



Pemilihan Jenis Koformer dan Metode Preparasi dalam Sistem Penghantaran Sediaan Ko-Amorf

(Selection of coformer type and preparation method in co-amorphous delivery system)

Febrina Aulia Dewi¹, Iyan Sopyan² & Taofik Rusdiana*²

¹Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

ABSTRACT: The co-amorphous is a solid multi-component system containing the active substance and other low molecular weight molecules (coformers) that can be pharmacologically relevant active substances or excipients. The co-amorphous formulations prepared with different methods and types of coformers can significantly differentiate in the physical and dissolution profile of co-amorphous forms. The purpose of this review article is to explore deeper information about co-amorphous systems, co-amorphous classification, co-amorphous characterization, and the effect of coformer types and co-amorphous preparation methods on co-amorphous formulation. This review article was prepared using a literature search through PubMed, MDPI and Science Direct by including the keywords co-amorphous, co-amorphous formulations, co-amorphous stabilizers, co-amorphous drug formulations. This review found several types of coformers can be used for co-amorphous formulation, which can be in the form of pharmacologically relevant active substances and excipients such as amino acids, carboxylic acids, tannic acids, quercetin, saccharin and nicotinamide. The co-amorphous preparation methods can be used include ball milling, cryomilling, melt quenching/quench cooling, hot-melt extrusion, solvent evaporation, spray drying, freeze-drying to technologies such as supercritical antisolvent and microwave technique. The success of co-amorphous formation is determined among others by selecting of the type of coformer which involves various properties that need to be considered, such as Tg, hydrogen bond potential, miscibility, or crystallization behavior. In addition, the properties of active substances and excipients, such as thermal stability, melting temperature and tendency of crystallization of active substances and excipients, are factors that need to be considered in the selection of co-amorphous preparation methods.

Keywords: co-amorphous formulation system; co-amorphous; amorphous; coformer.

ABSTRAK: Ko-amorf adalah suatu sistem multikomponen padat yang mengandung zat aktif dan molekul dengan berat molekul rendah lainnya (koformer) yang dapat berupa excipien atau zat aktif yang relevan secara farmakologis. Formulasi ko-amorf yang dibuat dengan metode preparasi dan jenis koformer yang berbeda dapat menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam stabilitas fisik dan profil disolusi suatu bentuk ko-amorf. Tujuan penulisan dari artikel review ini adalah untuk menggali informasi lebih dalam tentang sistem ko-amorf, klasifikasi ko-amorf, karakterisasi ko-amorf serta pengaruh jenis koformer dan metode preparasi ko-amorf terhadap pembentukan ko-amorf. Artikel review ini disusun dengan *literature search* melalui PubMed, MDPI dan Science Direct dengan memasukkan kata kunci *co-amorphous*, *co-amorphous formulations*, *co-amorphous stabilizers*, *co-amorphous drug formulations*. Dari review ini ditemukan terdapat beberapa jenis koformer yang dapat digunakan untuk pembentukan ko-amorf yaitu dapat berupa zat aktif yang relevan secara farmakologis dan excipien seperti diantaranya yaitu asam amino, asam karboksilat, asam tanat, quercetin, sakarin dan nikotinamid. Dan untuk metode preparasi ko-amorf yang dapat digunakan diantaranya yaitu *ball milling*, *cryomilling*, *melt quenching/ quench cooling*, *hot melt extrusion*, *solvent evaporation*, *spray drying*, *freeze drying* hingga teknologi seperti *supercritical antisolvent* dan *microwave technique*. Keberhasilan pembentukan ko-amorf ditentukan diantaranya oleh pemilihan jenis koformer yang melibatkan berbagai sifat yang perlu dipertimbangkan, seperti Tg, potensial ikatan hidrogen, ketercampuran/ miscibility, atau perilaku kristalisasi. Sifat zat aktif dan excipien seperti stabilitas termal, suhu leleh dan kecenderungan kristalisasi zat aktif dan excipien, menjadi faktor yang perlu diperhatikan dalam pemilihan metode preparasi ko-amorf.

Kata kunci: co-amorphous formulation system; co-amorphous; amorphous; coformer.

Pendahuluan

Sekitar 40% dari obat yang dipasarkan dan 90% dari obat yang sedang dikembangkan menunjukkan kelarutan dalam air yang rendah, mengakibatkan penyerapan oral yang buruk dan bervariasi, ketersediaan hayati yang rendah dan efektivitas terapeutik yang tidak memuaskan [1]. Beberapa

upaya peningkatan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air telah dilakukan seperti pengaturan pH, pembentukan garam, penambahan kosolven dan surfaktan, pembentukan kompleks inklusi siklodekstrin [2], liposome

Article history

Received: 21 Juni 2021

Accepted: 31 Juli 2021

Published: 07 Des 2021

Access this article



*Corresponding Author: Taofik Rusdiana

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah
Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, 45363 | Email: t.rusdiana@unpad.ac.id

[3], mikroemulsi [4], nanopartikel [5], kokristal [6] dan dispersi padat [7]. Pembentukan garam merupakan metode termudah dalam upaya peningkatan kelarutan suatu senyawa, namun metode ini menjadi kurang efektif karena pengaplikasiannya yang hanya berlaku pada beberapa zat aktif tertentu.

Keadaan padat amorf menawarkan kelarutan dan laju disolusi yang lebih baik karena penghalang energi yang diperlukan untuk melarutkan molekul menjadi lebih rendah, oleh karena itu transformasi zat aktif kristal menjadi amorf banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan. Namun, ketidakstabilan termodinamika karena kecenderungan rekristalisasi selama pemrosesan, penyimpanan dan kontak dengan cairan biologis, membatasi penerapan potensial sistem amorf [1]. Oleh karena itu, dikembangkan strategi formulasi berdasarkan dispersi molekul padat amorf berbasis polimer.

Dispersi padat amorf berbasis polimer telah banyak digunakan untuk menstabilkan dan meningkatkan ketersediaan hayati bahan amorf dari senyawa yang sulit larut pada zat aktif kristal [8]. Dalam dispersi padat berbasis polimer, zat aktif dimasukkan sebagai dispersi molekul dalam matriks polimer yang distabilkan oleh pemisahan fisik molekul di dalam rantai polimer. Polimer bertindak sebagai penstabil dengan menurunkan mobilitas molekul, sehingga menghambat nukleasi dan pertumbuhan kristal, sementara interaksi zat aktif-polimer molekuler selanjutnya dapat menghambat rekristalisasi [1]. Dispersi padat amorf berbasis polimer memiliki keterbatasan diantaranya yaitu pembawa polimer yang bersifat higroskopis, yang dapat menyerap air sehingga membuat sistem menjadi plastis dan dengan demikian meningkatkan mobilitas molekul zat aktif untuk mengkristal [9]. Selain itu, peningkatan volume produk akhir pada sistem dispersi padat amorf dapat menyebabkan masalah untuk formulasi obat dengan dosis tinggi [10,11]. Lebih lanjut, beberapa polimer dengan suhu transisi gelas (T_g) rendah dapat mempercepat kristalisasi dispersi padatan amorf [12-15].

Dalam beberapa tahun terakhir, dikembangkan strategi baru sebagai alternatif untuk polimerik amorf, yaitu ko-amorf dengan penggabungan dua atau lebih bahan dengan berat molekul rendah (koformer) menjadi fase tunggal amorf yang homogen. Karena komponen tersebut memiliki berat molekul rendah, dibutuhkan sejumlah kecil penstabil, dengan demikian unit dosis yang terlalu besar dan masalah higroskopisitas yang melekat pada dispersi padat amorf polimerik dapat dihindari.

Formulasi ko-amorf yang dibuat dengan metode preparasi dan jenis koformer yang berbeda dapat menghasilkan perbedaan yang signifikan dalam stabilitas

fisik dan profil disolusi suatu bentuk ko-amorf. Sehingga, pemilihan jenis koformer dan metode yang sesuai untuk pembuatan formulasi ko-amorf sangat penting untuk mencapai hasil pembentukan ko-amorf yang memuaskan. Tujuan dari review artikel ini adalah untuk memberikan pandangan yang komprehensif terkait klasifikasi ko-amorf, jenis-jenis koformer, perkembangan terkini metode-metode pembuatan ko-amorf, meliputi pembuatan konvensional dan metode terbaru serta karakterisasi padatan ko-amorf.

Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel review ini adalah metode studi literatur. Sumber primer yang digunakan berupa jurnal yang telah dipublikasi secara *online* melalui PubMed, MDPI dan Science Direct dengan memasukkan kata kunci *co-amorphous*, *co-amorphous formulations*, *co-amorphous stabilizers*, *coamorphous drug formulations*. Dengan kriteria inklusi hanya jurnal berbahasa Inggris, jurnal yang terbit 10 tahun terakhir, berkaitan dengan formulasi ko-amorf. Sementara kriteria eksklusi adalah jurnal mengenai metode modifikasi *drug delivery* lain, bahan makanan dan kosmetika.

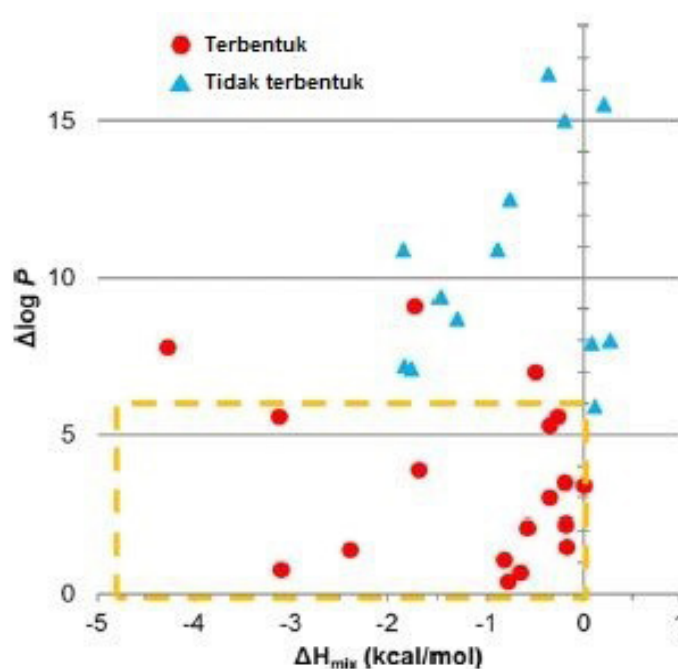
Hasil dan Diskusi

Ko-amorf

Sistem ko-amorf dicirikan sebagai sistem padat amorf satu fasa yang terdiri dari campuran biner atau multikomponen dengan senyawa yang memiliki berat molekul rendah (koformer) pada rasio stoikiometri melalui interaksi molekul spesifik antara komponen-komponen tersebut [16]. Sistem ko-amorf telah dikembangkan sebagai pendekatan alternatif untuk menstabilkan bentuk amorf dan meningkatkan profil disolusi obat yang sukar larut dalam air.

