

Article Review: Improving the Permeability of BCS Class II, III, and IV Drugs Using the Co-Amorph Method

Review Artikel: Memperbaiki Permeabilitas Obat BCS Kelas II, III Dan IV Dengan Metode Ko-Amorf

Vicania Raisa Rahman, Arif Budiman

¹⁾Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia.

Author e-mail: vicania17001@mail.unpad.ac.id

ABSTRACT

Drugs in the co-amorphous form are combinations of amorphous drugs with co-formers that have good solubility and stability so that dissolution becomes better and influences the therapeutic effect of drugs better, too the first time a co-amorphous formulation was made to overcome the low solubility of BCS class II. However, the current study found that co-amorphous formulations could improve solubility and the permeability of BCS class III and IV drugs. Co-amorphous production methods include cryo-milling, melting and quench cooling, solvent evaporation, and spray drying. This article review was conducted to gather information about BCS class II, III, and IV drugs made in co-amorphous forms to improve the physicochemical properties of drugs, such as solubility, permeability, and stability. Articles were collected from 20 research journals published over the last ten years. The co-amorphous drug testing of 10 drugs showed higher solubility and permeability than in crystal form..

Keywords: Drug, Co-Amorphous, Co-Former, Solubility, Permeability

ABSTRAK

Obat dalam bentuk ko-amorf adalah kombinasi obat amorf dengan ko-former yang mempunyai kelarutan dan stabilitas yang baik sehingga disolusi menjadi lebih baik dan berpengaruh ke efek terapeutik obat menjadi lebih baik juga. Pertama kali formulasi ko-amorf dibuat untuk mengatasi sifat kelarutan yang rendah pada BCS kelas II. Namun, penelitian saat ini menemukan bahwa formulasi ko-amorf tidak hanya dapat memperbaiki kelarutan saja tetapi juga dapat memperbaiki permeabilitas dari obat BCS kelas III dan IV. Metode pembuatan ko-amorf antara lain adalah *cryomilling*, *melting and quench cooling*, *solvent evaporation*, dan *spray drying*. Review artikel ini dilakukan untuk mengumpulkan informasi tentang obat BCS kelas II, III, dan IV yang dibuat dalam bentuk ko-amorf sehingga sifat fisikokimia obat seperti kelarutan, permeabilitas, dan stabilitas menjadi lebih baik. Artikel dikumpulkan dari 20 jurnal penelitian yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir. Hasil pengujian obat ko-amorf dari 10 obat menunjukkan kelarutan dan permeabilitas yang lebih tinggi daripada dalam bentuk kristal.

Kata kunci: Obat, Ko-Amorf, Ko-Former, Kelarutan, Permeabilitas.

PENDAHULUAN

Dalam formulasi suatu obat, salah satu yang dipertimbangkan adalah sifat fisikokimia senyawa obat seperti kelarutan. Kelarutan obat dapat mempengaruhi laju disolusi obat. Obat yang mempunyai kelarutan kecil akan memperlambat laju disolusi obat sehingga penyerapan obat lambat dan menyebabkan bioavailabilitas yang tidak memadai. Hal ini berpengaruh terhadap efek terapeutik yang dicapai oleh pasien (Aulton dan Taylor, 2018). Karena hal tersebut, peneliti mengatasinya dengan amorfisasi obat yang akan membuat obat memiliki kelarutan yang tinggi (Wiergowska, *et al.*, 2021). Namun, obat dalam bentuk ini memiliki kekurangan yaitu cenderung untuk re-kristalisasi (Chavan, *et al.*, 2016). Karena hal tersebut maka peneliti mengembangkan formulasi baru yaitu ko-amorf. Ko-amorf dibuat dengan cara amorfisasi obat dengan ko-former sehingga stabilitasnya secara fisik meningkat. Ko-former adalah bahan yang mempengaruhi sifat fisikokimia obat seperti stabilitas dan kelarutan yang dapat berbentuk bahan aktif, eksipien, ataupun asam amino. Obat dalam bentuk ko-amorf akan mempunyai kelarutan tinggi, bioavailabilitas tinggi yang berpengaruh ke efek terapeutik obat yang diterima, serta obat menjadi stabil sehingga obat menjadi efektif dan efisien untuk pasien. Peningkatan stabilitas fisik dan disolusi tersebut berkaitan dengan interaksi molekuler yang terjadi antara obat amorf dengan ko-former seperti ikatan hidrogen (Löbmann, *et al.*, 2013; Jensen, *et al.*, 2016; Korhonen, *et al.*, 2016).

