

Preparasi dan Karakterisasi Sifat Fisikokimia Multikomponen Ketoprofen dengan Koformer Proline

*Preparation and Characterization Physicochemical Properties of
Ketoprofen with Proline Coformers*

Helen Sonita*; Salman Umar; Erizal Zaini

Program Studi Magister Farmasi Universitas Andalas, Padang Sumatera Barat, Indonesia

ABSTRACT

Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory compound (NSAID) which has low solubility in water. The aim of the research was to increase the solubility and dissolution rate of ketoprofen by formic crystals multicomponent of ketoprofen-proline with ratio of 1:1, 1:2, and 2:1 using the solid state grinding method. Samples were characterized by Powder X-Ray Diffractometry (PXRD), Differential Scanning Calorimetry (DSC), Fourier Transform Infrared (FTIR), Scanning Electron Microscope (SEM). The results indicated that the binary mixture with the lowest melting point was ketoprofen-proline in the 2:1 formula was 54.76°C. The X-ray diffractogram analysis did not form any new crystal habit peaks, there were intramolecular interactions in the FTIR spectrum, samples has rod crystal particles form and aggregates, so it can be concluded that multicomponents sampels is binary mixtures. Ketoprofen-proline with the highest solubility test showed an increase respectively 2,671 times in 1:2 ratio, dissolution test meets the requirements for parameter Q45 because it 70% dissolved in 45 minutes, compared to pure ketoprofen ($P < 0.05$).

Keywords: Eutectic binary, ketoprofen, proline, solubility, dissolution rate

ABSTRAK

Ketoprofen merupakan senyawa antiinflamasi non-steroid (AINS) yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Tujuan penelitian adalah meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ketoprofen dengan pembentukan multikomponen kristal ketoprofen-prolin dengan formula 1:1, 1:2, dan 2:1 dengan menggunakan metoda *solid state grinding*. Sampel dikarakterisasi dengan *Powder X-Ray Diffractometry* (PXRD), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Fourier Transform Infrared* (FTIR), *Scanning Electron Microscope* (SEM). Hasil penelitian menunjukkan campuran biner dengan titik lebur yang terendah pada ketoprofen-prolin pada formula 2:1 yakni 54,76°C, analisa difraktogram sinar-X tidak ditemukan adanya puncak baru, adanya interaksi intramolekuler pada hasil analisa spektrum FTIR sehingga dapat disimpulkan bahwa multikomponen merupakan campuran biner. Multikomponen ketoprofen-prolin terjadi peningkatan kelarutan tertinggi pada formula 1:2 yaitu 2,671 kali, pada uji disolusi memenuhi syarat parameter Q45 karena terdisolusi 70% dalam 45 menit dibandingkan ketoprofen murni ($P < 0,05$).

Kata Kunci: Campuran biner, ketoprofen, prolin, kelarutan, laju disolusi.

Pendahuluan

Multikomponen kristal dapat mengubah sifat fisiko kimia obat, termasuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas suatu obat yang memiliki kelarutan yang kurang baik. Multikomponen kristal terdiri atas campuran eutektik, amorf, *solid solution*, solvat, hidrat, garam dan kristal (Setyawan, 2019). Pembentukan multikomponen kristal ini dapat dilakukan menggunakan berbagai metode yaitu *solvent based* dan *solvent free cocrystallization* atau disebut juga sebagai *solid based method*. Metode yang termasuk dalam metode *solvent based* diantaranya adalah penguapan pelarut (*solvent evaporation*), *anti-solvent method*, *cooling crystallization*, *reaction cocrystallization*, *supercritical fluid technology* dan *slurry conversion* (Guo et al., 2021). Metode *solid based* diantaranya adalah *contact crystallization*, *neat grinding*, *solvent drop grinding*, *hot melt extrusion*,

***Corresponding Author:** Helen Sonita

Program Studi Magister Farmasi Universitas Andalas, Padang Sumatera Barat, Indonesia

Email: helensonita@gmail.com

spray drying dan sonokristalisasi (Raheem *et al.*, 2018).

