

REVIEW THE EFFECT OF ARGININE COFORMERS IN MAKING CO-AMORPHOUS USING BALL MILLING METHOD

Sinta Alfina*, Aji Najihudin, Nurul Auliasari

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Garut
Jalan Jati No.42 B Tarogong Kaler, Garut, Jawa Barat 44151 Indonesia

*Corresponding author: Sinta Alfina (sintaalfina2@gmail.com)

ARTICLE HISTORY

Received: 22 July 2022

Revised: 29 July 2022

Accepted: 30 July 2022

Abstract

The low solubility of the active substance in water is still a problem that faced in the development of formulations in the pharmaceutical world. Co-amorphism is one way that can be used to increase the solubility of a substance in water. This solubility occurs due to an increase between the water-insoluble active substance and the cofomer. There are several active substances developed in co-amorphous formulations including; indomethacin, naproxen and carbamazepine with the addition of an arginine cofomer using the ball milling method. Arginine is an amino acid that is basic and has good solubility in air. This article review was carried out with a literature study starting from searching for national and international journals based on the keywords "Co-amorphous" "arginine cofomer" and "Ball Milling Method" on the google site, sciencedirect, google Scholar, and other sites that access research journals, publications 2012-2022 accredited or have ISSN and E-ISSN. Based on the results of the review, data showed that arginine was able to increase the stability and solubility of indomethacin by 200 times from its amorphous form, naproxen by 11 times from its crystalline form and slightly increase the solubility of carbamazepine from its amorphous form. So it can be said that arginine is very influential in the manufacture of co-amorphous which is able to increase the solubility, the size of the increase in solubility depends on the reaction that occurs between arginine and the active substance.

Key words: arginine, ball milling, co-amorphous

REVIEW PENGARUH KOFORMER ARGININ DALAM PEMBUATAN KO-AMORF DENGAN METODE *BALL MILLING*

Abstrak

Kelarutan zat aktif yang rendah di dalam air masih menjadi masalah yang banyak dihadapi dalam pengembangan formulasi di dunia farmasi. Ko-amorf merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu zat di dalam air. Peningkatan kelarutan ini terjadi karena campuran antara zat aktif yang tidak larut air dengan koformer. Terdapat beberapa zat aktif yang dikembangkan dalam formulasi ko-amorf diantaranya; indometasin, naproxen dan karbamazepin dengan penambahan koformer arginin menggunakan metode *ball milling*. Arginin merupakan asam amino yang bersifat basa dan mempunyai kelarutan yang baik di dalam air. Review artikel ini dilakukan dengan studi literatur dimulai dari pencarian jurnal nasional maupun

internasional berdasarkan kata kunci “*Co-amorphous*” “koformer *arginine*” dan “*Method Ball Milling*” di situs *google*, *sciencedirect*, *google scholar*, dan situs lainnya yang mengakses jurnal penelitian, terbitan 2012-2022 yang terakreditasi atau memiliki ISSN dan E-ISSN. Berdasarkan hasil *review* diperoleh data bahwa arginin mampu meningkatkan stabilitas dan kelarutan indometasin sebesar 200 kali lipat dari bentuk amorfnya, naproxen sebesar 11 kali lipat dari bentuk kristalnya dan mampu meningkatkan sedikit kelarutan karbamazepin dari bentuk amorfnya. Sehingga dapat disimpulkan bahwa arginin sangat berpengaruh dalam pembuatan ko-amorf yaitu mampu meningkatkan kelarutan, besar atau kecilnya peningkatan kelarutan tergantung dari reaksi yang terjadi antara arginin dengan zat aktif yang digunakan.

Kata kunci: arginin, *ball milling*, ko-amorf.

Pendahuluan

Mayoritas zat aktif yang digunakan dalam pengembangan farmasi mempunyai kelarutan yang rendah di dalam air yaitu sekitar 40% obat yang dipasarkan dan 90% obat yang sedang dikembangkan.¹ Kelarutan obat yang rendah dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan aktivitas farmakologi dari obat tersebut, sehingga harus dilakukan pendekatan untuk memperbaiki kelarutan obat tersebut.² Salah satu pendekatan yang banyak digunakan yaitu transformasi obat dari bentuk kristal ke bentuk amorf, tetapi bentuk amorf ini mempunyai beberapa kekurangan salah satunya yaitu tidak stabil secara termodinamika dan pada waktu tertentu bentuk amorf dapat kembali ke bentuk asalnya yaitu bentuk kristal.³ Untuk menghindari hal tersebut maka dibuatlah strategi formulasi dalam bentuk ko-amorf.