Ko-amorf memberikan kelarutan obat yang tinggi karena energi yang tinggi dari keadaan amorf dan karena tidak ada energi yang diperlukan untuk penataan ulang kisi kristal selama pelarutan. Selain itu, stabilitas campuran ko-amorf disebabkan oleh peningkatan T_g dan dispersi tingkat molekul homogen yang dicapai dengan pencampuran energi tinggi [17-18]. Dalam sebagian besar studi, stabilitas fisik sistem tersebut dikaitkan dengan interaksi antarmolekul seperti ikatan hidrogen, interaksi π - π , atau bahkan ionik.

Perubahan energi bebas Gibbs akibat proses pencampuran dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan terbentuknya suatu campuran. Penurunan



Gambar 1. Hubungan antara pembentukan sistem ko-amorf, ΔH_{mix} dan $\Delta \log P$. Lingkaran merah menunjukkan bahwa sistem ko-amorf telah terbentuk; segitiga biru menunjukkan bahwa sistem ko-amorf tidak terbentuk [19]

energi bebas Gibbs selama proses pencampuran menunjukkan bahwa keadaan campuran akan lebih stabil daripada keadaan individu. Telah dilakukan prediktibilitas pembentukan sistem ko-amorf dan mengidentifikasi dua indikator yang dapat diandalkan untuk pembentukan ko-amorf, yaitu nilai ΔH_{mix} (entalpi pencampuran) negatif dan $\Delta \log P$ (perbedaan lipofilisitas) kecil antar komponen, sebagaimana yang ditunjukkan oleh Gambar 1. Selain itu, mereka menemukan bahwa stabilitas sistem ko-amorf meningkat ketika ΔH_{mix} negatif dan bentuk amorf senyawa penyusunnya stabil. Mereka menyimpulkan bahwa sistem ko-amorf dengan nilai ΔH_{mix} kecil (negatif besar) memiliki higroskopisitas yang lebih rendah [19].

Klasifikasi Ko-amorf

Koformer menstabilkan zat aktif dalam sistem melalui interaksi antarmolekul seperti ikatan hidrogen dan pembentukan garam atau bahkan hanya dengan pencampuran tingkat molekuler. Rasio molar antara zat aktif dan koformer merupakan parameter formulasi penting karena menunjukkan efek dari interaksi dua komponen dan stabilitas fisik sistem ko-amorf. Secara umum, pada sebagian besar sistem ko-amorf, zat aktif dan koformer dikombinasikan pada rasio molar 1:1. Dimana perbandingan rasio molar 1:1 ini dianggap sebagai "rasio optimal" (yaitu, sistem ko-amorf dengan stabilitas fisik

tertinggi, interaksi antar molekul yang kuat serta suhu T_g tertinggi [20].

Pemilihan koformer dapat melibatkan berbagai sifat yang perlu dipertimbangkan, seperti T_g , potensial ikatan hidrogen, ketercampuran/ miscibility, atau perilaku kristalisasi. Jika zat aktif menunjukkan T_g rendah yang menghasilkan stabilitas yang buruk, maka koformer harus dipilih yang akan menghasilkan T_g yang lebih tinggi untuk bahan ko-amorf (sekitar 50 °C di atas suhu kamar). Penentuan potensi ikatan hidrogen dari koformer potensial dan kemampuan sistem ko-amorf untuk mengganggu dimer kristal juga dapat dikaji. Investigasi ketercampuran menggunakan parameter kelarutan atau persamaan Flory-Huggins dapat menjadi cara lain untuk memprioritaskan koformer [21]. Kinerja koformer dapat dievaluasi menggunakan tiga sifat utama, yaitu sebagai berikut: koformabilitas (kemudahan membentuk sistem ko-amorf dengan zat aktif yang dikombinasikan), peningkatan disolusi, dan stabilisasi fisik [22].

Berdasarkan pemilihan koformer, sistem ko-amorf dapat dikategorikan ke dalam sistem zat aktif-zat aktif dan zat aktif-eksipien.

Sistem Zat Aktif-Zat Aktif

Pada sistem zat aktif-zat aktif, dua zat aktif yang relevan secara farmakologis yang ditujukan untuk *multidrug*

terapi digabungkan, kedua zat aktif saling menstabilkan dalam bentuk amorf. Sebagai hasil dari sistem amorf stabil, kedua zat aktif terlarut dan mencapai tingkat disolusi yang lebih tinggi. Penggunaan dua zat aktif yang relevan secara farmakologis memiliki manfaat potensial untuk mencapai efek sinergis dari terapi kombinasi [16]. Pemberian obat secara simultan dalam satu unit dosis menghasilkan kepatuhan pasien yang lebih baik dan bahan pengisi yang minimal. Telah banyak dilakukan penelitian pembentukan ko-amorf dengan kombinasi dua zat aktif yaitu diantaranya Simvastatin-Glipizide [23], Ritonavir-Indomethacin [24], Ezetimibe-Indapamide [25], Ezetimibe-Lovastatin [26], Curcumin-Piperazine [27], Simvastatin-Nifedipine [28], Indomethacin-Naproxen, Nifedipine-Paracetamol dan Paracetamol-Celecoxib [29], Valsartan-Nifedipine [30], Febuxostat-Indomethacin [31], Atorvastatin-Irbesartan [32].

Ko-amorf Atenolol-Hydrochlorothiazide (1:1 M) berhasil dibentuk dengan metode *cryogenic milling*, dengan disolusi Hydrochlorothiazide meningkat 12,5 kali lipat dari Hydrochlorothiazide kristal, yang secara fisik stabil selama penyimpanan 30 hari pada suhu 4 °C dan 25 °C. Pengukuran spektroskopi *Fourier Transform Infra Red* (FT-IR) mengungkapkan ikatan hidrogen antarmolekul yang kuat antara gugus amida Atenolol dan gugus sulfonamida Hydrochlorothiazide, yang memberikan efek stabilisasi melalui pembatasan mobilitas molekuler [33].

Titik eutektik sistem zat aktif-zat aktif dapat digunakan untuk memprediksi rasio zat aktif yang membentuk sistem ko-amorf paling stabil, seperti pembentukan ko-amorf Indomethacin-Naproxen, Nifedipine-Paracetamol dan

Paracetamol-Celecoxib [29].

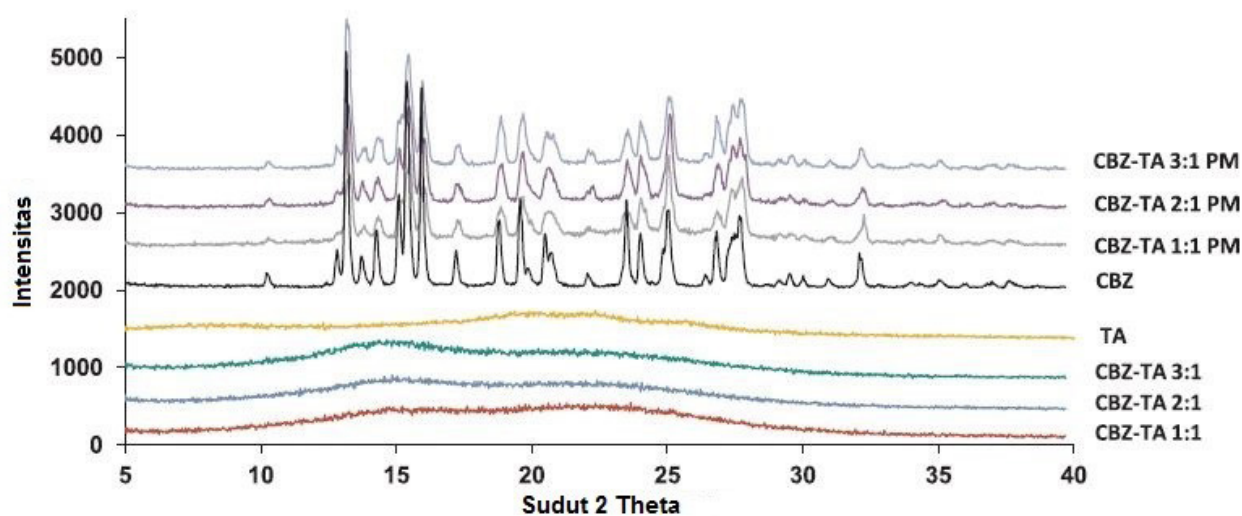
Sistem Zat Aktif-Eksipien

Dalam sistem ko-amorf zat aktif-eksipien, eksipien dapat berupa asam amino, asam karboksilat, nikotinamida dan sakarin, dimana asam amino merupakan eksipien yang paling umum digunakan.

Asam Amino (AA)

Asam amino (AA) banyak digunakan sebagai koformer karena merupakan suatu zwitterion dan mudah membentuk interaksi antarmolekul dengan reseptor ikatan hidrogen/donor dalam zat aktif [34-35]. AA digunakan sebagai pembentuk biokompatibel dan bertindak sebagai *anti-plasticizer* dengan meningkatkan T_g , memblokir interaksi zat aktif, menunda rekristalisasi. Karena berat molekul rendah, hanya sejumlah kecil yang dibutuhkan dibandingkan dengan dispersi padat polimer [17,36]. Peningkatan laju disolusi dan stabilitas fisik sistem ko-amorf zat aktif-AA dibandingkan dengan zat aktif amorf telah dilaporkan, karena interaksi molekuler [37]. Secara khusus, interaksi ionik antara AA dan zat aktif dalam garam ko-amorf bertanggung jawab atas stabilitas fisik yang menonjol dan kelarutan/ disolusi dari ko-amorf zat aktif-AA [38-40].

Arginin dapat digunakan sebagai koformer dalam ko-amorfisasi dengan Ibuprofen, menghasilkan garam ko-amorf. Ko-amorf Ibuprofen-Arginin menunjukkan disolusi yang lebih tinggi dan secara fisik stabil selama setidaknya 1 tahun ketika disimpan, bahkan di bawah suhu penyimpanan 40 °C. Selain itu, Arginin juga membentuk



Gambar 2. Difraktogram PXRD ko-amorf Carbamazepine-Asam Tanat dengan metode *physical mixing* dan *solvent evaporation* [49]

stabilisasi interaksi π - π dengan molekul yang memiliki cincin aromatik, seperti pada campuran amorf Naproxen-Arginin [41].

