkan oleh kekuatan dari interaksi intermolekular.

SIMPULAN

Perkembangan formulasi obat yang berkaitan dengan kelarutan yang rendah serta disolusi dengan tujuan terapeutik dapat menggunakan sistem *co-amorf*. Teknik preparasi, pemilihan zat aktif, kombinasi dengan eksipien, sampai dengan metode serta mekanisme yang diperoleh perlu diperhatikan. Penerapan sistem *co-amorf* yang baik serta tepat dapat memaksimalkan peningkatan stabilitas produk akhir, bioavailabilitas, dan efek terapeutik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada Bapak Prof. apt. Rizki Abdullah PhD selaku dosen pada mata kuliah Metodologi Riset dan Biostatistik yang telah banyak memberikan arahan serta masukan dalam proses pembuatan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldahhan, E. S., & Radhi, A. A. (2020). Co-Amorphous System: A promising Strategy for Delivering Poorly Water - Soluble Drugs. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(1),1-11. <https://doi.org/10.31351/vol29iss1pp1-11>
- Arnfast, L., Kamruzzaman, M., Löbmann, K., Aho, J., Baldursdottir, S., Rades, T., & Rantanen, J. (2017). Melt Extrusion of High-Dose Co-Amorphous Drug-Drug

- Combinations : Theme: Formulation and Manufacturing of Solid Dosage Forms
Guest Editors: Tony Zhou and Tonglei Li.
Pharmaceutical Research, 34(12), 2689-2697. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2254-8>
- Boyd, B. J., Bergström, C. A. S., Vinarov, Z., Kuentz, M., Brouwers, J., Augustijns, P., Brandl, M., Bernkop-Schnürch, A., Shrestha, N., Prémat, V., Müllertz, A., Bauer-Brandl, A., & Jannin, V. (2019). Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137, 104967. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104967>
- Censi, R., & Martino, P. Di. (2015). Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. *Molecules*, 20(10), 18759-18776. <https://doi.org/10.3390/molecules201018759>
- Chavan, R. B., Thipparaboina, R., Kumar, D., & Sahstri, N. R. (2016). Co amorphous systems: A product development perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, 515(12), 403-415. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.043>
- Corner, P. A., Harburn, J. J., Steed, J. W., McCabe, J. F., & Berry, D. J. (2016). Stabilisation of an amorphous form of ROY through a predicted co-former interaction. *Chemical Communications*, 52(39), 6537-6540. <https://doi.org/10.1039/C6CC02949C>
- Craye, G., Löbmann, K., Grohgan, H., Rades, T., & Laitinen, R. (2015). Characterization of Amorphous and Co-Amorphous Simvastatin Formulations Prepared by Spray Drying. *Molecules*, 20(12), 21532-21548. <https://doi.org/10.3390/molecules201219784>
- Cruz-Angeles, J., Vide, M., & Martínez, L. M. (2019). Highly Soluble Glimperide and Irbesartan Co-amorphous Formulation with Potential Application in Combination Therapy. *AAPS PharmSciTech*, 20(4), 1-12. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1359-2>
- Dengale, S. J., Grohgan, H., Rades, T., & Löbmann, K. (2016). Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 100(2016), 116-125. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009>
- Dengale, S. J., Ranjan, O. P., Hussien, S. S., Krishna, B. S. M., Musmade, P. B., Shenoy, G. G., & Bhat, K. (2014). Preparation and characterization of co-amorphous Ritonavir-Indomethacin systems by solvent evaporation technique: improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.05.015>
- Fael, H., & Demirel, A. L. (2020). Tannic acid as a co-former in co-amorphous systems: Enhancing their physical stability, solubility and dissolution behavior. *International Journal of Pharmaceutics*, 581, 119284. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.11.9284>
- Frank, K. J., Rosenblatt, K. M., Westedt, U., Hölig, P., Rosenberg, J., Mägerlein, M., Fricker, G., & Brandl, M. (2012). Amorphous solid dispersion enhances permeation of poorly soluble ABT-102: true supersaturation vs. apparent solubility enhancement. *International Journal of Pharmaceutics*, 437(12), 288-293. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.08.014>
- Fung, M., Bērziņš, K., & Suryanarayanan, R. (2018). Physical Stability and Dissolution Behavior of Ketoconazole/Organic Acid Coamorphous Systems. *Molecular Pharmaceutics*, 15(5), 1862-1869. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00035>
- Fung, M. H., DeVault, M., Kuwata, K. T., & Suryanarayanan, R. (2018). Drug-Excipient Interactions: Effect on Molecular Mobility and Physical Stability of Ketoconazole/Organic Acid Coamorphous Systems. *Molecular Pharmaceutics*, 15(3), 1052-1061. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00932>
- Gad El-Hak, A. S. M., Mohammed, A. A. K., Hakiem, A. F. A., & Mahfouz, R. M. (2019). Molecular conformation, vibrational spectroscopic and NBO analysis of atenolol and atenolol-hydrochlorothiazide cocrystals. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 222, 117200. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2019.117200>
- Haneef, J., & Chadha, R. (2017). Drug-Drug

