

REVIEW: FORMULASI CO-AMORF UNTUK MENINGKATKAN KELARUTAN OBAT BCS KELAS II

Sabnabila Khoerun Nisa, Taofik Rusdiana

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor, Sumedang 45363, Indonesia
sabnabilasm@gmail.com

ABSTRAK

Sifat kelarutan pada API (*Active Pharmaceutical Ingredients*) menjadi masalah penting dalam perkembangan dan formulasi obat. Banyak cara dilakukan untuk memperbaiki kelarutan. Salah satu metode yang dapat dilakukan dengan perubahan bentuk obat dari Kristal menjadi amorf, akan tetapi bentuk tersebut memiliki sifat yang metastabil. Sekarang ini, metode *co-amorf* yang dikenalkan oleh Chieng, et.al. pada tahun 2009, menjadi metode baru untuk mengatasi kelarutan. Sistem *co-amorf* dikarakterisasi oleh penggunaan komponen berat molekul rendah yang dicampur menjadi fase tunggal *co-amorf* yang homogen. Metode ini sedang banyak dilakukan penelitian dan diharapkan memberikan hasil yang menjanjikan untuk mengatasi masalah kelarutan dan bioavailabilitas.

Kata Kunci: Sistem formulasi *co-amorf*, amorf

ABSTRACT

Solubility of APIs (Active Pharmaceutical Ingredients) becomes an important issue in the development and formulation drugs. Many ways used to improve solubility. One method that can be use with the change of drug form of a crystal becomes amorphous, but the form has metastable properties. Today, the co-amorphous method introduced by Chieng, et.al. in 2009, became a new method to overcome solubility. The co-amorphous system is characterized by the use of low molecular weight components mixed into a homogenous single-phase homogeneous co-amorphous phase. This method being done a lot of research and is expected to provide promising results to solve the problem of solubility.

Keywords: *Co-amorphous formulation system, co-amorphous, amorphous*

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Bahan aktif farmasi (API) yang memiliki kelarutan dalam air buruk merupakan salah satu masalah paling mendesak dalam penelitian dan pengembangan farmasi. Terdapat hingga 90% kandidat API baru yang sedang dikembangkan tidak dapat larut dalam air (Kalepu & Nekkanti, 2015). Obat-obatan yang memiliki bioavailabilitas rendah (Fitriani, et al., 2016) akan memiliki efek

terapeutik yang tidak memuaskan (Lobmann, 2013).

Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetika, obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi termasuk kategori kelas II. Proses absorpsi obat dalam saluran cerna akan dibatasi oleh tahap disolusi. Peningkatan laju disolusi obat kelas ini akan meningkatkan ketersediaan hayati dalam plasma (Adeli & Mortazavi, 2014; Adeli, 2014).

Hal yang dapat dilakukan untuk meningkatkan laju disolusi dan kelarutan adalah perubahan bentuk kristal obat menjadi bentuk amorf masing-masing (Aaltonen & Rades, 2009). Tetapi, hanya terdapat sedikit produk yang berada dipasaran, karena stabilitas fisik obat yang tidak memadai akibat kristalisasi (Vaka, et al., 2014; Brown, et al., 2014). Dalam penggunaan amorf secara optimal, perlu mengatasi keterbatasan fisikokimia termasuk stabilitas fisik yang buruk terkait dengan bentuk amorf (Pharmaceutical Solid State Research Cluster, 2013).

Sekarang ini, terdapat formulasi obat *co-amorf* yang terdiri dari dua molekul obat kecil. Formulasi ini diperkenalkan sebagai alternatif untuk mengatasi kelarutan terbatas dan untuk menstabilkan keadaan amorf, serta diantisipasi untuk terapi kombinasi (Lobmann, 2013).

Sistem *co-amorf* dikarakterisasi oleh penggunaan komponen berat molekul rendah yang dicampur menjadi fase tunggal *co-amorf* yang homogen, baik molekul aktif molekul dengan eksipien (yaitu bukan polimer, siklodekstrin atau silika mesopori) atau dua obat aktif senyawa (Dengale, et al., 2016).