Multikomponen kristal terdiri dari dua komponen yaitu zat aktif dan koformer yang berinteraksi dalam kisi kristal melalui ikatan non-kovalen, terutama ikatan hidrogen dan dapat mempertahankan aktivitas zat aktif (Setyawan, 2019). Teknik ini mempunyai kelebihan yaitu tidak mempengaruhi aktivitas farmakologi dari zat aktif, tetapi hanya meningkatkan sifat fisika zat tersebut seperti kelarutan, laju disolusi dan kompresibilitasnya. Kokristal adalah material padat yang terbentuk dari dua atau lebih komponen berbeda dengan rasio stoikiometrik pada suhu kamar yang terikat melalui ikatan non kovalen, biasanya ikatan hidrogen. Dalam terminologi ilmu farmasetika, istilah kokristal dikenal dengan kompleks molekuler atau kompleks inter molekuler (Alatas *et al.*, 2014).

Pemilihan bahan aktif maupun koformer harus aman dan tidak toksik jika diberikan ke manusia dan hal ini membuat lingkup pemilihan senyawa koformer tersebut menjadi lebih sempit. Beberapa penelitian melaporkan bahwa asam organik atau molekul dengan gugus fungsi amino dipilih sebagai koformer karena terbukti mampu meningkatkan kelarutan dan penyerapan bahan aktif farmasi (Nugrahani *et al.*, 2012; Fucke *et al.*, 2012). Asam amino dapat digunakan sebagai koformer karena berperan sebagai donor dan akseptor ikatan hidrogen (Song *et al.*, 2019). Prolin merupakan asam amino mengandung gugus amina dapat berikatan dengan gugus karboksilat yang ada pada ketoprofen, sehingga diharapkan dapat membentuk multikomponen kristal (Nugrahani *et al.*, 2021).

Ketoprofen adalah obat anti-inflamasi non steroid (AINS) yang mempunyai efek analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat sintesis prostaglandin. Obat ini banyak digunakan pada gangguan muskuloskeletal dan sendi, seperti osteoarthritis dan rheumatoid arthritis (Sweetman, 2009). Pada penggunaan secara peroral, ketoprofen memiliki efek samping yaitu gangguan pencernaan dan gagal ginjal (Sukandar, 2008). Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), ketoprofen termasuk kelompok obat BCS kelas II, meskipun studi farmakokinetika menunjukkan bahwa kadar maksimum dalam darah tercapai lebih dari 2 jam setelah penggunaan per oral yang mengindikasikan laju absorpsinya. Mula kerja yang cepat penting bagi ketoprofen untuk aktifitas analgetiknya (Shohin *et al.*, 2012).

Pada beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan peningkatan kelarutan dari ketoprofen, diantaranya pembentukan multikomponen kristal ketoprofen dengan nikotinamida dengan teknik *solvent evaporation* menunjukkan peningkatan kelarutan 1,3 kali lebih tinggi dari ketoprofen (Wicaksono *et al.*, 2018), dengan teknik *Co Grinding* menggunakan polimer Hidroksipropil Metilselulosa E6 dengan peningkatan kelarutan sebesar 6,5 kali (Hilaliyati, 2017), peningkatan kelarutan dengan dispersi padat ketoprofen-macrogol 6000-KLHT adalah 3,8 kali (Jachowicz *et al.*, 2000), peningkatan kelarutan dengan dispersi padat ketoprofen-polivinilpirrolidon (PvP) adalah 1,5 memberikan laju disolusi ketoprofen lebih cepat dibandingkan dengan campuran fisiknya (Patil *et al.*, 2010), dengan teknik fusi ketoprofen dengan koformer dipakai p-amino-salisilat, menunjukkan peningkatan kelarutan 14 kali lipat dalam air (Vaghela *et al.*, 2014), dengan dispersi padat ketoprofen-PVP K-30 dapat meningkatkan profil disolusi pada menit ke-30 persentris terdisolusinya adalah 82,376% (tidak kurang dari 80%) (Umar *et al.*, 2014), dispersi padat ketoprofen-PVA pada perbandingan 1:1 dengan kadar ketoprofen yang terdisolusi sebesar 26,6% (Sultan *et al.*, 2019) dimana hal tersebut dapat diartikan multikomponen kristal dapat memperbaiki sifat fisikokimia terutama kelarutan dan profil disolusi dari ketoprofen.