- Multicomponent Solid Forms: Cocrystal, Coamorphous and Eutectic of Three Poorly Soluble Antihypertensive Drugs Using Mechanochemical Approach. *AAPS PharmSciTech*, 18(6), 2279-2290. <https://doi.org/10.1208/s12249-016-0701-1>
- Hiendrawan, S., Hartanti, A. W., Veriansyah, B., Widjojokusumo, E., & Tjandrawinata, R. R. (2015). Solubility Enhancement of Ketoconazole Via Salt and Cocrystal Formation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(7), 160-164.
- Jensen, K. T., Larsen, F. H., Löbmann, K., Rades, T., & Grohgan, H. (2016). Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 107, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.020>
- Karagianni, A., Kachrimanis, K., & Nikolakakis, I. (2018). Co-Amorphous Solid Dispersions for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics*, 10(3), 98. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030098>
- Karmwar, P., Graeser, K., Gordon, K. C., Strachan, C. J., & Rades, T. (2011). Investigation of properties and recrystallisation behaviour of amorphous indomethacin samples prepared by different methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 417, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.019>
- Kasten, G., Lobo, L., Dengale, S., Grohgan, H., Rades, T., & Löbmann, K. (2018). In vitro and in vivo comparison between crystalline and co-amorphous salts of naproxen-arginine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 132, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.09.024>
- Kasten, G., Nouri, K., Grohgan, H., Rades, T., & Löbmann, K. (2017). Performance comparison between crystalline and co-amorphous salts of indomethacin-lysine. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(1), 198-144. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.063>
- Konstantinidis, A. K., Kuu, W., Otten, L., Nail, S. L., & Sever, R. R. (2011). Controlled nucleation in freeze-drying: effects on pore size in the dried product layer, mass transfer resistance, and primary drying rate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(8), 3453-3470. <https://doi.org/10.1002/jps.22561>
- Korhonen, O., Pajula, K., & Laitinen, R. (2017). Rational excipient selection for co-amorphous formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 14(4), 551-569. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1198770>
- Kulthe, V. V., Chaudhari, P. D., & Aboul-Enein, H. Y. (2014). Freeze-dried Amorphous Dispersions for Solubility Enhancement of Thermosensitive API Having Low Molecular Lipophilicity. *Drug Research*, 64(9), 493-498. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1363249>
- Laitinen, R., Löbmann, K., Strachan, C. J., Grohgan, H., & Rades, T. (2013). Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 65-79. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066>
- Ling, Z., Wang, T., Makarem, M., Santiago Cintrón, M., Cheng, H. N., Kang, X., Bacher, M., Potthast, A., Rosenau, T., King, H., Delhom, C. D., Nam, S., Vincent Edwards, J., Kim, S. H., Xu, F., & French, A. D. (2019). Effects of ball milling on the structure of cotton cellulose. *Cellulose*, 26(1), 305-328. <https://doi.org/10.1007/s10570-018-02230-x>
- Löbmann, K., Strachan, C., Grohgan, H., Rades, T., Korhonen, O., & Laitinen, R. (2012). Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81(1), 159-169. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.02.004>
- Majumder, M., Buckton, G., Rawlinson-Malone, C., Williams, A. C., Spillman, M. J., Shankland, N., & Shankland, K. (2011). A carbamazepine-indomethacin (1 : 1) cocrystal produced by milling. *CrystEngComm*, 13(21), 6327. <https://doi.org/10.1039/c1ce05650f>
- Manchanda, S., & Sahoo, P. K. (2017). Topical delivery of acetazolamide by encapsulating in mucoadhesive nanoparticles. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(6), 550-557. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.04.005>