Penggunaan *co-amorf* berat molekul rendah sangat menarik, karena jumlah stabilizer amorf dapat secara signifikan berkurang dibandingkan dengan teknik stabilisasi amorf lainnya (Dengale, et al., 2015; Lobmann, et al., 2014).

Review artikel ini bertujuan untuk memberikan gambaran tentang formulai sistem *co-amorf* cara seleksi eksipien yang akan digunakan, serta cara stabilitasnya yang perlu dilakukan.

POKOK BAHASAN

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ulasan artikel ini adalah metode studi literatur. Sumber primer yang digunakan berupa jurnal penelitian yang telah dipublikasi secara *online* di *website* jurnal nasional dan internasional dengan kata kunci *co-amorphous*, *co-amorphous formulations*, *co-amorphous stabilizers*, *co-amorphous drug formulations*. Kriteria inklusi dari jurnal yang diterima adalah berisi informasi mengenai formulasi *co-amorf*. Sementara kriteria eksklusi adalah jurnal yang tahun terbitnya di bawah tahun 2009.

Hasil

Tabel 1. Formulasi sistem *co-amorf*

Sistem <i>co-amorf</i>	Metode preparasi	Cara Stabilisasi fisik	Karakteristik stabilisasi	Perbaikan disolusi	Sumber
Naproxen/Cimetidine	Co-milling pada suhu 4°C selama 60 menit	Interaksi μ - μ	1:1 stabil untuk 33 hari pada suhu 4°C, 25°C, dan 40°C (kondisi kering)	4 kali lipat peningkatan disolusi intrinsic naproxen dan dua kali lipat peningkatan kecepatan disolusi simetidin	(Alleso, et al., 2009)
Naproxen/Indometacin	<i>Quench-cooling</i>	Ikatan Hidrogen	1:1 campuran tunggal amorf untuk 21 hari pada 4°C dan 25°C (kondisi kering)	7 kali lipat peningkatan disolusi intrinsic indomethacin dibandingkan dengan bentuk kristalnya.	(Lobmann, et al., 2013; Lobmann, et al., 2011)
Naproxen-Arginin	Ball-milling pada suhu 6°C	Salt formation dan μ - μ interaction	Stabil selama 332 hari pada suhu ruangan dan 40°C dalam kondisi kering.	11 kali lipat peningkatan kecepatan disolusi intrinsic daripada Kristal naproxen	(Jensen, et al., 2014)
Indometacin/Arginin	Ball-milling pada suhu 6°C atau spray-drying dari campuran aceton-air	Salt formation and Tg increase	Stabil secara fisika tidak kurang dari 6 bulan pada suhu ruang dan 40°C dalam kondisi kering.	200 kali lipat peningkatan kecepatan disolusi intrinsic daripada Kristal dan amorf indomethacin.	(Lobmann, et al., 2013)
Indometacin/tryptophan	Ball-milling pada suhu 4°C	Hydrogen bonding, μ - μ interaction, and Tg increase	Stabil secara fisika tidak kurang dari 6 bulan pada suhu ruang dan 40°C dalam kondisi kering karena peningkatan T _g dan μ - μ interaction.	1,5 kali lipat peningkatan kecepatan disolusi intrinsic daripada bentuk amorf indomethacin.	(Lobmann, et al., 2013)
Indomethacin/Phenylalanin/Tryptophan	Ball-milling pada suhu 6°C	Hydrogen bonding and μ - μ interaction	Stabil secara fisika tidak kurang dari 6 bulan pada suhu ruang dan 40°C dalam kondisi kering.	2 kali lipat peningkatan kecepatan disolusi intrinsic daripada bentuk amorf indomethacin.	(Lobmann, et al., 2013; Lobmann, et al., 2013)