Di pasaran, lebih dari 40% bahan aktif farmasi dalam berbagai macam bentuk sediaan mempunyai kelarutan yang buruk dalam air. Selain itu, senyawa baru yang mempunyai potensi secara farmakologis cenderung mempunyai sifat hidrofobik sehingga kelarutannya rendah (Setyawan dan Paramita, 2020). Sehingga obat yang mempunyai sifat ini sering membutuhkan dosis tinggi agar dapat mencapai konsentrasi plasma terapeutik (Jana dan Jana, 2017). Oleh karena itu, banyak ilmuan tertarik melakukan penelitian tentang pengembangan obat ko-amorf yang dapat mengatasi masalah kelarutan obat yang rendah dan ketidakstabilan obat. Saat ini juga telah dipatenkan obat berbentuk ko-amorf yang memiliki keunggulan dalam menstabilkan obat

dan meningkatkan bioavailabilitas obat sehingga efek obat juga tercapai. *Review* artikel ini membahas tentang pengembangan terbaru obat ko-amorf. *Review* artikel diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang pengembangan terbaru obat berbentuk ko-amorf serta memberikan informasi tentang kelebihan dan kekurangannya.

METODE

Penyusunan *review* artikel dilakukan dengan mencari dan mengumpulkan data dari berbagai jurnal penelitian secara online dengan kata kunci "Co-amorphous", "Co-amorphous permeability". Pencarian jurnal secara *online* dilakukan melalui situs *Google Scholar* dan *Google Patents*.

Kriteria inklusi dalam pencarian data untuk *review* artikel ini adalah jurnal yang membahas tentang ko-amorf dan pengembangan obat ko-amorf. Dan kriteria eksklusi adalah jurnal yang membahas ko-amorf yang diterbitkan lebih dari 10 tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada umumnya, terdapat dua bentuk sediaan obat yaitu kristal dan amorf. Sifat kedua bentuk sediaan ini berbanding terbalik. Amorf mempunyai kelarutan yang tinggi dan tidak stabil, sedangkan kristal mempunyai kelarutan rendah dan stabil (Dengale, *et al.*, 2016; Wiergowska, *et al.*, 2021). Untuk memperbaiki sifat kedua bentuk obat ini, maka dibentuklah bentuk sediaan obat ko-amorf. Ko-amorf adalah bentuk sediaan obat berupa obat berbentuk amorf ditambahkan dengan ko-former (Korhonen, *et al.*, 2016; Mizoguchi, *et al.*, 2019). Ko-amorf memiliki kelebihan yaitu mempunyai kelarutan lebih tinggi daripada kristal dan amorf dengan stabilitas yang tinggi (Karagianni, *et al.*, 2018).

Tabel 1 Peningkatan Permeabilitas Obat BCS kelas II, III dan IV

No.	Obat	Kelas BCS	Ko-former	Rasio molar	Metode	Kelebihan Bentuk Ko-amorf	Referensi
1.	Atenolol	III	Urea	1:8	Pemanasan pada 120 °C selama 5 menit dan didinginkan di suhu ruang	Permeabilitas atenolol-urea lebih tinggi daripada atenolol saja	(Hirakawa, <i>et al.</i> , 2019).
2.	Curcumin	IV	Piperine	1:1	<i>Melting and quench cooling</i>	Stabil selama 3 bulan, meningkatkan bioavailabilitas curcumin dengan meningkatkan disolusi dan memfasilitasi permeabilitas membran.	(Wang, <i>et al.</i> , 2019).
3.	Fexofenadine	IV	Naringin	N/A	N/A	Meningkatkan kelarutan, permeabilitas karena kemampuan <i>glass-forming</i> yang baik dan potensi penghambatan <i>P-glycoprotein</i> .	(Uppala, <i>et al.</i> , 2022)
4.	Furosemide	IV	Arginine	1:1	<i>Spray drying</i>	Disolusi dan permeabilitas meningkat	(Ruponen, <i>et al.</i> , 2021).
5.	Glibenclamide	II	Arginine & serine	1:1	<i>Cryomilling</i>	Stabil selama 13 bulan pada penyimpanan 4 °C/0% RH dan pada 40 °C/0% serta disolusi dan permeabilitasnya meningkat dibandingkan dengan obat murni	(Sormunen, <i>et al.</i> , 2019)
6.	Hydrochlorothiazide	IV	L-arginine/ D-arginine/ <i>sodium lauryl sulphate</i>	1:1	<i>Cryomilling</i>	Menginduksi keadaan jenuh hydrochlorothiazide sehingga menghambat rekristalisasi hydrochlorothiazide,	(Ruponen, <i>et al.</i> , 2020).