Pada penelitian ini dilakukan preparasi multikomponen kristal ketoprofen menggunakan prolin sebagai koformer dengan metode *solid state grinding*. Hasil dari penelitian ini adalah kelarutan ketoprofen menjadi lebih baik sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Multikomponen kristal yang dihasilkan akan dikarakterisasi meliputi analisis dengan menggunakan alat *differential scanning calorimetry* (DSC), *X-Ray Diffractometry* (XRD), *Spektroskopi Fourier Transform Infra-red* (FTIR), mikroskopis dengan alat *Scanning Electron Microscopys* (SEM), dilanjutkan dengan uji kelarutan dan uji disolusi.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan pada penelitian ini adalah timbangan digital (Shimadzu-AUX 220, Jepang), *Differential Scanning Calorimetry* (Shimadzu DSC-60 Plus, Jepang), difraksi sinar-X serbuk (PANalytical X'Pert Pro), *Scanning Electron Microscopy* (Hitachi Flexsem 1000), Spektrofotometer IR (Shimadzu IRTracer-100 AH), alat uji laju disolusi (*SR8 Plus Dissolution Test Station Hanson Virtual Instrument*), *Orbital Shaker*, *High Performance Liquid Chromatography* 1220 Infinity II LC System (Agilent, USA), *climatic chamber*, desikator dan alat gelas standar laboratorium lainnya.

Bahan yang digunakan antara lain: Ketoprofen (Boc Sciences, New York), Prolin (TCI-EP), metanol *grade liquid chromatography* (Merck, Germany), aqua pro injeksi, aquabides (Ikapharmindo Putramas, Indonesia), asetonitril (CH_3CN) *grade liquid chromatography* (Merck, Germany), asam fosfat (H_3PO_4) reagen, kalium dihidrogen fosfat (KH_2PO_4) *pro analysis* (Merck), sodium hidroksida (NaOH) *pro analysis* (Merck).

Pembuatan Multikomponen Ketoprofen

Tiga formula multikomponen disiapkan dengan perbandingan zat aktif : koformer 1:2, 1:1 dan 2:1 (b/b). Ketoprofen-prolin masing-masing ditimbang berdasarkan perbandingan mol tersebut menggunakan metode *neat grinding*, dengan mencampurkan zat aktif dan koformer dalam lumpang kemudian digerus selama 15 menit. Setelah selesai penggerusan, massa tersebut dipindahkan ke dalam wadah tertutup dan disimpan di dalam desikator.

Analisis dengan Alat *Differential Scanning Calorimeter* (DSC)

Prosedur analisis DSC diawali dengan penimbangan sampel sebanyak lebih kurang 5 mg dan diletakkan pada plat aluminium tertutup. Alat DSC diprogram pada rentang suhu 30–250°C dengan kecepatan pemanasan 10°C per menit dengan gas nitrogen yang dialirkan 20 mL/menit dan proses endotermik dan eksotermik akan tercatat pada recorder. Analisis dilakukan untuk ketoprofen, prolin dan multikomponen ketoprofen-prolin (Zaini *et al.*, 2019).

Analisis dengan Alat Difraksi Sinar-X / *X-Ray Diffraction* (XRD)

Analisis difraksi sinar-X serbuk sampel dilakukan pada suhu ruang dengan menggunakan difraktometer sinar-X (PANalytical X'Pert Pro) dengan radiasi Cu K ($\lambda = 0.71075\text{\AA}$) voltase 45 kV, arus 40 mA. Sampel diukur refleksi mode pada 0,05 theta dengan rentang sudut 5° hingga 40° theta pada kecepatan pemindaian 5°/menit. Analisis dilakukan untuk ketoprofen, prolin dan multikomponen ketoprofen-prolin (Zaini *et al.*, 2019).