Sistem <i>co-amorf</i>	Metode preparasi	Cara Stabilisasi fisik	Karakteristik stabilisasi	Perbaikan disolusi	Sumber
Indomethacin/Arginine/Tryptophan	Ball-milling pada suhu 6°C	Hydrogen bonding and salt formation	Stabil secara fisika tidak kurang dari 6 bulan pada suhu ruang dan 40°C dalam kondisi kering.	2-6 kali lipat peningkatan kecepatan disolusi intrinsic daripada bentuk amorf indometacin.	(Lobmann, et al., 2013; Lobmann, et al., 2013)
Indomethacin/Arginine/Phenylalanine	Ball-milling pada suhu 6°C	Salt formation	Stabil secara fisika tidak kurang dari 6 bulan pada suhu ruang dan 40°C dalam kondisi kering.	200 kali lipat peningkatan kecepatan disolusi intrinsic daripada bentuk Kristal dan amorf indometacin.	(Lobmann, et al., 2013; Lobmann, et al., 2013)
Carbamazepine/Phenylalanine/Tryptophan; Carbamazepine/Arginine/Tryptophan	Ball-milling pada suhu 6°C	Hydrogen bonding and μ - μ interaction	Stabil secara fisika tidak kurang dari 6 bulan pada suhu ruang dan 40°C dalam kondisi kering.	Peningkatan kecepatan laju disolusi intrinsic daripada Kristal carbamazepine	(Lobmann, et al., 2013; Lobmann, et al., 2013)
Simvastatin/Glipizide	Ball milling (BM) and cryo-milling (CM)	Intimate mixing	Stabilitas penyimpanan meningkat sebanding dengan T_g . Campuran paling stabil (1:1 dan 1:2 CM campuran) stabil selama 2 minggu dalam semua kondisi penyimpanan.	Kecepatan disolusi glipizide meningkat sejak membentuk <i>co-amorf</i> dengan simvastatin-glipizide dan termasuk ke dalam campuran fisik amorf, dimana kecepatan disolusi dari simvastatin tidak berdampak.	(Lobmann, et al., 2012)
Lurasidone Hydrochloride/Saccharin	Solvent (methanol) evaporation	Hydrogen bonding	Muatan hydrogen antar komponen	Lebih dari 5 kali lipat peningkatan kecepatan disolusi intrinsic lurasidone daripada obat bentuk kristal	(Qian, et al., 2015)
Ritonavir/Indomethacin	Solvent (methanol) evaporation	Intimate mixing	2-3 kali lipat peningkatan kelarutan dan sensitifitas indomethacin dan ritonavir	Stabil tidak kurang dari 90 hari (pada suhu 4°C, 25°C, 40°C, kondisi kering)	(Dengale, et al., 2014)

Pembahasan

Penanganan masalah kelarutan, sering diantisipasi dengan dispersi padat untuk menstabilkan amorf (Williams, et al., 2013) dengan dispersi polimer pembawa, seperti polivinilpirolidon, untuk membentuk larutan kaca (Gohganz, et al., 2014). Tetapi dibutuhkan polimer yang cukup banyak untuk pencampuran terutama obat dalam dosis tinggi (Newman, et al., 2012). Selain itu, polimer yang digunakan sering higroskopis, yang menyebabkan masalah dalam stabilitas (Srinarong, et al., 2011). Untuk membedakan larutan kaca yang hanya terdiri dari molekul kecil dari molekul stabilisasi atau matriks silika mesopori, Chieng et al. menciptakan istilah 'co-amorphous' di 2009 (Chieng, et al., 2009). Terdapat 2 jenis prinsip *co-amorf*, yaitu kombinasi obat-obat dan campuran obat-eksipien. Pada tipe pertama, dua obat yang relevan secara farmakologis yang ditujukan untuk *multidrugs* terapi digabungkan, kedua obat saling menstabilkan dalam bentuk amorf. Dengan demikian, kedua obat bertindak sebagai komponen aktif dan menstabilkan eksipien pada waktu yang sama. Sebagai hasil dari sistem amorf stabil, kedua obat terlarut dan mencapai tingkat disolusi yang lebih tinggi. Pada tipe kedua, eksipien berbobot molekul rendah seperti asam amino digunakan untuk menyiapkan stabil dan melarutkan obat *co-amorf* campuran eksipien (Dengale, et al., 2015).