						dan meningkatkan permeabilitas	
7.	Nifedipine	II	Ketoconazole	1:1	<i>Spray-drying</i>	Stabil secara fisik pada 40°C dan 75% <i>relative humidity</i> dan kelarutan dan permeabilitas obat lebih besar dari obat dalam bentuk kristal	(Hatanaka, <i>et al.</i> , 2021)
8.	Pyrazinamide	III	Naringin	1:1	N/A	Kelarutan, disolusi, dan permeabilitas lebih besar daripada obat pyrazinamide saja. Serta penambahan naringin dapat sebagai hepatoprotektif yang baik untuk mengatasi efek samping hepatotoksitas dari pyrazinamide.	(Prajapati, <i>et al.</i> , 2022)
9.	Talinolol	II	Naringin	1:1	<i>Quench cooling</i>	Meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas daripada bentuk kristal serta peningkatan permeabilitas karena penghambatan <i>P-gp efflux protein</i> oleh naringin	(Teja, <i>et al.</i> , 2015)
10.	Ursolic acid	IV	Piperine	1:1	<i>Solvent evaporation</i>	Meningkatkan kelarutan dan disolusi dan menunjukkan stabilitas fisik yang baik dalam kondisi penyimpanan 90 hari	(Yu, <i>et al.</i> , 2020)

Keterangan: N/A: *not available*

Ko-amorf pada awalnya dibuat untuk meningkatkan kelarutan obat dan kestabilan obat sehingga memperbaiki obat BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II yaitu obat

dengan kelarutan rendah tetapi memiliki permeabilitas tinggi (Laitinen, *et al.*, 2013; Chen, *et al.*, 2021). Namun, beberapa peneliti mengembangkan formula ko-amorf untuk meningkatkan

permeabilitas juga sehingga dapat memperbaiki obat BCS kelas III yaitu obat dengan kelarutan tinggi tetapi memiliki permeabilitas yang rendah dan kelas IV yaitu obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas rendah, serta obat BCS kelas II untuk bioavailabilitas yang lebih baik. Obat yang termasuk BCS kelas II, III dan IV dikembangkan oleh peneliti dengan menggunakan formulasi ko-amorf dalam memperbaiki sifat kelarutan dan permeabilitasnya yang terdapat pada Tabel 1. Obat pada Tabel 1 menggunakan ko-former zat aktif atau ekspien yang dapat meningkatkan disolusi dan juga permeabilitasnya. Berbeda dengan obat BCS kelas III dan IV, obat BCS kelas II mempunyai permeabilitas yang tinggi namun kelarutan yang rendah. Namun, kebanyakan obat BCS kelas II memiliki efek *efflux transporter* yang menjadikan usus sebagai situs disposisi. Adanya *P-gp efflux transporter of MDR1 family* dengan sistem enzim CYP3A4 dapat membatasi penyerapan obat dari lumen usus ke dalam enterosit yang membentuk penghalang permeabilitas. Sehingga solusinya adalah dengan menambahkan koformer yang meningkatkan kelarutan dan permeabilitas sehingga dapat meningkatkan kelarutan yang akan meningkatkan konsentrasi yang bersentuhan dengan enterosit yang akan menjenuhkan transporter P-gp yang meningkatkan permeabilitas dan penyerapan obat yang mengarah pada peningkatan bioavailabilitasnya (Teja, et al., 2015;

Hirakawa, et al., 2019; Sormunen, et al., 2019; Wang, et al., 2019; Ruponen, et al., 2020; Yu, et al., 2020; Hatanaka, et al., 2021; Ruponen, et al., 2021; Prajapati, et al., 2022; Uppala, et al., 2022).

Dengan semakin berkembangnya formulasi ko-amorf dengan memperbaiki sifat kelarutan dan permeabilitas obat yang buruk pada obat BCS kelas II, III, ataupun IV, maka bentuk ko-amorf tersebut mungkin dapat dikembangkan di Indonesia karena dapat sangat menguntungkan untuk pasien dari segi keefektifan dari obat. Adapun obat ko-amorf ada yang telah berstatus paten yang terdapat pada Tabel 2. Status paten ini membuktikan bahwa obat ko-amorf ini terjamin efektif. Semua obat pada Tabel 2 termasuk obat BCS kelas II dengan sedikit atau tidak larut dalam air sehingga dibuatlah dalam bentuk ko-amorf dan dibandingkan dengan bentuk kristal obat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelarutan semua obat tersebut dalam bentuk ko-amorf lebih tinggi dibandingkan dalam bentuk kristal (China Pharmaceutical University, 2013; Hebei Medical University, 2015; Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co Ltd, 2013; Wuhan Yuan Zhu Pharmaceutical Technology Co Ltd, 2014). Dibandingkan dengan obat yang tersedia di Indonesia, semua obat tersebut selain azelnidipine dan baicalein masih dalam bentuk kristal dan belum ada yang berbentuk ko-amorf sehingga mungkin dapat diteliti lebih lanjut untuk dapat dikembangkan di Indonesia.