Koformer Lisin telah digunakan untuk pembentukan ko-amorf Indometachin melalui metode pembuatan *vibration ball*. Garam ko-amorf Indometachin menunjukkan peningkatan laju disolusi 90 kali lipat dari bentuk kristalnya dan 38,6 kali lipat dari bentuk amorfnya. Lebih lanjut, ko-amorf tersebut menghadirkan stabilitas fisik jangka panjang selama setidaknya 36 minggu di bawah suhu penyimpanan 25 °C/2%RH dan 40 °C/2%RH [40].

Telah dilakukan pendekatan skrining koformer untuk ko-amorf dari kuantitas AA dengan ko-amorfisasi mereka dengan berbagai zat aktif yang memiliki struktur kimia yang berbeda, nilai pKa dan lipofilisitas [42-43]. Formulasi ko-amorf zat aktif-AA dirangkum ke dalam kelompok yang berbeda, sesuai dengan hasil skrining koformabilitas, stabilitas fisik dan laju disolusi, yang dapat dijadikan pedoman dalam pemilihan koformer, yaitu sebagai berikut:

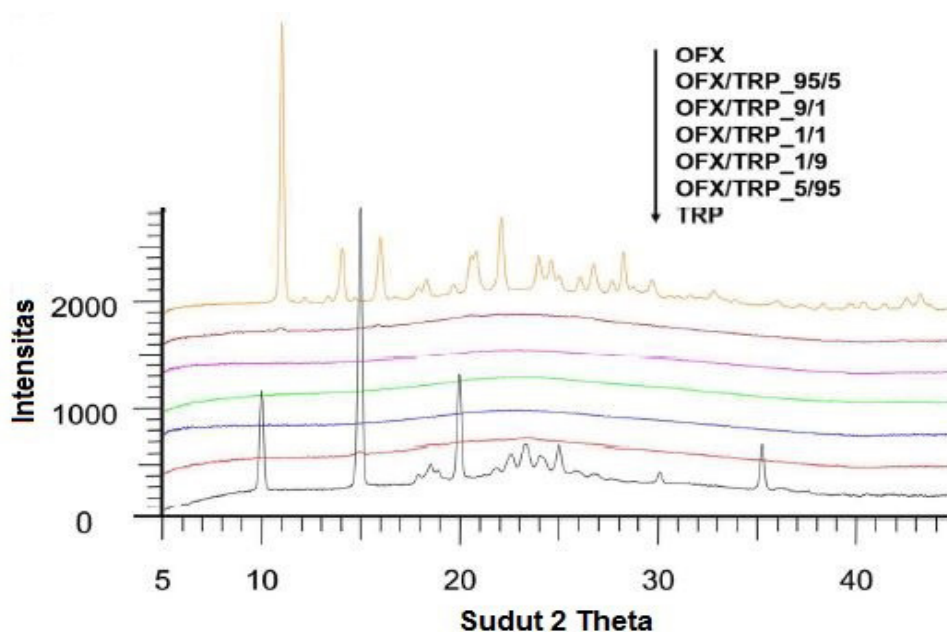
- Untuk zat aktif yang bersifat asam, AA yang bersifat basa (Arginin, Histidin dan Lisin) adalah koformer yang baik sehubungan dengan tiga atribut kualitas kritis: koformabilitas, stabilitas fisik, dan disolusi, yang terlihat dari suhu Tg yang tinggi, stabilitas fisik yang dapat tercapai selama 1-2 tahun, dan peningkatan laju disolusi. Dimana pembentukan garam dapat terjadi pada ko-amorfisasi campuran tersebut.

- Untuk zat aktif yang bersifat basa dan netral, AA nonpolar dengan gugus aromatik seperti Triptofan dan Fenilalanin dapat digunakan sebagai pilihan pertama. Kombinasi ini menghasilkan nilai Tg yang tinggi, yang umumnya diterjemahkan ke dalam stabilitas fisik yang baik. Laju disolusi formulasi berbasis Triptofan dan Fenilalanin biasanya lebih unggul dari laju disolusi zat aktif amorf murni.
- AA non-polar dengan struktur alifatik seperti Leusin, Isoleusin, Metionin dan Valin tidak memberikan hasil ko-amorf yang memuaskan, dimana terlihat pada peningkatan Tg yang tidak signifikan, stabilitas fisik yang bervariasi, dan laju disolusi yang serupa dengan zat aktif amorf murni [43].

Asam Karboksilat

Asam karboksilat yang dapat digunakan sebagai stabilisator ko-amorf diantaranya yaitu Asam Sitrat, Asam Benzoat, Asam Oksalat, Asam Suksinat, Asam Malat, Asam Tartarat, Asam Fumarat dan Asam L-Piroglutamat [44-47].

Ko-amorf Loratadine-Asam Sitrat (1:1 M) berhasil dibentuk melalui metode *solvent evaporation*, yang menunjukkan peningkatan kelarutan 50 kali lipat, disolusi 50 kali lipat dari bentuk kristalnya. Sistem ko-amorf tersebut stabil selama 3 bulan di bawah kondisi 25 °C/0%RH dan 25 °C/60%RH [44].



Gambar 3. Difraktogram PXRD ko-amorf Ofloksasin-Triptofan dengan metode *freeze drying*/ liofilisasi [64]

Golongan Lain

Terdapat beberapa eksipien dengan molekul rendah lainnya yang dapat digunakan sebagai stabilisator ko-amorf, misalnya seperti Quercetin [48], Asam Tanat [49], Sakarin [50] dan Nicotinamide [51].

Ko-amorf Ibrutinib-Sakarin berhasil dibuat dan dibandingkan dengan Ibrutinib Form A dan Ibrutinib amorf, kelarutan ko-amorf Ibrutinib-Sakarin masing-masing meningkat 4,0-7,7 kali dan 1,3-1,5 kali. Selain itu, terdapat peningkatan disolusi in vitro 4,3 kali lipat dalam *Phospat Buffer Solutions* (PBS) pada pH 3,5 dibandingkan dengan Ibrutinib Form A. Peningkatan kelarutan dan disolusi ini dikaitkan dengan ko-amorfisasi Ibrutinib di bawah efek sinergis Sakarin dan peningkatan dispersi Ibrutinib yang dihasilkan. Karena kelarutan Ibrutinib bergantung pada pH, penyisipan Sakarin hidrofilik dan asam lemah dalam keadaan ko-amorf dapat mengubah pH lingkungan mikro Ibrutinib. Perubahan ini juga dapat menghasilkan manfaat dari kelarutan metastabil yang lebih tinggi dan disolusi ko-amorf yang cepat. Selain itu, interaksi antarmolekul antara Ibrutinib dan Sakarin yang dikonfirmasi oleh spektrum FT-IR berkontribusi pada peningkatan stabilitas fisik ko-amorf. Ini menjelaskan mengapa ko-amorf Ibrutinib-Sakarin menunjukkan stabilitas fisik yang lebih baik dibandingkan dengan Ibrutinib amorf dalam kondisi lembab dan kondisi suhu tinggi (80 °C/0% RH) [50].

Metode Pembuatan Ko-amorf

Pemilihan metode pembuatan ko-amorf merupakan hal yang sangat penting untuk mencapai kinerja produk akhir yang memuaskan. Umumnya, sifat zat aktif dan eksipien seperti stabilitas termal, suhu leleh dan kecenderungan kristalisasi zat aktif dan eksipien, mempengaruhi pemilihan metode pembuatan. Lebih lanjut, formulasi ko-amorf yang dibuat dengan metode yang berbeda dapat menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam stabilitas fisik dan profil disolusi.

Ball Milling

Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil ko-amorf dengan metode penggilingan mekanis seperti *ball milling* diantaranya yaitu kecepatan dan suhu penggilingan, dimana penggilingan pada suhu rendah mendorong pembentukan bahan amorf sekaligus menghindari rekristalisasi yang cepat. Aktivasi mekanis yang diinduksi menyebabkan distorsi kisi kristal dan dengan pencampuran komponen secara bertahap, menyebabkan transisi dari kristal ke keadaan amorf, ko-amorf dan pembentukan garam. Keuntungan dari metode ini adalah kemungkinan terjadinya degradasi kimiawi yang kecil (karena suhu pemrosesan yang rendah)

[41]. Namun, aktivasi mekanis dapat menyebabkan gangguan yang tidak tuntas meninggalkan daerah kristal atau titik energi tinggi yang dapat menyebabkan rekristalisasi. Secara umum, kemampuan aktivasi mekanis untuk menghasilkan transisi amorf bergantung pada frekuensi getaran, waktu milling, dan suhu. Penggilingan jauh di bawah suhu T_g biasanya mengarah ke amorfisasi, sedangkan di atas suhu T_g mengarah ke transisi polimorfik. Terdapat kekurangan dari metode *ball milling* diantaranya yaitu suhu yang meningkat selama proses penggilingan menyebabkan peningkatan proses rekristalisasi.

Sistem ko-amorf Mebendazol-Aspartam, Tadalafil-Aspartam dan Piroxicam-Aspartam berhasil dibentuk dengan metode *ball milling* dengan waktu penggilingan selama 90 menit [52].

Cryogenic Milling (Cryomilling)

Cryomilling yaitu proses milling dengan menggunakan nitrogen cair sebagai pendingin. Terdapat beberapa keuntungan *cryomilling*, diantaranya yaitu suhu pada saat proses yang jauh di bawah suhu T_g dari sebagian besar zat aktif serta resiko peningkatan suhu saat proses penggilingan yang menyebabkan degradasi dan kristalisasi dapat dihindari [33]. *Cryomilling* dianggap lebih efektif daripada *dry milling* konvensional untuk menghasilkan ko-amorf [23]. Waktu penggilingan menjadi salah satu parameter kritis pada pembentukan ko-amorf.

Kekurangan dari metode penggilingan mekanis (*ball milling & cryomilling*) secara umum meliputi:

- Metode penggilingan terkadang dapat menghasilkan kristal yang cacat dibandingkan padatan amorf yang sebenarnya. Cacat kristal dapat meningkatkan nukleasi dan pertumbuhan kristal dalam padatan amorf [53].
- Padatan amorf yang dibuat melalui metode penggilingan seringkali kurang stabil secara fisik dibandingkan dengan padatan yang dibuat dengan *spray drying* atau *melt quenching* [50].