Pada sistem *co-amorf* sering diciptakan campuran molar 1:1, sistem yang paling stabil dari semua rasio molar. Hal ini dikaitkan dengan interaksi intermolekular 1:1, seperti ikatan hidrogen antara komponen. Selain itu, kombinasi tersebut stabil ketika mengalami kondisi penyimpanan yang berbeda, terlepas dari fakta bahwa campuran ini tidak memiliki nilai T_g tertinggi. Pembentukan heterodimer melalui ikatan hydrogen telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian formulasi *co-amorf*, seperti naproxen-cimetidine, aprofen-indomethacin dan sistem cimetidine-piroxicam (Alleso, et al., 2009).

Semua teknik preparasi termasuk cara yang cepat, mudah, dan ideal untuk keperluan skrining karena hanya ukuran sampel kecil yang diperlukan. Sistem pembuatan *co-amorf* dapat menggunakan metode persiapan yang berbeda, yaitu *quench-cooling* (Hopppu, et al., 2009), aktivasi mekanis (*Co-milling* dan *Ball milling*), *Solvent evaporation* (Lim, et al., 2016; Masuda, et al., 2012), dan *Spray-drying* (Jensen, et al., 2016; Paluch, et al., 2013).

Metode yang digunakan sesuai dengan pemilihan kombinasi komponen. *Quench-cooling* hanya untuk senyawa yang tidak terdegradasi pada saat meleleh. Metode ini juga memungkinkan untuk menilai parameter fisikokimia kritis seperti

Tg, miscibility dan rekristalisasi dengan cepat menggunakan *Differential Scanning Calorimeter* (DSC) (Wickstrom, et al., 2015).

Jika kelarutan terbatas (kelarutan buruk dalam air dan pelarut organik) dapat memilih metode *solvent evaporation* atau *spray-drying* (Dengale, et al., 2016).

Metode ball milling tidak efisien untuk gangguan kisi kristal, sehingga mungkin menghasilkan amorphisasi tidak sempurna. Karena itu, secara fisikokimia sifat obat dan eksipien biasanya menentukan teknik preparatif (Wickstrom, et al., 2015).

Mekanisme stabilisasi ditentukan oleh interaksi antarmolekul antara obat dan gugus fungsional dari polimer (Janssens & Van den Mooter, 2009). Stabilitas fisik dikaitkan dengan kompleksitas rekristalisasi yang akan melibatkan pemutusan ikatan antarmolekul dalam heterodimer dan pembentukan selanjutnya dari homodimer individu (Dengale, et al., 2016).

Sistematika pemilihan eksipien untuk formulasi amorf diperlukan parameter kelarutan (perhitungan dan pengujian). kesesuaian parameter kelarutan untuk memprediksi kelarutan obat dalam molekul kecil, parameter interaksi Flory-Huggins, dan kesesuaian parameter interaksi Flory-Huggins untuk memprediksi perilaku fase biner campuran obat-obat.

Parameter kelarutan dihitung dengan nilai parameter Hildebrand dan Hansen. Parameter Hildebrand mendefinisikan parameter kelarutan dalam hal total energi kohesif (E_{coh}) (Just, et al., 2013).

Parameter kelarutan Hansen dihitung berdasarkan pendekatan yang dimodifikasi untuk menentukan parameter kelarutan total untuk senyawa polar dengan parameter kelarutan parsial. Senyawa dan senyawa polar dengan ikatan hidrogen dapat menampilkan tiga intermolecular yang berbeda gaya: dispersi (δd), gaya kutub (δp), dan ikatan hidrogen (δhb) (Thakral & Thakral, 2013).

Kesesuaian parameter kelarutan untuk memprediksi, memperkirakan dan mengevaluasi kelarutan memodelkan obat-obatan (misalnya, ibuprofen dan ibuprofen lysinate) di berbagai operator. Pendekatan Hansen yang diperluas (EHA) dan kromatografi gas terbalik (IGC) digunakan untuk mengevaluasi parameter kelarutan untuk ibuprofen lysinate (dan juga untuk ibuprofen) (Kitak, et al., 2015).