Tabel 2 Obat Paten dalam Bentuk Ko-amorf dan Bentuk Sediaan yang Tersedia di Indonesia

Bentuk Ko-amorf	Bentuk Sediaan di Indonesia	Efek Farmakologis	Kelebihan bentuk ko-amorf obat	Referensi
Azelnidipine maleic acid	- Tidak ada	Diuretik, perlindungan jantung, dan perlindungan ginjal.	Kelarutan azelnidipine dalam bentuk ko-amorf lebih tinggi daripada dalam bentuk kristal	(Hebei Medical University, 2015; MIMS, 2022).
Baicalein-caffeine	Tidak ada	Antibakteri, antivirus, melindungi hati (liver), diuresis, antikanker, antiseptis, antiinflamasi dan antiinfeksi.	Peningkatan disolusi baicalein	(Wuhan Yuan Zhu Pharmaceutical Technology Co Ltd, 2014; MIMS, 2022).

Carvedilol-saccharine	Tidak ada kombinasi carvedilol dan saccharine. Tersedia sediaan carvedilol berbentuk kristal	Hipertensi dan insufisiensi jantung	Peningkatan kelarutan carvedilol dalam air pada pH yang berbeda	(China Pharmaceutical University, 2013; MIMS, 2022).
Irbesartan repaglinide	- Tidak ada kombinasi irbesartan dan repaglinide. Tersedia sediaan irbesartan atau repaglinide berbentuk kristal	Hipertensi dan diabetes	Peningkatan kelarutan kedua obat	(China Pharmaceutical University, 2013; MIMS, 2022).
Pioglitazone hydrochloride-glimepiride	Kombinasi pioglitazone dan glimepiride berbentuk kristal	Diabetes tipe II	Interaksi antarmolekul yang kuat yang membentuk CAM yang stabil	(Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co Ltd, 2013; MIMS, 2022).
Simvastatin Gliclazide	- Tidak ada kombinasi simvastatin dan gliclazide. Tersedia: sediaan simvastatin atau gliclazide berbentuk kristal	Menurunkan kadar kolesterol dan diabetes	Pembentukan CAM stabil dari simvastatin dan gliclazide	(China Pharmaceutical University, 2013; MIMS, 2022).

Keterangan: CAM: *Co-amorphous system*

SIMPULAN

Obat dalam bentuk ko-amorf dapat memperbaiki sifat fisikokimia obat BCS kelas II, III, dan IV dengan menggunakan ko-former yang berpengaruh terhadap kelarutan dan permeabilitas obat sehingga obat dapat diperbaiki sifatnya. Formulasi tersebut mungkin dapat diaplikasikan atau dikembangkan pada obat di Indonesia sehingga keefektifan obat menjadi lebih baik.

REFERENSI

- Aulton, M.E., dan Kelvin, M.G.T. 2018. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 5th Edition. UK: Elsevier.
- Chavan RB, Thipparaboina R, Kumar D, Shastri NR. 2016. Co amorphous systems: A product development perspective. *Int J Pharm.* 515(1-2):403-415.
- Chen X, Li D, Zhang H, Duan Y, Huang Y. 2021. Co-amorphous systems of sinomenine with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A strategy for solubility improvement, sustained release, and drug combination therapy against rheumatoid arthritis. *Int J Pharm.* 606:120894.
- China Pharmaceutical University. 2013. A simvastatin-gliclazide co-amorphous