Melt Quenching/ Quench Cooling

Dalam metode ini, zat aktif dan/atau eksipien dipanaskan terlebih dahulu hingga mencapai keadaan cair. Cairan yang dihasilkan kemudian dengan cepat didinginkan pada piring di atas es atau nitrogen cair hingga di bawah suhu leleh komponen-komponen tersebut untuk menghindari kristalisasi. Laju pendinginan yang cepat mencegah nukleasi dan pertumbuhan kristal, sehingga memfasilitasi pembentukan padatan amorf. Telah dibuktikan bahwa padatan amorf yang dibuat melalui *melt quenching* menunjukkan stabilitas fisik yang lebih

baik dibandingkan yang dibuat melalui metode *milling*. Keuntungan metode ini diantaranya yaitu waktu proses yang singkat, proses yang sederhana, kemurnian amorf yang lebih tinggi dengan pendinginan cepat. Sedangkan kekurangan metode ini yaitu menyebabkan kerusakan struktural dan degradasi zat aktif karena pemanasan serta hanya cocok untuk zat aktif yang termostabil [54]. Metode ini memungkinkan untuk menilai dengan cepat parameter fisikokimia kritis seperti T_g , *miscibility*, dan rekristalisasi menggunakan *Differential Scanning Calorimeter* (DSC), karena ko-amorf dapat disiapkan dan dianalisis secara in situ dalam sampel *disc* DSC [55].

Ko-amorf Glimepiride-Irbesartan berhasil dibentuk melalui metode *melt quenching*, yang menunjukkan peningkatan disolusi Irbesartan 12 kali lipat dibandingkan dengan bentuk kristalnya dan stabil selama lebih dari 10 bulan penyimpanan di bawah suhu kamar [56].

Hot Melt Extrusion (HME)

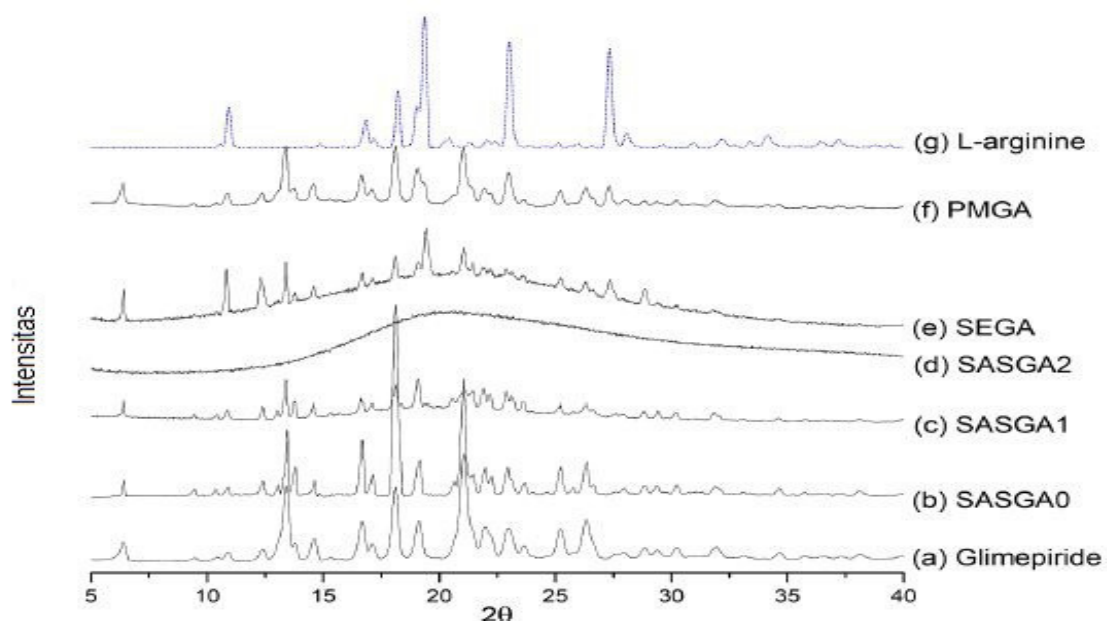
Hot Melt Extrusion (HME) adalah proses kontinu tunggal berupa pelelehan atau pelembutan material pada suhu tinggi diikuti dengan pendinginan untuk menghasilkan fase padat [57-58]. Perhatian khusus harus diberikan selama proses HME karena adanya risiko degradasi termal senyawa pada suhu proses yang tinggi, yang seringkali diperlukan untuk melelehkan zat aktif dan mengurangi viskositas cairan untuk ekstrusi. Akan tetapi, dibandingkan dengan proses *spray drying* skala besar, tidak adanya pelarut yang terlibat dalam proses HME, menghasilkan tingkat

residu pelarut yang rendah dalam ekstrudat amorf dan risiko rekristalisasi yang diinduksi pelarut pun menjadi lebih rendah. Penerapan HME memerlukan pertimbangan variabel proses (suhu zona, kecepatan putaran sekrop atau waktu transit dan laju umpan) dan bahan, yang secara signifikan mempengaruhi jenis dispersi yang dihasilkan, hasil dan sifat mekanik ekstrudat.

Solvent Evaporation

Metode penguapan pelarut merupakan metode yang paling umum digunakan dalam pembuatan ko-amorf, dimana komponen kristal dilarutkan dalam pelarut organik umum yang kemudian diuapkan di bawah vakum atau dengan pemanasan. Setiap residu benar-benar dihilangkan dengan pengeringan [23]. Kelarutan zat aktif dan excipien dalam pelarut yang dipilih sangat penting terkait ukuran partikel, stabilitas fisik, dan disolusi padatan ko-amorf yang dibuat dengan metode penguapan pelarut. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses penguapan pelarut diantaranya yaitu laju penghilangan pelarut dan suhu selama proses penguapan [59-60]. Keuntungan dari metode ini adalah proses preparasi yang cepat, sedangkan pemilihan pelarut atau campuran pelarut yang dapat melarutkan koformer dan zat aktif tanpa salah satu dari komponen mengkristal sebelum waktunya adalah sebuah tantangan pada metode ini [39,54]. Metode ini cocok untuk beberapa obat yang larut dalam pelarut dengan titik didih rendah [54].

Gambar 2 menunjukkan difraktogram *Powder X-Ray*



Gambar 4. Difraktogram PXRD ko-amorf Glimepiride-Arginin (1:1 M) menunjukkan pola halo melalui metode SAS [66]

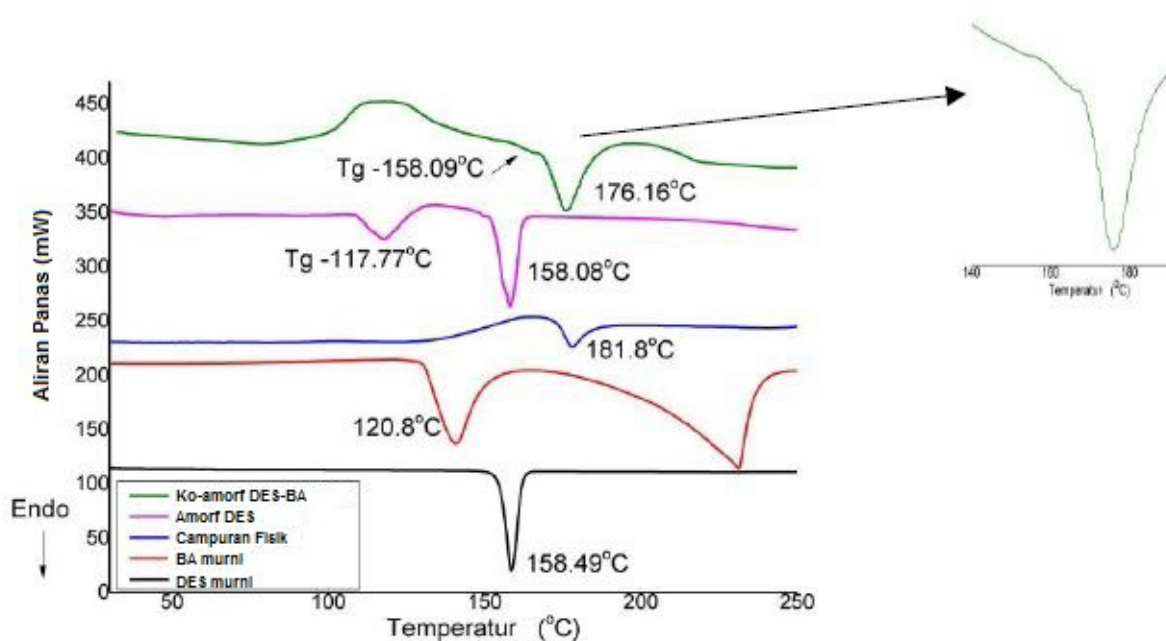
Diffraction (PXRD) pada campuran biner Carbamazepine-Asam Tanat dengan dua metode yang berbeda yaitu *physical mixing* dan *solvent evaporation*, yang menunjukkan pola difraktogram yang berbeda. Dimana pada metode *solvent evaporation* menunjukkan pola halo yang mencirikan bentuk amorf, sedangkan pada metode *physical mixing* masih terdapat puncak-puncak yang menandakan campuran masih berbentuk kristal [49].

Spray Drying

Pada metode *spray drying* terdapat dua tahapan proses yaitu tahapan atomisasi berupa penyemprotan larutan zat aktif yang sesuai ke dalam ruang yang dipanaskan di bawah kendali ukuran tetesan dan laju semprotan. Serta tahapan pengeringan, dimana terjadi pergerakan keluar pelarut dari tetesan untuk menghasilkan partikel kering. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil (distribusi ukuran partikel dan morfologi) dari proses *spray drying* diantaranya yaitu komposisi larutan yang disemprotkan, pembentukan tetesan dan kecepatan pengeringan [59]. Suhu masuk dan laju umpan adalah parameter yang paling penting, karena keduanya mengontrol tekanan termal dan penguapan yang penting untuk menghindari kristalisasi. Produk harus dikeringkan dengan baik, karena setiap residu pelarut dapat mengurangi Tg dan meningkatkan kristalisasi atau pembentukan solvat [61]. Paparan termal selama proses harus dijaga di bawah Tg bahan untuk menghindari kristalisasi. Jika suhu outlet lebih dari Tg, bahan menempel pada dinding siklon pengeringan dan memberikan hasil

perolehan yang rendah. Untuk alasan ini, bahan dengan Tg rendah tidak dapat diproses menjadi ko-amorf dengan metode *spray drying* [1]. Adapun keuntungan dari metode *spray drying* yaitu amorfisasi yang cepat, peningkatan skala yang mudah dan produksi berkelanjutan (*reproducible*). Sedangkan kekurangan dari metode ini yaitu memerlukan konsumsi energi dan biaya yang tinggi, kesulitan dalam pemilihan pelarut yang sesuai untuk semua komponen (zat aktif atau eksipien) dan adanya residu pelarut yang kemungkinan besar akan menyebabkan kristalisasi formulasi ko-amorf [20,39,54,62,63].