Kesesuaian parameter interaksi Flory-Huggins untuk memprediksi perilaku fase biner campuran obat-obat seperti pada simvastatin dan glipizide (Lobmann, et al., 2012).

Suatu kelompok eksipien khusus, yaitu asam amino, telah digunakan berdasarkan pada hipotesis bahwa penggunaan asam amino dalam obat

reseptor akan membentuk sistem *co-amorf* stabil dalam keadaan padat (Laitinen, et al., 2014).

Namun, diamati bahwa keberadaan reseptor asam amino bukanlah prasyarat yang kuat untuk pembentukan campuran *co-amorf* dan / atau interaksi asam amino inter interaksi asam amino (Laitinen, et al., 2014). Terdapat perbedaan mendasar antara kondisi dan interaksi *in vivo*. Interaksi hidrofobik dalam ikatan *vivo* dan obat-reseptor hanya melibatkan rantai samping asam amino. Sedangkan rantai samping dan kelompok kepala mampu berinteraksi dengan obat dalam keadaan padat dalam campuran *co-amorf* (Lobmann, et al., 2013). Hal ini menunjukkan bahwa triptofan dapat bertindak sebagai “pembentuk dan penstabil umum” dan beberapa asam amino dapat membentuk garam dengan obat yang sesuai (Jensen, et al., 2014).

Tryptophan dapat membentuk aromatik π - π -interaksi dengan carbamazepine, indomethacin dan furosemide, tetapi tidak dengan obat lain (naproxen) dalam campuran *co-amorf* (Lobmann, et al., 2013). Arginine terbentuk garam amorf dengan asam lemah, seperti NSAID, dan karenanya telah digunakan sebagai *co-amorf* untuk indometasin dan naproksen. Selain itu, arginin juga membentuk stabilisasi interaksi π - dengan molekul yang memiliki cincin aromatik, seperti di campuran amorfnaproxen-arginine (Jensen, et al., 2014).

Konsep menggabungkan asam amino penstabil dan penguraian asam amino untuk sistem *co-amorf* stabil dengan tingkat disolusi tinggi untuk kandidat obat, seperti naproxen-arginine-prolin dan naproxen-tryptophan-proline (Jensen, et al., 2014). Selain asam amino, terdapat beberapa eksipien molekul rendah yang dapat digunakan sebagai *co-amorf* stabilisator, misalnya asam karboksilat lemah, seperti sitrat, asam tartarat dan suksinat (Hu, et al., 2014), lemah basa, seperti meglumine (Telang, et al., 2009), flavonoid, seperti quercetin (Dengale, et al., 2015) serta sakarin (Gao, et al., 2013) dan nicotinamide (Syayanfar, et al., J Pharm Pharm).

SIMPULAN

Formulasi *Co-amorf* dapat menjadi solusi untuk meningkatkan kelarutan obat agar memiliki efek teurapeutik sesuai dengan yang diinginkan. Dalam formulasi ini, perlu diperhatikan zat aktif, kombinasi, eksipien, metode stabilitas, dan efek disolusi yang dicapai. Dengan demikian, akan meningkatkan pencapaian bioavailabilitas, efikasi terapeutik dan stabilitas produk.