Ko-amorf merupakan campuran antara dua zat padat atau lebih yang terdiri dari zat aktif dan koformer (zat aktif atau excipien yang mempunyai bobot molekul rendah).⁴ Koformer merupakan zat penstabil dalam sistem ko-amorf melalui interaksi antarmolekul, koformer dapat berupa zat aktif ataupun excipien yang mempunyai bobot molekul rendah, nilai suhu transisi *glass* (TG) yang tinggi, stabil dan larut dalam air.⁵ Salah satu koformer yang banyak digunakan yaitu arginin, arginin merupakan asam amino yang mempunyai kecenderungan basa, bersifat polar dengan TG 55°C.⁶ Dalam pembuatan ko-amorf terdapat beberapa metode yang digunakan, salah satu metode yang digunakan yaitu metode *ball milling*. *Ball milling* merupakan metode yang menggunakan frekuensi getaran, waktu *milling* dan suhu sebagai parameter utama yang mempengaruhi keberhasilan dalam pembuatan ko-amorf dengan berbagai zat aktif.⁷

Review artikel ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh koformer arginin terhadap berbagai zat aktif dalam pembuatan ko-amorf dengan menggunakan metode *ball milling*, sehingga diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh koformer arginin terhadap berbagai zat aktif dalam pembuatan ko-amorf menggunakan metode *ball milling*.

Metode

Review artikel ini menggunakan data yang dikumpulkan melalui pencarian online terbitan nasional ataupun internasional, yang didapat dari database elektronik seperti *sciencedirect*, *google scholar*, dan situs lainnya yang mengakses jurnal penelitian. Pencarian dilakukan dengan kata kunci “*co-amorphous*”, “koformer arginin”, “*ball milling*”. Dengan kriteria inklusi jurnal terakreditasi atau memiliki ISSN dan E-ISSN, terbitan tahun 2012-2022, lengkap, termasuk jurnal nasional ataupun internasional, sesuai dengan

tema yang digunakan. Sementara kriteria eksklusi jurnal yang tidak terakreditasi atau tidak memiliki ISSN dan E-ISSN, terbit sebelum tahun 2012, tidak lengkap, tidak termasuk jurnal nasional maupun internasional, tidak sesuai dengan tema yang digunakan.

Hasil

Dari hasil studi literatur beberapa jurnal, diperoleh data mengenai formulasi ko-amorf dan evaluasi sediaan ko-amorf yang menunjukkan pengaruh koformer arginin dalam pembuatan ko-amorf.

Tabel 1. Formulasi Sediaan Ko-amorf.^{6, 8, 9}

No	Zat Aktif	Koformer	Metode	Rasio	Frekuensi	Waktu Penggilingan
1	Indometacin	Arginin	<i>Ball Milling</i>	1:1	30 Hz	90 menit
2	Naproxen	Arginin	<i>Ball Milling</i>	1:1	30 Hz	90 menit
3	Karbamazepin	Arginin	<i>Ball Milling</i>	1:1	30 Hz	90 menit

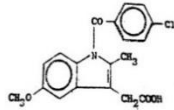
Tabel 2. Evaluasi Sediaan Ko-amorf.⁶⁻⁹

Evaluasi	Indometasin-Arginin	Naproxen-Arginin	Karbamazepin-Arginin
Penentuan Amorfisasi	Refleksi kristal kecil	Refleksi kristal kecil	Refleksi kristal besar
Analisis Termal	Tg: 64,1 °C	Tg: 72,1°C	-
Stabilitas Penyimpanan	Stabil selama 6 bulan penyimpanan pada suhu 40°C dalam kondisi kering	Stabil selama 11 bulan pada suhu 40°C dalam kondisi kering	Stabil selama 6 bulan pada suhu 40°C dalam kondisi kering
Interaksi Molekul	Ionik kuat	Pembentukan garam, interaksi π	Tidak terjadi interaksi dalam susunan molekulnya
Pengujian Pembubaran Intrinsik	Terjadi peningkatan kelarutan 200 kali lipat dari Indometasin dalam bentuk amorfnya	Terjadi peningkatan 11 kali lipat dibandingkan naproxen dalam bentuk kristalnya	Terjadi peningkatan dibandingkan karbamazepin dalam bentuk amorfnya sedikit