Analisis dengan Alat Spektroskopi Fourier Transformasi-Infrared (FT-IR)

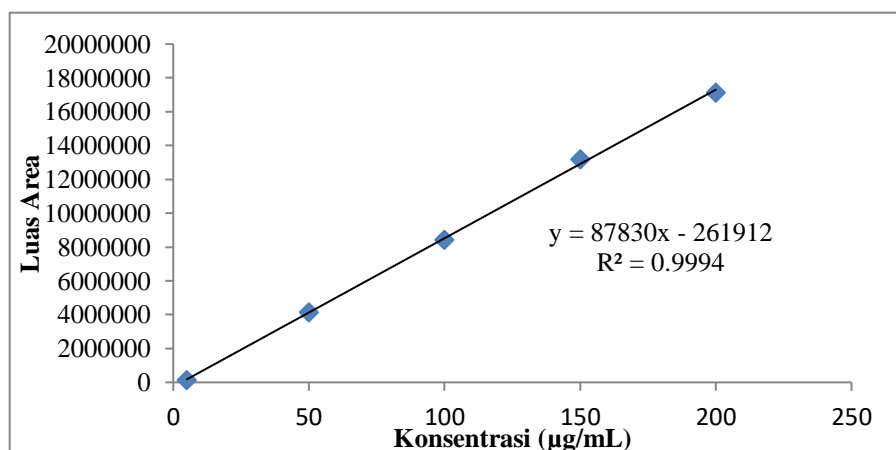
Sampel ketoprofen, prolin dan multikomponen ketoprofen-prolin diukur dengan spektrofotometer inframerah. 1 – 2 mg serbuk sampel dicampurkan dengan 10mg KBr di dalam lumpang kemudian digerus sampai tercampur rata kemudian dipindahkan ke cetakan kemudian sampel tersebut dikempa dengan tekanan 800 kPa dalam sebuah cakram kedap udara. Absorban sampel diukur pada bilangan gelombang 4000 nm^{-1} -600 nm^{-1} . Pada analisis ini menunjukkan spektrum yang menggambarkan gugus fungsional dari setiap sampel (Zaini *et al.*, 2019).

Analisis dengan Alat *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM) dilakukan pada ketoprofen, prolin dan multikomponen ketoprofen-prolin. Sampel dilapisi dengan lapisan tipis dari palladium-emas ketebalan 10 nm, sebelum dianalisis. Voltase diatur 15 – 20 kV dengan arus 12 Ma. Sampel kemudian diamati pada berbagai perbesaran alat SEM (Wicaksono *et al.*, 2018).

Uji Kelarutan

Uji kelarutan dan uji disolusi diukur dengan menggunakan alat kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Uji linearitas dengan membuat kurva kalibrasi dilakukan terhadap seri larutan standar ketoprofen konsentrasi 5 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 150 µg/ml, dan 200 µg/ml yang dielusi dengan KCKT eluen asetonitril : asam fosfat (75:25). Berdasarkan pengujian yang dilakukan, diperoleh kurva kalibrasi yang dapat dilihat pada gambar 1. Koefisien korelasi r pada analisis regresi linear $y = a + bx$ digunakan sebagai parameter adanya hubungan linear. Nilai r yang diperoleh ialah 0,9994 dari persamaan regresi linear $y = 87830x - 261912$. Berdasarkan literatur, syarat keberterimaan nilai r pada analisis dengan menggunakan metode KCKT adalah $\geq 0,999$. Dapat disimpulkan bahwa metode analisis yang digunakan memiliki linearitas yang baik (Susanti *et al.*, 2017).



Gambar 1. Kurva kalibrasi ketoprofen dalam pelarut metanol panjang gelombang 258,6 nm

Uji kelarutan dilakukan pada ketoprofen dan multikomponen yang dibuat menjadi larutan jenuh. Masing-masing ditimbang setara dengan 100 mg ketoprofen, lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer 100 mL dan dicukupkan dengan 100 mL aquabidest, pengujian dilakukan selama 24 jam menggunakan alat *orbital shaker* dengan suhu $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ dan kecepatan 150 rpm (Wicaksono *et al.*, 2018). Setelah itu sampel disaring menggunakan penyaring *membrane filter (whatman)* berukuran $0,45 \mu\text{m}$, kemudian dianalisis dengan menggunakan HPLC. Pengujian dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali.