UCAPA TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Bapak Dr. Rizky Abdulah., Apt. selaku dosen metode penelitian yang telah memberikan arahan membuat makalah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aaltonen, J. & Rades, T. 2009. Towards Physico-Relevant Dissolution Testing: The Importance of Solid-State Analysis in Dissolution. *Dissolution Technologies*, Volume 16, pp. 47-54.
- Adeli, E. 2014. A comparative evaluation between utilizing SAS supercritical fluid technique and solvent evaporation method in preparation of Azithromycin solid dispersions for dissolution rate enhancement. *The Journal of Supercritical Fluids*, Volume 87, pp. 9-21.
- Adeli, E. & Mortazavi, S. 2014. Design, formulation and evaluation of Azithromycin binary solid dispersions using Kolliphor series for the solubility and in vitro dissolution rate enhancement. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 44(2), pp. 119-131.
- Alleso, M. et al. 2009. Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen–cimetidine mixtures prepared by mechanical. *Journal of Controlled Release*, Volume 136, pp. 45-53.
- Brown, C. et al. 2014. Hot-Melt Extrusion for Solid Dispersions: Composition and Design. In: *Amorphous Solid Dispersions*. New York: Springer, pp. 197-230.
- Chieng, N., Aaltonen, J., Saville, D. & Rades, T. 2009. Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 71, pp. 47-54.
- Dengale, S., Grohgan, H., Rades, T. & Lobmann, K. 2016. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Adv Drug Delivery Rev*, 100(1), pp. 16-25.
- Dengale, S., Hussien, S. & Krishna, B. 2015. Fabrication, solid state characterization and bioavailability assessment of stable binary amorphous phases of ritonavir with quercetin. *Eur J Pharm Biopharm*, 89(3), pp. 29-38.
- Dengale, S. j., Grohgan, H., Rades, T. & lobmann, K. 2015. *Advanced Drug Delivery Reviews*. [Online] Available at: [doi: 10.1016/j.addr.2015.12.009](https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.009) [Accessed 24 June 2018].
- Dengale, S. et al. 2014. Preparation and characterization of co-amorphous Ritonavir–Indomethacin systems by solvent evaporation technique: Improved dissolution behavior and physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 62, pp. 57-64.
- Fitriani, L., Haqi, A. & Zaini, E. 2016. Preparation and characterization of solid dispersion freeze-dried efavirenz–polyvinylpyrrolidone K-30. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 7(3), p. 105.
- Gao, Y., Liao, J., Qi, X. & Zhang, J. 2013. Coamorphous repaglinide–saccharin with enhanced dissolution. *Int J Pharm*, 450(290), p. 5.
- Gohgan, H., Priemel, P. & Lobmann, K. 2014. Refining stability and dissolution rate of amorphous drug formulations. *Expert Opin Drug Deliv*, 11(9), pp. 77-89.
- Hoppu, P., Hietala, S., Schantz, S. & Juppo, A. 2009. Rheology and molecular mobility of amorphous blends of citric acid and paracetamol. *Eur J Pharm Biopharm*, Volume 71, pp. 55-63.
- Hu, Y., Gniado, K., Erxleben, A. & McArdle, P. 2014. Mechanochemical reaction of sulfathiazole with carboxylic acids: formation of a cocrystal, a salt, and coamorphous solids. *Crystal Growth Des*, 14(80), pp. 3-13.
- Janssens, S. & Van den Mooter, G. 2009. Review: physical chemistry of solid. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 61, pp. 1571-1586.