Campuran Indometachin dengan tiga AA berhasil diubah menjadi bentuk ko-amorf dengan metode *spray drying*. Rasio pelarut (pelarut organik-air) menjadi parameter penting untuk mencapai formulasi ko-amorf. Produk ko-amorf dapat diperoleh dari campuran aseton-air dan etanol-air. Indometachin-Arginin menunjukkan Tg tunggal ketika dikeringkan dengan semprotan dari campuran pelarut organik-air, terlepas dari jenis pelarutnya. Untuk Indometachin-Lisin dan Indometachin-Histidin, Tg tunggal hanya diamati pada rasio campuran pelarut menengah (30-80% pelarut organik), sedangkan rasio ekstrim menghasilkan produk dengan AA atau zat aktif yang mengkristal. Hal ini menunjukkan bahwa pemisahan fasa atau kristalisasi dapat dicegah dengan *spray drying* pada fraksi campuran pelarut tertentu. Sebagian besar campuran ko-amorf Indometachin-AA ditemukan stabil selama lebih dari 8 bulan pada suhu kamar. Dapat disimpulkan dari penelitian ini bahwa semua campuran



Gambar 5. Termogram DSC ko-amorf Desloratadine-Asam Benzoat (1:1 M) [46]

Indometachin-AA dapat ditransformasikan ke bentuk ko-amorf menggunakan *spray drying*, tergantung pada pilihan jenis dan jumlah pelarut organik yang tepat [39].

Freeze Drying

Freeze drying atau Liofilisasi dapat digunakan untuk menyiapkan padatan ko-amorf dengan density rendah dan sifat berpori. Keuntungan dari metode ini yaitu memberikan bentuk, penampilan dan stabilitas yang bagus. Sedangkan kekurangannya yaitu biaya yang tinggi, waktu proses yang cukup lama, konsumsi energi yang tinggi dan pemilihan pelarut yang terbatas [54].

Triptofan merupakan koformer yang paling baik dalam meningkatkan kelarutan Ofloksasin ketika diliofilisasi dengan Ofloksasin pada rasio berat 1:1, dengan peningkatan kelarutan lebih dari 10 kali lipat. Difraktogram PXRD menunjukkan amorfisasi sempurna dari kedua komponen, sebagaimana yang ditunjukkan oleh [Gambar 3](#), dan peningkatan T_g dibandingkan dengan nilai teoritis diamati pada termogram DSC. Spektrum FT-IR menunjukkan bahwa ikatan hidrogen dan interaksi π - π mungkin terlibat dalam pembentukan sistem ko-amorf tersebut. Ko-amorf Ofloksasin-Triptofan dengan rasio berat 1:1 stabil secara fisik dan kimia selama minimal 2 bulan pada 40 °C/75%RH [64].

Supercritical Antisolvent (SAS)

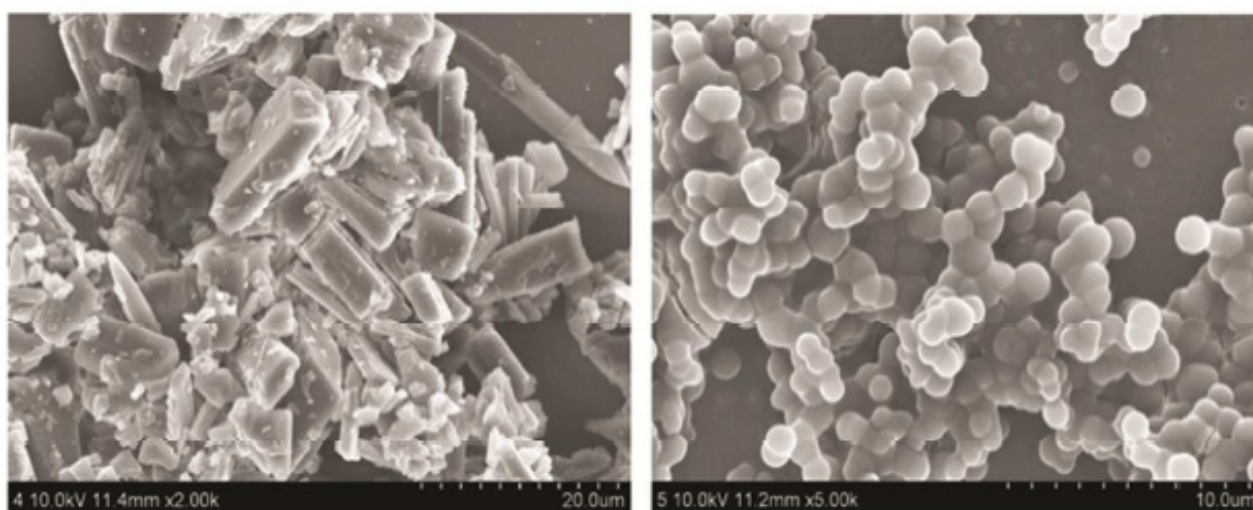
Dalam beberapa tahun terakhir, proses *supercritical antisolvent* (SAS) menggunakan karbon dioksida superkritis (SC-CO₂) sebagai antisolvent telah berhasil digunakan dalam aplikasi farmasi untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang sulit larut dalam air [65]. SC-CO₂

adalah fluida superkritis yang paling banyak digunakan karena kondisi kritisnya yang rendah dan mudah dijangkau (T_c=31,1°C, P_c=7,38MPa). SC-CO₂ yang sangat padat, permeabel memiliki daya pelarut dan laju difusi yang tinggi, dimana sifat-sifat ini dapat menyebabkan kejenuhan yang tinggi dan tegangan permukaan yang rendah, sehingga mengurangi penghalang energi kritis untuk nukleasi, yang seharusnya mengarah pada nukleasi yang lebih cepat dan oleh karena itu meningkatkan produksi partikel zat aktif amorf. Keuntungan lebih lanjut termasuk kemampuan untuk menghindari atau meminimalkan penggunaan pelarut organik, pengurangan residu pelarut, non-toksitas, tidak mudah terbakar, harga rendah, dan kesesuaian daya solvasinya [66].

Analisis dengan DSC dan PXRD menunjukkan bahwa campuran biner Glimepiride dan L-Arginine dengan rasio molar 1:1 M (SASGA2) yang dibuat dengan metode SAS dapat menghasilkan campuran ko-amorf murni dengan keseragaman kandungan yang sangat baik. Pembentukan ko-amorf ditandai dengan pola halo pada difraktogram PXRD, sebagaimana yang ditunjukkan oleh [Gambar 4](#). Selain itu, formulasi ko-amorf Glimepiride dan L-Arginine yang dibuat dengan metode SAS memiliki banyak sifat farmasi yang menguntungkan seperti penurunan ukuran partikel, distribusi zat aktif yang seragam, peningkatan kelarutan, laju disolusi, dan efek hipoglikemik glimepiride [66].

Microwave Technique

Teknik iradiasi *microwave* merupakan teknik yang ramah lingkungan dan hemat biaya untuk produksi dispersi molekuler. *Microwave* adalah gelombang elektromagnetik



Gambar 6. Perbandingan SEM mikrograf Curcumin (kiri) dan ko-amorf Curcumin-Piperazine (kanan) [27]

yang mengandung komponen medan listrik dan medan magnet. *Microwave Chemical Electric Magnetic* (CEM) membutuhkan lebih sedikit waktu untuk reaksi dan mencegah degradasi zat aktif. Reaksi dapat dipertahankan pada suhu konstan untuk jangka waktu tertentu. Saat ini, banyak digunakan dalam pembuatan dispersi padat, pelapisan tablet, pengeringan granul, dan dalam formulasi semisolid. Pemanasan gelombang mikro didasarkan pada mekanisme konversi radiasi elektromagnetik menjadi energi panas, yang menghasilkan pemanasan yang cepat dan homogen terhadap campuran reaksi [67].

Sistem ko-amorf Paracetamol-Ibuprofen berhasil dibentuk dengan metode *microwave* CEM. Sistem ko-amorf meningkatkan kelarutan Ibuprofen sekitar 98,70%. Studi pelepasan obat *in vitro*, 100% obat dilepaskan dalam waktu 120 menit. Studi FTIR menunjukkan pergeseran puncak Paracetamol dan Ibuprofen, karena ikatan hidrogen antara kedua zat aktif. Studi difraktometri telah mengungkapkan amorfisme/pengurangan kristalinitas Ibuprofen dan stabilisasi selanjutnya oleh Paracetamol. Studi DSC sampel ko-amorf menunjukkan kristalinitas yang rendah dibandingkan dengan zat aktif murni dan penurunan titik leleh karena interaksi molekul antara kedua zat aktif. Dari studi FT-IR, XRD, dan DSC, menunjukkan bahwa Ibuprofen diubah menjadi sistem ko-amorf, yang menunjukkan peningkatan kelarutan dan disolusinya [67].

Karakterisasi Ko-amorf

Prediksi nilai Tg teoritis dengan persamaan Gordon-Taylor

Suhu transisi gelas (Tg) merupakan parameter fisik penting zat aktif amorf karena menunjukkan batas antara fase mobilitas molekul rendah dan tinggi. Oleh karena itu, suhu transisi gelas dapat menyimpulkan kondisi penyimpanan zat aktif amorf [32].

$$T_{g1,2} = \frac{w_1 \cdot T_{g1} + K \cdot w_2 \cdot T_{g2}}{w_1 + K \cdot w_2}$$

Persamaan Gordon-Taylor (1) dapat digunakan untuk perhitungan Tg teoritis untuk sistem ko-amorf yang terdiri dari dua komponen amorf [36-37,41]. Tg_{1,2} adalah temperatur transisi gelas dari campuran ko-amorf, w₁, w₂, Tg₁, dan Tg₂ adalah fraksi berat dan temperatur transisi gelas dari masing-masing dua komponen amorf. K adalah konstanta dan dijelaskan dengan persamaan berikut:

$$K = \frac{T_{g1} \cdot \rho_1}{T_{g2} \cdot \rho_2}$$

dimana ρ₁ dan ρ₂ adalah densitas dari masing-masing dua komponen.

Deviasi Tg positif menunjukkan bahwa jumlah dan kekuatan ikatan antara komponen ko-amorf lebih kuat daripada di dalam komponen individu [66].

Differential Scanning Calorimetry

Differential Scanning Calorimetry (DSC) secara luas digunakan untuk menganalisis peristiwa termal yang terkait dengan transisi antara bahan amorf dan kristal [68]. Jumlah Tg yang terdapat pada kurva DSC dapat digunakan sebagai indikasi awal ketercampuran. Suhu Tg juga perlu dinilai, dimana nilai Tg yang lebih tinggi merupakan yang paling dapat diterima. Kadar pelarut dan kadar air juga perlu ditentukan, karena keberadaan pelarut dapat menurunkan Tg secara signifikan [21].