- Martínez, L. M., Videa, M., Silva, T. L., Castro, S., Caballero, A., Lara-Díaz, V. J., & Castorena-Torres, F. (2017). Two-phase amorphous-amorphous solid drug dispersion with enhanced stability, solubility and bioavailability resulting from ultrasonic dispersion of an immiscible system. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 119, 243-252. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.06.021>
- Meng-Lund, H., Kasten, G., Jensen, K. T., Poso, A., Pansar, T., Rades, T., Rantanen, J., & Grohgan, H. (2018). The use of molecular descriptors in the development of co-amorphous formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 119, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.04.014>
- Moinuddin, S. M., Ruan, S., Huang, Y., Gao, Q., Shi, Q., Cai, B., & Cai, T. (2017). Facile formation of co-amorphous atenolol and hydrochlorothiazide mixtures via cryogenic-milling: Enhanced physical stability, dissolution and pharmacokinetic profile. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), 393-400. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.020>
- Ohuri, R., Akita, T., & Yamashita, C. (2019). Mechanism of collapse of amorphous-based lyophilized cake induced by slow ramp during the shelf ramp process. *International Journal of Pharmaceutics*, 564, 461-471. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.057>
- Pang, W., Lv, J., Du, S., Wang, J., Wang, J., & Zeng, Y. (2017). Preparation of Curcumin Piperazine Coamorphous Phase and Fluorescence Spectroscopic and Density Functional Theory Simulation Studies on the Interaction with Bovine Serum Albumin. *Molecular Pharmaceutics*, 14(9), 3013-3024. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00217>
- Park, H., Seo, H. J., Hong, S.-H., Eun-Sol, H., Sibeum, L., Kim, J.-S., Baek, I.-H., Kim, M.-S., & Hwang, S.-J. (2020). Characterization and therapeutic efficacy evaluation of glimepiride and L-arginine co-amorphous formulation prepared by supercritical antisolvent process: Influence of molar ratio and preparation methods. *International Journal of Pharmaceutics*, 581, 119232. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.11.9232>
- Paudel, A., Worku, Z. A., Meeus, J., Guns, S., & Mooster, G. Van den. (2013). Manufacturing of solid dispersions of poorly water soluble drugs by spray drying: formulation and process considerations. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 253-284. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.015>
- Qian, S., Heng, W., Wei, Y., Zhang, J., & Gao, Y. (2015). Coamorphous Lurasidone Hydrochloride Saccharin with Charge-Assisted Hydrogen Bonding Interaction Shows Improved Physical Stability and Enhanced Dissolution with pH-Independent Solubility Behavior. *Crystal Growth & Design*, 15(6), 2920-2928. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00349>
- Qiao, N., Li, M., Schlindwein, W., Malek, N., Davies, A., & Trappitt, G. (2011). Pharmaceutical cocrystals: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 419(12), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.037>
- Ruponen, M., Rusanen, H., & Laitinen, R. (2020). Dissolution and Permeability Properties of Co-Amorphous Formulations of Hydrochlorothiazide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(7), 2252-2261. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.04.008>
- Russo, M. G., Baldoni, H. A., Dávila, Y. A., Brusau, E. V., Ellena, J. A., & Narda, G. E. (2018). Rational Design of a Famotidine-Ibuprofen Coamorphous System: An Experimental and Theoretical Study. *Journal of Physical Chemistry B*, 122(37), 8772-8782. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.8b06105>
- Sanphui, P., Devi, V. K., Clara, D., Malviya, N., Ganguly, S., & Desiraju, G. R. (2015). Cocrystals of hydrochlorothiazide: Solubility and diffusion/permeability enhancements through drug-coformer interactions. *Molecular Pharmaceutics*, 12(5), 1615-1622. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00020>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K., & Savjani, J. K. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*, 2012(100 mL), 1-10. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Setyawan, D., Sari, R., Yusuf, H., & Primaharinastiti, R. (2014). Preparation and characterization of artesunate - Nicotinamide cocrystal by solvent

- evaporation and slurry method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 7, 62-65.
- Shayanfar, A., & Jouyban, A. (2013). Drug-drug coamorphous systems: Characterization and physicochemical properties of coamorphous atorvastatin with carvedilol and glibenclamide. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 8(4), 218-228. <https://doi.org/10.1007/s12247-013-9162-1>
- Shi, Q., Moinuddin, S. M., & Cai, T. (2019). Advances in coamorphous drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9 (1) , 1 9 - 3 5 . <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.08.002>
- Shukla. (2011). FREEZE DRYING PROCESS: A REVIEW Soham Shukla* Department of Pharmaceutical Technology, B. S. Patel Pharmacy College, Saffrony Institute of Technology, Near Saffrony Holiday Resort, Ahmedabad-Mehsana Highway, At & Post Linch-384435, Mahesana, Gujarat, Indi. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2(12), 30613068. <https://ijpsr.com/bft-article/freeze-drying-process-a-review/?view=fulltext>
- Silva, J. F. C., Rosado, M. T. S., & Eusébio, M. E. S. (2021). Structure and energetics of intermolecular association in two lurasidone co-amorphous drug systems. *Journal of Molecular Structure*, 1242, 1 3 0 7 0 9 . <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130709>
- Tamilvanan, S., & Kumar, B. A. (2011). Influence of acetazolamide loading on the (in vitro) performances of non-phospholipid-based cationic nanosized emulsion in comparison with phospholipid-based anionic and neutral-charged nanosized emulsions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(9), 1003-1015. <https://doi.org/10.3109/03639045.2011.55407>
- Ueda, H., Muranushi, N., Sakuma, S., Ida, Y., Endoh, T., Kadota, K., & Tozuka, Y. (2016). A Strategy for Co-former Selection to Design Stable Co-amorphous Formations Based on Physicochemical Properties of Non-steroidal Inflammatory Drugs. *Pharmaceutical Research*, 33(4), 1018-1029. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1848-2>
- Wostry, M., Plappert, H., & Grohgan, H. (2020). Preparation of Co-amorphous systems by freeze-drying. *Pharmaceutics*, 12(10), 1 - 1 2 . <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100941>
- Wu, W., Grohgan, H., Rades, T., & Löbmann, K. (2021). Comparison of co-former performance in co-amorphous formulations: Single amino acids, amino acid physical mixtures, amino acid salts and dipeptides as co-formers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 156 (October 2020), 105582. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105582>