- Jensen, K., Blaabjerg, L. & Lenz, E. 2016. Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug–amino acid salts. *J Pharm Pharmacol*.
- Jensen, K., Lobmann, K., Rades, T. & Grohgan, H. 2014. Improving co-amorphous drug formulations by the addition of the highly water soluble amino acid proline. *Pharmaceutics*, Volume 6, pp. 416-435.
- Just, S., Sievert, F., Thommes, M. & Breitzkreutz, J. 2013. Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion. *Eur J Pharm Biopharm*, 85(1190), p. 9.
- Kalepu, S. & Nekkanti, V. 2015. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), pp. 442-453.
- Kitak, T., Dumicic, A. & Planinsek, O. 2015. Determination of solubility parameters of ibuprofen and ibuprofen lysinate. *Molecules*, 20(215), pp. 49-68.
- Laitinen, R., Lobmann, K. & Grohgan, H. 2014. Amino acids as co-amorphous excipients for imvastatin and glibenclamide: physical properties and stability. *Mol Pharm*, 11(238), pp. 1-9.
- Lim, A., Lobmann, K. & Grohgan, H. 2016. Investigation of physical properties and stability of indomethacin–cimetidine and naproxen–cimetidine co-amorphous systems prepared by quench cooling, coprecipitation and ball milling. *J Pharm Pharmacol*, Volume 68, pp. 36-45.
- Lobmann, K. 2013. *Co-amorphous drug formulations*. [Online] Available at: <https://otago.ourarchive.ac.nz/handle/10523/4112> [Accessed 24 June 2018].
- Lobmann, K. et al. 2013. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs – Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 85, pp. 873-881.
- Lobmann, K. et al. 2014. Stabilized Amorphous Solid Dispersions with Small Molecule Excipients. In: *Amorphous Solid Dispersions*. New York: Springer, pp. 613-636.
- Lobmann, K. et al. 2013. Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs – Part 2: Molecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 85, pp. 882-888.
- Lobmann, K., Laitinen, R. & Grohgan, H. 2011. Coamorphous drug systems: enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen. *Mol Pharm*, 8(19), pp. 19-28.
- Lobmann, K., Laitinen, R. & Grohgan, H. 2013. A theoretical and spectroscopic study of co-amorphous naproxen and indomethacin. *Int J Pharm*, 30(80), p. 7.
- Lobmann, K., Laitinen, R. & Hrohgan, H. 2013. A theoretical and spectroscopic study of co-amorphous naproxen and indomethacin. *Int J Pharm*, 30(80), p. 7.
- Lobmann, K. et al. 2012. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 81, pp. 159-169.
- Masuda, T., Yoshihashi, Y. & Yonemochi, E. 2012. Cocrystallization and amorphization induced by drug–excipient interaction improves the physical properties of acyclovir. *Int J Pharm*, 422(160), p. 9.
- Newman, A., Knipp, G. & Zografi, G. 2012. Assessing the performance of amorphous solid dispersions. *J Pharm Sci*, 101(13), pp. 55-77.
- Paluch, K., McCabe, T. & Muler-Bunz, H. 2013. Formation and physicochemical properties of crystalline and amorphous salts with different stoichiometries formed

- between ciprofloxacin and succinic acid. *Mol Pharm*, 10(36), pp. 40-54.
- Pharmaceutical Solid State Research Cluster. 2013. *Co-Amorphous Drug Delivery Systems*. [Online] Available at: <http://www.pssrc.org/news/82/co-amorphous-drug-delivery-systems> [Accessed 24 June 2018].
- Qian, S. et al. 2015. Coamorphous Lurasidone Hydrochloride–Saccharin with Charge-Assisted Hydrogen Bonding Interaction Shows Improved Physical Stability and Enhanced Dissolution with pH. *Independent Solubility Behavior, Crystal Growth*, Volume 15, pp. 2920-2928.
- Srinarong, P., de Waard, H., Frijlink, H. & Hinrichs, W. 2011. Improved dissolution behavior of lipophilic drugs by solid dispersions: The production process as starting point for formulation considerations. *Expert Opin Drug Deliv*, 8(11), pp. 21-40.
- Syayanfar, A., Ghavimi, H., Hamishehkar, H. & Jouyban, A., *J Pharm Pharm*. Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties, 16(5), pp. 77-87.
- Telang, C., Mujumdar, S. & Mathew, M. 2009. improved physical stability of amorphous state through acid base interactions. *J Pharm Sci*, 98(21), pp. 49-59.
- Thakral, S. & Thakral, N. 2013. Prediction of drug-polymer miscibility through the use of solubility parameter based flory-huggins interaction parameter and the experimental validation: PEG as model polymer. *J Pharm Sci*, 102(22), pp. 54-63.
- Vaka, S. et al. 2014. Excipients for Amorphous Solid Dispersions. In: *Amorphous Solid Dispersions*. New York: Springer, pp. 123-161.
- Wickstrom, H. et al. 2015. Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 75, pp. 91-100.
- Williams, H., Trevaskis, N. & Charman, S. 2013. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev*, Volume 65, pp. 315-499.