Termogram DSC dari sistem ko-amorf Desloratadine-Asam Benzoat (1:1 M) menunjukkan tidak adanya puncak endotermik yang sesuai dengan titik leleh kristal Desloratadine dan Asam Benzoat, dan jelas berbeda dari komponen kristal individu dan campuran fisik, yang menunjukkan pembentukan fase baru. Selain itu, dari termogram DSC pada Gambar 5 menunjukkan bahwa temperatur Tg ko-amorf yang diuji memiliki Tg tunggal yang lebih tinggi dibandingkan dengan Desloratadine amorf. Munculnya Tg tunggal untuk sistem ko-amorf tersebut menunjukkan pembentukan fase amorf homogen tunggal. Tg yang lebih tinggi dari sistem ko-amorf menunjukkan terjadinya interaksi spesifik yang kuat antara Desloratadine dan Asam Benzoat dalam sistem ko-amorf [46].

Powder X-Ray Diffraction

Powder X-Ray Diffraction (PXRD) juga merupakan salah satu teknik untuk mengukur kristalinitas formulasi ko-amorf selama pemrosesan dan penyimpanan. Derajat relatif kristalisasi (Dc) ditentukan berdasarkan pola difraksi sinar-X yang diperoleh [25]. Nilai Dc dihitung sebagai rasio antara area di bawah puncak difraksi tajam dari sampel yang mengkristal sebagian dan sampel referensi kristal. Indikator yang andal dari sifat amorf material adalah fitur halo dalam pola PXRD, seperti yang ditunjukkan oleh Gambar 2-4 [21].

Spektroskopi Fourier Transform Infra Red

Spektroskopi *Fourier Transform Infra Red* (FT-IR) merupakan salah satu teknik untuk menyelidiki interaksi molekuler dalam formulasi amorf [33]. Instrumen tersebut mendeteksi perubahan dalam keadaan padat seperti ikatan hidrogen atau interaksi π-π yang direfleksikan sebagai

pergeseran puncak gugus fungsi. Spektrum FT-IR dari ko-amorf dibandingkan dengan masing-masing komponen dalam keadaan kristal dan amorf. Secara umum, puncak dalam spektrum ko-amorf lebih luas, intensitasnya lebih rendah dan bergeser dibandingkan dengan komponen spektrum amorf atau kristal, yang menunjukkan adanya modifikasi struktur molekul [36-37]. Pergeseran puncak yang signifikan selama transformasi zat aktif menjadi amorf terjadi antara 1000 dan 1800 cm^{-1} , yang memberikan informasi tentang sistem aromatik (1100–1500 cm^{-1}), asam karboksilat (1700 cm^{-1}) dan amida (1600 cm^{-1}), dan pada 3100–3700 cm^{-1} karena getaran –OH. Perbedaan kecil dalam susunan molekul dan/ atau lingkungan karena interaksi antarmolekul non-spesifik, ikatan-H atau interaksi π - π menggarisbawahi interaksi dan pembentukan heterodimer [24].

Spektrum FT-IR ko-amorf Glimpiride-Irbesartan menunjukkan perluasan dan sedikit perpindahan posisi puncak transmisi. Pergeseran merah pada pita serapan, terutama untuk *stretching vibration*, terkait dengan pembentukan ikatan hidrogen antara donor dan akseptor ikatan hidrogen. Glimpiride adalah molekul dengan tiga donor ikatan hidrogen dan lima gugus fungsi akseptor ikatan hidrogen; gugus fungsi dengan pergeseran yang paling relevan dari bilangan gelombang yang lebih tinggi ke yang lebih rendah adalah ν N-H dan ν C=O. Untuk ν N-H, nilainya bergeser dari 3369 dan 1542 cm^{-1} menjadi 3294 dan 1534 cm^{-1} , dan untuk ν C=O dari 1705 dan 1673 cm^{-1} menjadi 1693 dan 1663 cm^{-1} . Pada Irbesartan, molekul ini memiliki satu donor ikatan hidrogen dan lima akseptor ikatan hidrogen, dan pergeseran bilangan gelombang utama

antara Irbesartan kristal dan amorf diamati dari 1732 ke 1723 cm^{-1} untuk ν C=O dan dari 1409 ke 1398 cm^{-1} untuk pembengkokan NNH. Perpindahan ini menunjukkan partisipasi kelompok fungsional ini dalam ikatan hidrogen antara molekul Irbesartan. Selain itu, Irbesartan amorf dan formulasi ko-amorf memberikan sinyal baru pada 1780 cm^{-1} , yang dapat diberikan pada karbonil yang ada dalam struktur obat; ini mungkin terkait dengan perubahan lingkungan kimia Irbesartan setelah amorfisasinya, yang memicu kehadiran sinyal baru [56].

Spektroskopi Raman

Spektroskopi Raman merupakan salah satu teknik untuk menganalisis informasi struktural senyawa dan interaksi molekuler dalam formulasi amorf dengan memberikan frekuensi getaran molekul. Teknologi Spektroskopi Raman hampir sama dengan Infra Red, perbedaannya yaitu pada Spektroskopi IR bergantung pada perubahan momen dipol, sensitif terhadap ikatan polar (seperti OH, N-H dan C=O), sedangkan Spektroskopi Raman, bergantung pada perubahan polarisasi molekul, sensitif terhadap ikatan non polar (seperti C-C, C-S, dan C=C). Oleh karena itu, dimungkinkan untuk memperoleh informasi struktur komplementer molekul dengan kombinasi spektroskopi IR dan Raman [69].

Solid state Nuclear Magnetic Resonance

Solid state Nuclear Magnetic Resonance (ssNMR) merupakan teknik yang sensitif untuk menyelidiki kelarutan berbagai komponen dan interaksi molekuler dalam formulasi amorf, dengan mencatat pergeseran

Tabel 1. Formulasi sistem ko-amorf

Zat Aktif	Koformer	Metode Preparasi	Cara Stabilisasi Fisik	Karakteristik Stabilisasi	Hasil	Sumber
Naproxen	Arginin	Ball Milling	Pembentukan garam dan interaksi π - π	Stabil selama 332 hari pada suhu kamar dan 40 °C dalam kondisi kering	Peningkatan laju disolusi 11 kali lipat dari bentuk kristalnya	[41]
Valsartan	Histidin, Arginin, Lisin	Ball Milling	Ikatan hidrogen	Stabil selama 3 bulan pada suhu 40 °C dalam kondisi kering	Peningkatan sekitar 1000 kali lipat dalam kelarutan dan disolusi pada campuran terner.	[73]
Indomethacin	Lisin	Vibration Ball Milling	Pembentukan garam	Stabil selama 36 minggu di bawah suhu penyimpanan 25 °C/2%RH dan 40 °C/2%RH	Peningkatan laju disolusi 90 kali lipat dari bentuk kristalnya dan 38,6 kali lipat dari bentuk amorfnya	[40]
Atenolol	Hydrochloro hiazide (HCT)	Cryomilling	Ikatan hidrogen	Stabil selama 30 hari pada suhu 4 °C dan 25 °C	Disolusi HCT meningkat 12,5 kali lipat dibandingkan dengan kristal HCT dan 2,2 kali lipat dari metode physical mixture	[33]
Febuxostat (FEB)	Indomethacin (IMC)	Cryomilling	Ikatan hidrogen	Stabil selama 30 hari pada suhu 25 °C dan 40 °C	Disolusi IMC meningkat 5,4 kali lipat dibandingkan dengan kristal IMC dan disolusi FEB meningkat 1,49 kali lipat	[31]

Zat Aktif	Koformer	Metode Preparasi	Cara Stabilisasi Fisik	Karakteristik Stabilisasi	Hasil	Sumber
Desloratadine	Asam Benzoat	Melt Quenching	Pembentukan ikatan garam ionik	Memiliki stabilitas yang lebih baik dari bentuk Desloratadine amorf ionik	Kelarutan meningkat 27 kali lipat dalam air dan 3 kali lipat dalam 0,1 HCl. Disolusi meningkat 4,5 kali lipat dalam air dan 1,2 kali lipat dalam 0,1 HCl	[46]
Glimepiride	Irbesartan	Melt Quenching	Ikatan hidrogen	Stabil selama > 10 bulan pada suhu kamar	Peningkatan disolusi Irbesartan 12 kali lipat dari bentuk kristalnya	[56]
Valsartan	Nifedipine	Quench Cooling	Ikatan hidrogen	Stabil selama 1 bulan pada kondisi stabilitas yang dipercepat (40±2 °C dan 75±5% RH)	Disolusi in vitro menunjukkan peningkatan hampir 5,66 kali lipat dan 1,61 kali lipat yang diterjemahkan menjadi 3,63 dan 2,19 kali peningkatan in vivo Cmax untuk nifedipine dan valsartan masing-masing	[30]
Atorvastatin	Irbesartan	Quench Cooling	Ikatan hidrogen	Tidak tersedia data stabilitas	Disolusi dari Irbesartan dan Atorvastatin masing-masing adalah 2,67 dan 2,28 kali lebih cepat dari bentuk kristalnya	[32]
Loratadine	Asam Sitrat	Solvent Evaporation	Ikatan hidrogen	Stabil selama 3 bulan di bawah kondisi 25 °C/0%RH dan 25 °C/60%RH	Peningkatan kelarutan 50 kali lipat, disolusi 50 kali lipat dari bentuk kristalnya	[44]
Mirabegron	As. Fumarat Asam L, Piroglutamat As. Sitra	Solvent Evaporation	Interaksi ionik	Tidak tersedia data stabilitas	Kelarutan ko-amorf MBR-FA, MBR-PG, dan MBR-CA ditemukan masing-masing 57 kali lipat, 123 kali lipat, dan 90 kali lipat lebih besar dari MBR kristal	[45]
Lurasidone HCl	L-Cysteine HCl	Solvent Evaporation	Ikatan hidrogen	Stabil selama 180 hari dalam kondisi penyimpanan jangka panjang, 25 °C/ 60% RH	Peningkatan kelarutan 50 kali lipat, dan disolusi 1200 kali lipat dari bentuk kristalnya	[69]
Ibuprofen	Asam Tartarat	Solvent Evaporation	Ikatan hidrogen	Ko-amorf Ibuprofen-As.Tartarat (2:1) stabil selama 180 hari di bawah kondisi 40 °C/75%RH dan stabil selama 30 hari di bawah kondisi 60 °C/0%RH	Kelarutan dan disolusi IBR-TA (2: 1) meningkat 3,5-5,5 kali dan 4,3 kali lipat dari IBR Form A	[47]
Indomethacin	Arginin	Spray Drying	Interaksi ionik	Stabil selama 1 tahun di bawah kondisi 4 °C/0%RH dan 40 °C/0%RH	Peningkatan disolusi pada pH yang berbeda dibandingkan dengan IMC kristal dan campuran fisik, Campuran ko-amorf dengan rasio molar 1:2 memiliki profil pelepasan yang lebih tinggi daripada rasio molar 1: 1	[62]
Indomethacin	Arginin, Histidin, Lisin	Spray Drying	Pembentukan garam	Stabil selama 8 bulan pada suhu kamar	Disolusi ko-amorf bergantung pada jenis dan jumlah pelarut yang digunakan	[39]
Ofloxacin	Tryptophan	Liofilisasi/ Freeze Drying	Ikatan hidrogen dan interaksi π-π	Stabil selama 2 bulan pada suhu 40 °C/ 75% RH	Peningkatan kelarutan lebih dari 10 kali lipat	[64]
Kloramfenikol	Asam amino	Liofilisasi/ Freeze Drying	Tidak ada interaksi molekuler	Stabil selama 1 bulan pada suhu 40 °C/ 75% RH	Peningkatan disolusi dalam semua campuran ko-amorf dibandingkan dengan bentuk kristalnya	[74]
Glimepiride	L-Arginin	Supercritical Antisolvent	Ikatan hidrogen dan pembentukan garam	Tidak tersedia data stabilitas	Peningkatan kelarutan 140 kali lipat dalam media air deionisasi dan 24 kali lipat dalam media buffer phosphate pH 6,8 dari bentuk kristalnya. Peningkatan disolusi 15 kali lipat dari bentuk kristalnya.	[66]
Paracetamol	Ibuprofen	Microwave Technique	Ikatan hidrogen	Stabil selama 2 bulan pada suhu 4 °C dan 40 °C/ 75% RH	Sistem ko-amorf meningkatkan kelarutan Ibuprofen	[67]