Uji Disolusi

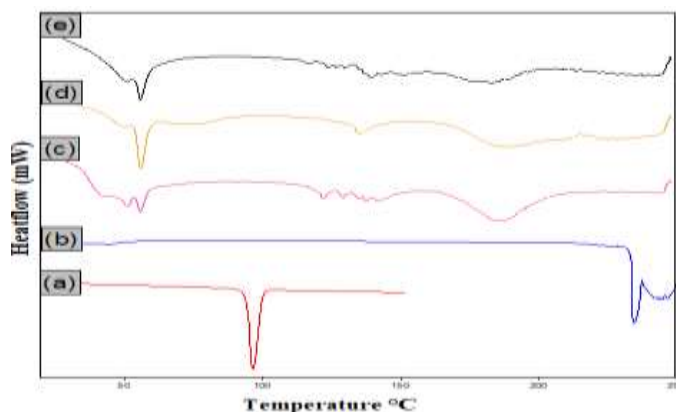
Penetapan profil disolusi dilakukan terhadap ketoprofen dan multikomponen. Labu disolusi diisi media disolusi: 900 mL dapar fosfat pH 6,8. Suhu diatur pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan 75 rpm. Kemudian sampel setara dengan 100 mg ketoprofen dimasukkan ke dalam medium disolusi. Larutan disolusi pipet 5 mL, pada menit ke 5; 10; 15; 30; 45 dan 60. Pada setiap pemipetan diganti dengan medium disolusi yang diambil pada suhu yang sama sehingga volume medium disolusi tetap (Saafriada *et al.*, 2022). Masing-masing larutan disaring menggunakan penyaring *membrane filter (whatman)* berukuran $0,45 \mu\text{m}$, dan dianalisis menggunakan KCKT dengan kondisi yang sama dengan penentuan waktu retensi ketoprofen. Persen kadar terdisolusi ditentukan dengan membandingkan luas area sampel dengan luas area baku ketoprofen yang telah diketahui kadarnya. Pengujian dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali.

Analisis Data

Analisis data yang digunakan pada penelitian ini adalah *Annova* satu arah dan dua arah dengan menggunakan SPSS 26.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis termal *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) digunakan untuk karakterisasi dengan cara mengevaluasi perubahan sifat termodinamika yang terjadi saat multikomponen diberikan energi panas, berupa peristiwa rekristalisasi, peleburan, desolvasi dan transformasi fase padat, yang ditunjukkan puncak endotermik atau eksotermik pada termogram *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) (Zaini et al., 2011). Hasil termogram multikomponen ketoprofen-prolin mempunyai titik leleh lebih rendah dari senyawa asalnya 54,763°C pada formula 2:1. Campuran biner memiliki titik leleh yang lebih rendah dari senyawa asalnya sehingga terjadi penurunan energi kisi dan terjadi peningkatan kelarutan (Chadha et al., 2017). Selain hal tersebut peningkatan kelarutan campuran biner juga karena ukuran partikel yang lebih kecil dan kemampuan keterbasahan yang lebih baik (Sekiguchi dan Obi, 1961). Sehingga dapat disimpulkan bahwa multikomponen ketoprofen-prolin merupakan campuran biner.