Pembahasan

Formulasi ko-amorf terdiri dari dua komponen yaitu zat aktif dan koformer. Zat aktif yang digunakan dalam review artikel ini yaitu Indometasin, naproxen dan karbamazepin.

1. Indometasin



asam 1-(4-klorbenzoi)-5-metoksi-2-metilindol-2-il asetat

Gambar 1. Struktur Indometasin¹⁰

Indometasin merupakan serbuk hablur, kuning pucat hingga kuning kecoklatan, tidak berbau, hampir tidak mempunyai rasa. Kelarutan indometasin praktis tidak larut dalam air, larut dalam 50 bagian etanol, 30 bagian kloroform P, dan dalam 45 bagian eter, berkhasiat sebagai analgetikum, antiradang, 10 termasuk kedalam kelompok non steroid (NSID) yang bekerja menghambat sintesis prostaglandin. Indometasin bersifat asam akibat ionisasi gugus asam karboksilat. Atom nitrogen pada indometasin berfungsi sebagai amida dan bersifat netral.¹¹

2. Naproxen

Naproxen atau asam propanoat dengan rumus molekul $C_{12}H_{12}O_3$ merupakan serbuk kristal berwarna putih atau hampir putih, praktis tidak larut dalam air, larut dalam 25 bagian etanol 96%, 20 bagian metanol, 40 bagian eter dan 15 bagian kloroform.¹² Naproxen termasuk kedalam obat antiinflamasi yang disetujui dan berperan dalam penghambat COX dan nukleoprotein virus influenza.¹³ Naproxen biasanya digunakan untuk mengontrol nyeri dari berbagai sumber, yaitu nyeri pasca trauma, nyeri pasca operasi, sakit kepala, sakit gigi, pencegahan atau pengobatan migren, nyeri tulang belakang dan rematik ekstra-artikular.¹⁴

3. Karbamazepin



5H-dibenz (b,f)-azepina-5-karboksamida

Gambar 2. Struktur Karbamazepin¹⁰

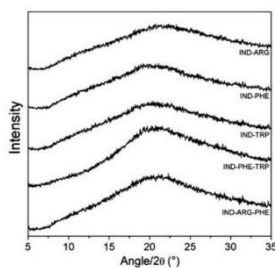
Karbamazepin merupakan serbuk hablur, putih atau putih kekuningan, tidak berbau, tidak berasa atau sedikit pahit. Kelarutannya sangat sukar larut dalam air dan dalam eter P, larut dalam 10 bagian etanol (95%) P dan dalam 10 bagian kloroform P, berkhasiat sebagai neuralgia trigeminal.¹⁰ Karbamazepin termasuk ke dalam golongan *Biopharmaceutucal Classification System* (BCS) kelas II yang artinya memiliki

permeabilitas tinggi dan kelautyang rendah, hal ini menyebabkan proses absorpsi karbamazepin terbatas pada laju disolusi.¹⁵

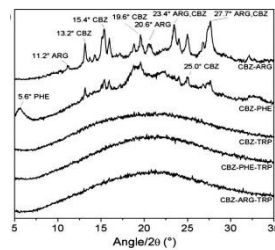
Sedangkan koformer yang digunakannya yaitu arginin. Arginin merupakan asam amino esensial, bersifat basa, struktur kimianya termasuk asam amion alifatik dan merupakan asam amino polar bermuatan yang memiliki TG 55°C, berat molekul 174,29 g/mol.¹⁶

Dari hasil studi literatur beberapa jurnal, diperoleh data mengenai formulasi ko-amorf dan evaluasi sediaan ko-amorf yang menunjukkan pengaruh koformer arginin dalam pembuatan ko-amorf. Berdasarkan **Tabel 1**. Mengenai formulasi ko-amorf, sampel digiling menggunakan *Mixer Mill* MM 400, zat aktif (Indometasin, karmabazepin) dan koformer arginin masing-masing 500 mg, sedangkan untuk zat aktif naproxen dan koformer arginin masing-masing 1 gram yang sesuai pada rasio molar 1:1 dimasukan kedalam toples penggilingan yang berukuran 25 ml dengan bola baja tahan karet diameter 12 mm, digiling menggunakan frekuensi 30 Hz selama 90 menit pada suhu 6°C. Setelah didapat campuran ko-amorf kemudian dilakukan evaluasi pada sediaan ko-amorf.