puncak dalam sistem ko-amorf, dibandingkan dengan komponen. Transisi dari bentuk kristal ke bentuk amorf dari suatu senyawa dinilai dengan mendeteksi lebar garis dan perubahan bentuk dalam spektrum ssNMR. Pelebaran asimetris dari keseluruhan spektrum terjadi dalam keadaan amorf karena distribusi homogen dari pergeseran kimia isotropik yang menghasilkan distribusi statis dari sudut ikatan atau torsi. Oleh karena itu spektrum ssNMR pada prinsipnya berisi informasi tentang urutan kristal, gangguan amorf, dan interaksi molekuler individual [27,70,71].

Scanning Electron Microscopy

Scanning Electron Microscopy (SEM) digunakan untuk mengkarakterisasi morfologi permukaan dari partikel dengan mudah dan efisien. Dari hasil SEM akan terlihat perbandingan morfologi permukaan zat aktif murni dengan zat aktif dalam bentuk ko-amorfnya [72]. Ketika fase kristal berubah menjadi fase amorf, struktur kristal hancur dan gambar partikel berubah.

Pang, et al., mengkarakterisasi ko-amorf Curcumin-Piperazin dengan hasil sampel kristal Curcumin murni menunjukkan bentuk blok, menunjukkan sifat fase kristal, sedangkan gambar ko-amorf Curcumin-Piperazin menunjukkan partikel berbentuk bola, menunjukkan bahwa kristal Curcumin berubah menjadi keadaan amorf pada campuran Curcumin-Piperazin, sebagaimana yang ditunjukkan oleh Gambar 6 [27].

Kesimpulan

Modifikasi zat aktif menjadi ko-amorf dapat dilakukan untuk memperbaiki sifat-sifat yang dimiliki oleh zat aktif pada obat seperti meningkatkan kelarutan, laju disolusi, stabilitas dan bioavailabilitas obat tersebut sehingga efek terapeutik obat dapat bekerja maksimal, sebagaimana yang ditunjukkan oleh Tabel 1. Koformer sebagai bahan pembentuk ko-amorf memiliki peranan yang sangat penting dalam suatu sistem ko-amorf. Dimana pemilihan koformer dapat melibatkan berbagai sifat yang perlu dipertimbangkan, seperti T_g , potensial ikatan hidrogen, ketercampuran/ miscibility, atau perilaku kristalisasi. Terdapat banyak metode preparasi ko-amorf seperti *ball milling*, *cryomilling*, *melt quenching*/ *quench cooling*, *hot melt extrusion*, *solvent evaporation*, *spray drying*, *freeze drying* sampai teknologi modern seperti *supercritical antisolvent* dan *microwave technique*. Metode preparasi ko-amorf disesuaikan dengan sifat dari zat aktif, koformer yang dipilih, serta ketersediaan teknologi yang memadai. Setelah disintesis, ko-amorf perlu dikarakterisasi yaitu meliputi karakterisasi sifat fisika (DSC), struktur dan interaksi molekuler (PXRD,

spektroskopi FT-IR, Raman dan ssNMR) dan morfologi padatan (SEM).

Referensi

- [1]. Karagianni A, Kachrimanis K, Nikolakakis I. Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: Composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):98. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030098>
- [2]. Tănase IM, Sbârcea L, Ledetși A, Vlase G, Barvinschi P, Văruț RM, et al. Physicochemical characterization and molecular modeling study of host-guest systems of aripiprazole and functionalized cyclodextrins. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2020;1-3. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09549-3>
- [3]. Ahmed S, Corvis Y, Gahoual R, Euan A, Lai-Kuen R, Couillaud BM, et al. Conception of nanosized hybrid liposome/poloxamer particles to thicken the interior core of liposomes and delay hydrophilic drug delivery. *International journal of pharmaceutics*. 2019;567:118488. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118488>
- [4]. Abdulkarim M, Sharma PK, Gumbleton M. Self-emulsifying drug delivery system: Mucus permeation and innovative quantification technologies. *Advanced drug delivery reviews*. 2019;142:62-74. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.04.001>
- [5]. Hou G, Wang Z, Ma H, Ji Y, Linwei YU, Xu J, et al. High-temperature stable plasmonic and cavity resonances in metal nanoparticle-decorated silicon nanopillars for strong broadband absorption in photothermal applications. *Nanoscale*. 2019;11(31):14777-84. <https://doi.org/10.1039/c9nr05019a>
- [6]. Liang Z, Chen H, Wang C, Sun CC. Discovery, Characterization, and Pharmaceutical Applications of Two Loratadine-Oxalic Acid Cocrystals. *Crystals*. 2020 Nov;10(11):996. <https://doi.org/10.3390/cryst10110996>
- [7]. Jo K, Cho JM, Lee H, Kim EK, Kim HC, Kim H, et al. Enhancement of aqueous solubility and dissolution of celecoxib through phosphatidylcholine-based dispersion systems solidified with adsorbent carriers. *Pharmaceutics*. 2019;11(1):1. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11010001>
- [8]. Vasconcelos T, Marques S, das Neves J, Sarmiento B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;100:85-101. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.012>
- [9]. Mehta M, Kothari K, Ragoonanan V, Suryanarayanan R. Effect of water on molecular mobility and physical stability of amorphous pharmaceuticals. *Molecular pharmaceutics*. 2016;13(4):1339-46. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00950>
- [10]. Dengale SJ, Grohganz H, Rades T, Löbmann K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;100:116-25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009>
- [11]. Chavan RB, Thipparaboina R, Kumar D, Shastri NR. Co amorphous systems: A product development perspective. *International journal of pharmaceutics*. 2016;515(1-2):403-15. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.043>
- [12]. Sato T, Taylor LS. Acceleration of the crystal growth rate of low molecular weight organic compounds in supercooled liquids in the presence of polyhydroxybutyrate. *CrystEngComm*. 2017;19(1):80-7. <https://doi.org/10.1039/C6CE02177H>
- [13]. Huang C, Powell CT, Sun Y, Cai T, Yu L. Effect of low-concentration polymers on crystal growth in molecular glasses: a controlling role for polymer segmental mobility relative to host dynamics. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2017;121(8):1963-71. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b11816>
- [14]. Shi Q, Zhang C, Su Y, Zhang J, Zhou D, Cai T. Acceleration of crystal growth of amorphous griseofulvin by low-concentration poly(ethylene oxide): aspects of crystallization kinetics and molecular mobility. *Molecular pharmaceutics*. 2017;14(7):2262-72. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00097>