- compound. Available from: <https://patents.google.com/patent/CN103360357A/en>
- China Pharmaceutical University. 2013. Carvedilol-asccharin amorphous compound. Available from: <https://patents.google.com/patent/CN-103467363A/en>
- China Pharmaceutical University. 2013. Irbesartan and repaglinide co-amorphous substance. Available from: <https://patents.google.com/patent/CN103497178A/en?q=CN103497178A>.
- Dengale SJ, Grohganz H, Rades T, Löbmann K. 2016. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 100:116-25.
- Hatanaka, Y., Uchiyama, H., Kadota, K., & Tozuka, Y. 2021. Improved solubility and permeability of both nifedipine and ketoconazole based on coamorphous formation with simultaneous dissolution behavior. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 65: 102715.
- Hebei Medical University. 2015. Azelnidipine-maleic acid co-amorphous substance and preparation method. Available from: <https://patents.google.com/patent/CN104693181A/en>
- Hirakawa, Y., Hiroshi Ueda, Tetsuya Miyano, Noriho Kamiya, Masahiro Goto. 2019. New insight into transdermal drug delivery with supersaturated formulation based on co-amorphous system. *International Journal of Pharmaceutics.* 569: 118582.
- Jana, S., dan Subrata, J. 2017. *Particulate Technology for Delivery of Therapeutics.* Singapore: Springer.
- Jensen KT, Larsen FH, Löbmann K, Rades T, Grohganz H. 2016. Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems. *Eur J Pharm Biopharm.* 107:32-9.
- 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.
- Korhonen, Ossi., Pajula, K., Laitinen, R. 2016. Rational excipient selection for co-amorphous formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery.* 14(4):551-569.
- Laitinen R, Löbmann K, Strachan CJ, Grohganz H, Rades T. 2013. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. *Int J Pharm.* 453(1):65-79.
- Löbmann K, Laitinen R, Grohganz H, Strachan C, Rades T, Gordon KC. 2013. A theoretical and spectroscopic study of co-amorphous naproxen and indomethacin. *Int J Pharm.* 453(1):80-7.
- MIMS. 2022. MIMS. Available from: <https://www.mims.com/indonesia>
- Mizoguchi R, Waraya H, Hirakura Y. 2019. Application of co-amorphous technology for improving the physicochemical properties of amorphous formulations. *Mol Pharm.* 16(5):2142-2152.
- Prajapati, B., Indrani Maji, Rahul Kumar, Devendrasingh Tomar, Dharmendra Kumar Khatri, Jitender Madan, Pankaj Kumar Singh. 2022. Strategy to counteract the pyrazinamide induced hepatotoxicity by developing naringin based co-amorphous system with supplementary benefits. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 69: 103181.
- Ruponen M, Kettunen K, Santiago Pires M, Laitinen R. 2021. Co-amorphous formulations of furosemide with arginine and p-glycoprotein inhibitor drugs. *Pharmaceutics.* 13(2):171.
- Ruponen, M., Henna, R., dan Riikka, L. 2020. Dissolution and permeability properties of co-amorphous formulations of hydrochlorothiazide. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 109(7).
- Setyawan, D., dan Diajeng, P. P. 2020. *Strategi Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi.* Surabaya: Airlangga University Press.
- Sormunen H, Ruponen M, Laitinen R. 2019. The effect of co-amorphization of glibenclamide on its dissolution properties and permeability through an MDCKII-MDR1 cell layer. *Int J Pharm.* 570:118653.
- Teja A, Musmade PB, Khade AB, Dengale SJ. 2015. Simultaneous improvement of solubility and permeability by fabricating binary glassy materials of talinolol with naringin: Solid state characterization, in-vivo in-situ evaluation. *Eur J Pharm Sci.* 78:234-44.
- Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co Ltd. 2013. Co-amorphous system and preparation method. Available from: <https://patents.google.com/patent/CN104415042A/en?q=CN104415042A>

- Uppala, S., Sai Krishna Anand Vullendula, Dani Lakshman Yarlagadda, Swapnil Jayant Dengale. 2022. Exploring the utility of co-amorphous materials to concurrently improve the solubility and permeability of fexofenadine. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 72: 103431.
- Wang, R., Jiawei Han, Ai Jiang, Rong Huang, Tingming Fu, Lingchong Wang, Qin Zheng, Wen Li, Junsong Li. 2019. Involvement of metabolism-permeability in enhancing the oral bioavailability of curcumin in excipient-free solid dispersions co-formed with piperine. *International Journal of Pharmaceutics*. 561: 9-18,
- Wiergowska G, Ludowicz D, Wdowiak K, Miklaszewski A, Lewandowska K, Cielecka-Piontek J. 2021. Combinations of freeze-dried amorphous vardenafil hydrochloride with saccharides as a way to enhance dissolution rate and permeability. *Pharmaceutics*. 14(5):453.
- Wuhan Yuan Zhu Pharmaceutical Technology Co Ltd. 2014. Baicalein-caffeine amorphous compound. Available from: <https://patents.-google.com/patent/CN103923049A/en?q=CN103923049A>
- Yu D, Kan Z, Shan F, Zang J, Zhou J. 2020. Triple strategies to improve oral bioavailability by fabricating coamorphous forms of ursolic acid with piperine: enhancing water-solubility, permeability, and inhibiting cytochrome p450 isozymes. *Mol Pharm*. 17(12):4443-4462.