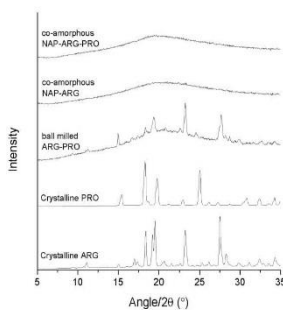
Berdasarkan **Tabel 2**. mengenai evaluasi sediaan ko-amorf, pada uji amorfisasi sediaan menggunakan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) didapat hasil pada sampel indometasin-arginin dan naproxen-arginin menghasilkan refleksi kristal yang kecil, sedangkan pada zat aktif karbamazepin-arginin menghasilkan refleksi kristal yang lebih besar.^{6,8,9}



Gambar 3. Uji Amorfisasi Indometasin-arginin.⁶



Gambar 4. Uji Amorfisasi Karbamazepin-arginin.⁹



Gambar 5. Uji Amorfisasi Naproxen-arginin.⁸

Refleksi kristal ini akan berpengaruh terhadap kemampuan suatu zat dalam membentuk sediaan amorf, semakin kecil refleksi kristal yang dihasilkan maka semakin baik juga amorf yang dihasilkan. Perbedaan hasil refleksi kristal ini dapat dipengaruhi oleh perbedaan frekuensi dan waktu penggilingan yang digunakan. Selain uji amorfisasi, dilakukan juga uji analisis termal.⁶

Analisis termal bertujuan untuk mengetahui nilai transisi *glass* (TG) dilakukan pengujian dengan menggunakan *Differential Scanning Calorimetry* (DCS), pada sediaan ko-amorf indometasin-arginin didapat nilai TG 64,1⁰C, pada sediaan ko-amorf naproxen-arginin nilai TG 72,1⁰C dan pada sediaan ko-amorf karbamazepin-arginin tidak dilakukan uji analisis termal.^{6,8,9} Nilai TG sangat erat kaitannya dengan stabilitas dari sediaan ko-amorf, hal ini terbukti pada pengujian stabilitas fisik.⁶

Pada pengujian stabilitas fisik campuran ko-amorf disimpan pada desikator dalam kondisi kering pada suhu 40⁰C, kemudian dianalisis berulang kali menggunakan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD) untuk mengetahui terjadi rekristalisasi zat aktif dengan koformer. Pada sediaan ko-amorf naproxen-arginin mempunyai stabilitas yang lebih lama yaitu stabil selama 11 bulan penyimpanan pada suhu kamar, sedangkan pada sediaan ko-amorf indometasin-arginin dan karbamazepin-arginin stabil selama 6 bulan penyimpanan pada 0c kamar.^{6,8,9} Selain dilakukan pengujian stabilitas fisik, dalam sediaan ko-amorf juga dilakukan uji interaksi antar molekul menggunakan FTIR.

Pada pengujian interaksi antar molekul menggunakan FTIR dalam sediaan ko-amorf indometasin-arginin terjadi interaksi ionik yang kuat, hal ini disebabkan karena terbentuknya penggaraman selama penggilingan dan hilangnya getaran puncak asam karboksilat. Sehingga pada saat dilakukan uji pembubaran intrinsik menggunakan HPLC ko-amorf indometasin-arginin mengalami peningkatan kelarutan sebesar 200 kali lipat dibandingkan bentuk amorfnya.⁶