- [15]. Shi Q, Zhang J, Zhang C, Jiang J, Tao J, Zhou D, et al. Selective acceleration of crystal growth of indomethacin polymorphs by low-concentration poly (ethylene oxide). *Molecular pharmaceutics*. 2017;14(12):4694-704. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00854>
- [16]. Korhonen O, Pajula K, Laitinen R. Rational excipient selection for co-amorphous formulations. *Expert opinion on drug delivery*. 2017;14(4):551-69. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1198770>
- [17]. 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. *Molecular pharmaceutics*. 2011;8(5):1919-28. <https://doi.org/10.1021/mp2002973>
- [18]. Suresh K, Mannava MC, Nangia A. A novel curcumin–artemisinin coamorphous solid: physical properties and pharmacokinetic profile. *Rsc Advances*. 2014;4(102):58357-61. <https://doi.org/10.1039/C4RA11935E>
- [19]. Mizoguchi R, Waraya H, Hirakura Y. Application of co-amorphous technology for improving the physicochemical properties of amorphous formulations. *Molecular pharmaceutics*. 2019;16(5):2142-52. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00105>
- [20]. Fung M, Bērziņš K, Suryanarayanan R. Physical stability and dissolution behavior of ketoconazole–organic acid coamorphous systems. *Molecular pharmaceutics*. 2018;15(5):1862-9. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00035>
- [21]. Newman A, Reutzel-Edens SM, Zografi G. Coamorphous active pharmaceutical ingredient–small molecule mixtures: considerations in the choice of cofomers for enhancing dissolution and oral bioavailability. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2018;107(1):5-17. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.09.024>
- [22]. Wu W, Grohganz H, Rades T, Löbmann K. 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*. 2021;156:105582. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105582>
- [23]. Löbmann K, Strachan C, Grohganz H, Rades T, Korhonen O, Laitinen R. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012;81(1):159-69. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.02.004>
- [24]. Dengale SJ, Ranjan OP, Hussen SS, Krishna BS, Musmade PB, Shenoy GG, et al. 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*. 2014;62:57-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.05.015>
- [25]. Knapik J, Wojnarowska Z, Grzybowska K, Jurkiewicz K, Tajber L, Paluch M. Molecular dynamics and physical stability of coamorphous ezetimib and indapamide mixtures. *Molecular pharmaceutics*. 2015;12(10):3610-9. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00334>
- [26]. Riekens MK, Engelen A, Appeltans B, Rombaut P, Stulzer HK, Van den Mooter G. New perspectives for fixed dose combinations of poorly water-soluble compounds: a case study with ezetimibe and lovastatin. *Pharmaceutical research*. 2016;33(5):1259-75. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1870-z>
- [27]. Pang W, Lv J, Du S, Wang J, Wang J, Zeng Y. Preparation of curcumin–piperazine coamorphous phase and fluorescence spectroscopic and density functional theory simulation studies on the interaction with bovine serum albumin. *Molecular pharmaceutics*. 2017;14(9):3013-24. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00217>
- [28]. 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):2161. <https://doi.org/10.3390/molecules23092161>
- [29]. Kissi EO, Khorami K, Rades T. Determination of Stable Co-Amorphous Drug–Drug Ratios from the Eutectic Behavior of Crystalline Physical Mixtures. *Pharmaceutics*. 2019;11(12):628. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120628>
- [30]. Lodagekar A, Chavan RB, Mannava MC, Yadav B, Chella N, Nangia AK, et al. Co amorphous valsartan nifedipine system: Preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;139:105048. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105048>
- [31]. Moinuddin SM, Shi Q, Tao J, Guo M, Zhang J, Xue Q, et al. Enhanced Physical Stability and Synchronized Release of Febuxostat and Indomethacin in Coamorphous Solids. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(2):1-0. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1578-6>
- [32]. Skotnicki M, Jadach B, Skotnicka A, Milanowski B, Tajber L, Pyda M, et al. Physicochemical Characterization of a Co-Amorphous Atorvastatin–Irbesartan System with a Potential Application in Fixed-Dose Combination Therapy. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):118. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010118>
- [33]. 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. *International journal of pharmaceutics*. 2017;532(1):393-400. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.020>
- [34]. Meng-Lund H, Kasten G, Jensen KT, Poso A, Pantesar T, Rades T, et al. The use of molecular descriptors in the development of co-amorphous formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018;119:31-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.04.014>
- [35]. Tilborg A, Norberg B, Wouters J. Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino acids: a brief structural overview of the state-of-art. *European journal of medicinal chemistry*. 2014;74:411-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.045>
- [36]. Löbmann K, Grohganz H, Laitinen R, Strachan C, Rades T. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs–Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. 2013;85(3):873-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.014>
- [37]. Löbmann K, Laitinen R, Strachan C, Rades T, Grohganz H. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs–Part 2: Molecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2013;85(3):882-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.026>
- [38]. Ojarinta R, Saarinen J, Strachan CJ, Korhonen O, Laitinen R. Preparation and characterization of multi-component tablets containing co-amorphous salts: Combining multimodal non-linear optical imaging with established analytical methods. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2018;132:112-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.09.013>
- [39]. Mishra J, Rades T, Löbmann K, Grohganz H. Influence of solvent composition on the performance of spray-dried co-amorphous formulations. *Pharmaceutics*. 2018;10(2):47. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020047>
- [40]. Kasten G, Nouri K, Grohganz H, Rades T, Löbmann K. Performance comparison between crystalline and co-amorphous salts of indomethacin–lysine. *International journal of pharmaceutics*. 2017;533(1):138-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.063>
- [41]. Jensen KT, Löbmann K, Rades T, Grohganz H. Improving co-amorphous drug formulations by the addition of the highly water soluble amino acid, proline. *Pharmaceutics*. 2014;6(3):416-35. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics6030416>
- [42]. Kasten G, Grohganz H, Rades T, Löbmann K. Development of a screening method for co-amorphous formulations of drugs and amino acids. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;95:28-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.022>
- [43]. Kasten G, Löbmann K, Grohganz H, Rades T. Co-former selection for co-amorphous drug–amino acid formulations. *International journal of pharmaceutics*. 2019;557:366-73. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.036>

- [44]. Wang J, Chang R, Zhao Y, Zhang J, Zhang T, Fu Q, et al. Coamorphous loratadine-citric acid system with enhanced physical stability and bioavailability. *Aaps PharmSciTech*. 2017;18(7):2541-50. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0734-0>
- [45]. An JH, Lim C, Kiyonga AN, Chung IH, Lee IK, Mo K, et al. Co-amorphous screening for the solubility enhancement of poorly water-soluble mirabegron and investigation of their intermolecular interactions and dissolution behaviors. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):149. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030149>
- [46]. Ainurofiq A, Mauludin R, Mudhakir D, Soewandhi SN. A novel desloratadine-benzoic acid co-amorphous solid: Preparation, characterization, and stability evaluation. *Pharmaceutics*. 2018;10(3):85. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030085>
- [47]. Shi X, Fan B, Gu C, Zhou X, Wang C, Ding Z. Ibrutinib and carboxylic acid coamorphous system with increased solubility and dissolution: A potential interaction mechanism. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;59:101875. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101875>
- [48]. Dengale SJ, Hussien SS, Krishna BS, Musmade PB, Shenoy GG, Bhat K. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of Ritonavir with Quercetin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;89:329-38. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.12.025>
- [49]. Fael H, Demirel AL. Tannic acid as a co-former in co-amorphous systems: Enhancing their physical stability, solubility and dissolution behavior. *International journal of pharmaceutics*. 2020;581:119284. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119284>
- [50]. Shi X, Song S, Ding Z, Fan B, Huang W, Xu T. Improving the solubility, dissolution, and bioavailability of Ibrutinib by preparing it in a Coamorphous state with saccharin. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2019;108(9):3020-8. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.04.031>
- [51]. Shayanfar A, Ghavimi H, Hamishekar H, Jouyban A. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*. 2013;16(4):577-87. <https://doi.org/10.18433/J3XS4S>
- [52]. Wu W, Löbmann K, Schnitzkewitz J, Knuhtsen A, Pedersen DS, Grohganz H, et al. Aspartame as a co-former in co-amorphous systems. *International journal of pharmaceutics*. 2018;549(1-2):380-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.063>
- [53]. Descamps M, Willart JF. Perspectives on the amorphisation/milling relationship in pharmaceutical materials. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;100:51-66. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.011>
- [54]. Han J, Wei Y, Lu Y, Wang R, Zhang J, Gao Y, et al. Co-amorphous systems for the delivery of poorly water-soluble drugs: Recent advances and an update. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2020;17(10):1411-35. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1796631>
- [55]. Wickström H, Palo M, Rijckaert K, Kolakovic R, Nyman JO, Määttänen A, et al. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;75:91-100. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.009>
- [56]. Cruz-Angeles J, Videa M, Martínez LM. Highly soluble glimepiride and irbesartan co-amorphous formulation with potential application in combination therapy. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(4):1-2. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1359-2>
- [57]. Shah S, Maddineni S, Lu J, Repka MA. Meltextrusion with poorly soluble drugs. *International journal of pharmaceutics*. 2013;453(1):233-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.001>
- [58]. Qi S, McAuley WJ, Yang Z, Tipduangta P. Physical stabilization of low-molecular-weight amorphous drugs in the solid state: a material science approach. *Therapeutic delivery*. 2014;5(7):817-41. <https://doi.org/10.4155/tde.14.39>
- [59]. Singh A, Van den Mooter G. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. *Advanced drug delivery reviews*. 2016;100:27-50. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.010>
- [60]. Wu JX, Yang M, van den Berg F, Pajander J, Rades T, Rantanen J. Influence of solvent evaporation rate and formulation factors on solid dispersion physical stability. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2011;44(5):610-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.10.008>
- [61]. Beyer A, Radi L, Grohganz H, Löbmann K, Rades T, Leopold CS. Preparation and recrystallization behavior of spray-dried co-amorphous naproxen-indomethacin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;104:72-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.04.019>
- [62]. Ojarinta R, Lermiaux L, Laitinen R. Spray drying of poorly soluble drugs from aqueous arginine solution. *International journal of pharmaceutics*. 2017;532(1):289-98. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.015>
- [63]. Lenz E, Jensen KT, Blaabjerg LI, Knop K, Grohganz H, Löbmann K, et al. Solid-state properties and dissolution behaviour of tablets containing co-amorphous indomethacin-arginine. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;96:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.07.011>
- [64]. Zhu S, Gao H, Babu S, Garad S. Co-amorphous formation of high-dose zwitterionic compounds with amino acids to improve solubility and enable parenteral delivery. *Molecular pharmaceutics*. 2018;15(1):97-107. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00738>
- [65]. Abuzar SM, Hyun SM, Kim JH, Park HJ, Kim MS, Park JS, et al. Enhancing the solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs using supercritical antisolvent (SAS) process. *International journal of pharmaceutics*. 2018;538(1-2):1-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.041>
- [66]. Park H, Seo HJ, Hong SH, Ha ES, Lee S, Kim JS, et al. 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*. 2020;581:119232. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119232>
- [67]. Shinde A.; Jadhav N.; Shinde O.; Patil P. Enhancement solubility and dissolution rate of Paracetamol and Ibuprofen by co-amorphous particles using microwave technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2019;12(11):155-62. <http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i11.34589>
- [68]. Huang Y, Zhang Q, Wang JR, Lin KL, Mei X. Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan. *Pharmaceutical development and technology*. 2017;22(1):69-76. <https://doi.org/10.3109/10837450.2016.1163390>
- [69]. Heng W, Su M, Cheng H, Shen P, Liang S, Zhang L, et al. Incorporation of complexation into a coamorphous system dramatically enhances dissolution and eliminates gelation of amorphous lurasidone hydrochloride. *Molecular pharmaceutics*. 2019;17(1):84-97. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00772>
- [70]. Sterren VB, Aiassa V, Garnerio C, Linck YG, Chattah AK, Monti GA, et al. Preparation of chloramphenicol/amino acid combinations exhibiting enhanced dissolution rates and reduced drug-induced oxidative stress. *AAPS PharmSciTech*. 2017;18(8):2910-8. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0775-4>
- [71]. Paudel A, Meeus J, Van den Mooter G. Structural characterization of amorphous solid dispersions. In: *Amorphous solid dispersions*. New York: Springer; 2014. p. 421-485.
- [72]. Yuan X, Sperger D, Munson EJ. Investigating miscibility and molecular mobility of nifedipine-PVP amorphous solid dispersions using solid-state NMR spectroscopy. *Molecular pharmaceutics*. 2014;11(1):329-37. <https://doi.org/10.1021/mp400498n>
- [73]. Jensen KT, Larsen FH, Cornett C, Löbmann K, Grohganz H, Rades T. Formation mechanism of coamorphous drug-amino acid mixtures. *Molecular pharmaceutics*. 2015;12(7):2484-92. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00295>

- [74]. Setyawan D, Wardhana NK, Sari R. Solubility, dissolution test and antimalarial activity of artesunate nicotinamide co-crystal prepared by solvent evaporation and slurry methods. *Asian J Pharm Clin Res.* 2015;8(2):164-6.



Copyright © 2021 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)