Sediaan ko-amorf naproxen-arginin terjadi pembentukan garam yang disebabkan karena rekasi antara arginin yang merupakan asam amino bersifat basa dengan naproxen yang bersifat asam.⁸ Pembentukan garam merupakan cara yang dikenal untuk meningkatkan kelarutan suatu zat, tetapi tidak semua zat mempunyai gugus fungsi yang sesuai untuk membentuk garam. Dalam formulasi ko-amorf tujuannya bukan untuk pembentukan garam tetapi dalam formulasi ko-amorf menggabungkan keuntungan dari kedua zat secara bersamaan (zat yang mempunyai kelarutan rendah didalam air dengan zat yang larut didalam air).⁶ Selain itu, dalam formulasi ko-amorf naproxen-arginin juga terjadi interaksi π . Interaksi π ini terjadi karena kelompok guanidinium di arginin berinteraksi dengan cincin aromatik di naproxen.⁸

Pada sediaan ko-amorf karbamazepin-arginin tidak mengalami perubahan susunan molekul. Hal ini akan berpengaruh terhadap peningkatan kelarutan dari sediaan ko-amorf. Setelah dilakukan uji pembubaran intrinsik ko-amorf karbamazepin-arginin mengalami sedikit peningkatan kelarutan dibandingkan karbamazepin dalam bentuk amorfnya.^{6,9}

Kesimpulan

Penambahan arginin dalam pembuatan ko-amorf sangat berpengaruh karena mampu meningkatkan stabilitas dan kelarutan suatu zat, indometasin mengalami peningkatan kelarutan sebesar 200 kali lipat dari bentuk amorfnya, naproxen mengalami peningkatan kelarutan sebesar 11 kali dari bentuk kristalnya dan pada karbamazepin mengalami sedikit peningkatan dari bentuk amorfnya. Besar atau kecilnya peningkatan kelarutan tergantung dari reaksi yang terjadi antara arginin dengan zat aktif yang digunakan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam proses penyelesaian artikel review ini dan tim Junal Ilmiah Farmako Bahari Universitas Garut yang telah menelaah artikel review ini.

Daftar Pustaka

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).
2. Ojarinta R, Heikkinen AT, Sievänen E, Laitinen R. Dissolution behavior of co-amorphous amino acid-indomethacin mixtures: The ability of amino acids to stabilize the supersaturated state of indomethacin. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2017;112:85–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.023>
3. Liu J, Grohganz H, Löbmann K, Rades T, Hempel NJ. Co-amorphous drug formulations in numbers: Recent advances in co-amorphous drug formulations with focus on co-formability, molar ratio, preparation methods, physical stability, in vitro and in vivo performance, and new formulation strategies. *Pharmaceutics*. 2021;13(3).
4. 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. *Mol Pharm*. 2017;14(9):3013–24.
5. 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. *J Pharm Sci*. 2018;107(1):5–17.
6. 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. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;85(3 PART B):873–81.
7. Dewi FA, Sopyan I, Rusdiana T. Pemilihan jenis koformer dan metode preparasi dalam sistem penghantaran sediaan Ko-Amorf. *J Sains Farm Klin*. 2021;8(3):242.
8. 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.
9. 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. *Eur J Pharm Biopharm*. 2013;85(3 PART B):882–8.
10. Depkes R. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1979. XXXI.
11. El-Dairi M, House RJ. Optic nerve hypoplasia. *Handbook of pediatric retinal OCT and the eye-brain connection*. 2019. p. 285–7.
12. Depkes RI. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 1995.
13. Terrier O, Dilly S, Pizzorno A, Chalupska D, Humpolickova J, Bouřa E, et al. Antiviral properties of the nsaid drug naproxen targeting the nucleoprotein of sars-cov-2 coronavirus. *Molecules*. 2021;26(9):1–18.
14. Stoev SN, Gueorguiev SR, Madzharov VG, Lebanova HV. Naproxen in pain and inflammation – a review. *Int J Pharm Phytopharm Res*. 2021;11(1):142–8.
15. Permatasari, Juwita, Yosmar I. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* Vol. 8 No. 2 Agustus 2021 162. *J Farm Dan Ilmu Kefarmasian Indones*. 2021;8(2):162–7.
16. Rahayu M, Pramonowibowo, Yulianto T. The profile of amino acids that are distributed into the water column at mackerel (*rastrelliger kanagurta*) as bait (laboratory scale). *J Fish Resour Util Manag Technol*. 2014;3(3):238–47.