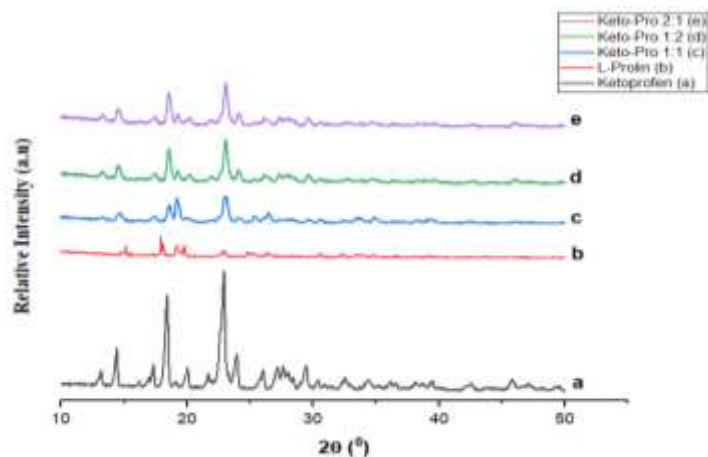


Gambar 2. Termogram (a)ketoprofen, (b)Prolin (c)Keto-Pro 1:1, (d)Keto-Pro 1:2, (e)Keto-Pro 2:1

Tabel 1. Perbandingan nilai titik lebur dan entalpi fusi ketoprofen, prolin, dan multikomponen ketoprofen-prolin

Nama Zat	Puncak Endoterm	Entalpi (ΔH)
Ketoprofen (a)	96,53°C	-299,87 mJ/g
Prolin (b)	234,8°C	-76,78 mJ/g
MK Keto-Pro 1:1 (c)	55,65°C	3,21 J/g
MK Keto-Pro 1:2 (d)	60,15°C	20,20 J/g
MK Keto-Pro 2:1 (e)	54,76°C	4,75 J/g

Difraksi Sinar-X/ *X-Ray Diffraction* (XRD) untuk mengetahui terjadinya perubahan derajat kristalinitas dan untuk mengamati ada tidaknya puncak baru yang terbentuk pada sampel multikomponen ketoprofen-prolin (Zaini et al., 2010). Difraktogram ketoprofen menunjukkan padatan kristalin karena adanya puncak interferensi yang khas dan tajam dengan derajat kristalinitas tinggi pada sudut difraksi $2\theta = 14,3731$; $18,3771$; $22,8751$. Difraktogram multikomponen ketoprofen-prolin masih terdapat puncak-puncak ketoprofen namun terjadi penurunan intensitas puncak padatan kristalin. Intensitas puncak pada formula 1:1 paling rendah diantara formula lainnya. Penurunan intensitas puncak ini menunjukkan terjadinya perubahan derajat kristalinitas. Hal ini menunjukkan bahwa semakin turun intensitas puncak interferensinya, semakin rendah derajat kristalinitasnya maka dapat meningkatkan kelarutan (Patel et al., 2019).

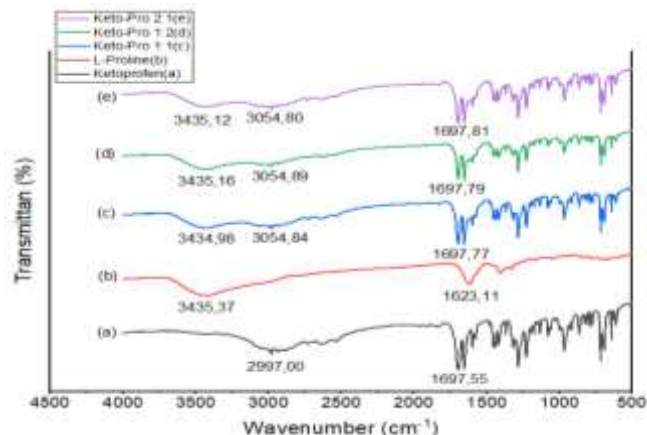


Gambar 3. Difraktogram sinar-X (a)Ketoprofen, (b)Proline (c)Keto-Pro 1:1, (d)Keto-Pro 1:2, (e)Keto-Pro 2:1

Fourier Transform Infrared (FTIR) merupakan teknik yang berguna dalam proses identifikasi gugus fungsi dalam suatu bahan. Berdasarkan hasil spektrum FTIR multikomponen ketoprofen-prolin formula 1:1, 1:2 dan 2:1. Adapun ikatan yang diamati adalah O-H dengan rentang bilangan gelombang 3300-2500 cm^{-1} dan C=O dengan rentang bilangan gelombang 1900-1650 cm^{-1} .

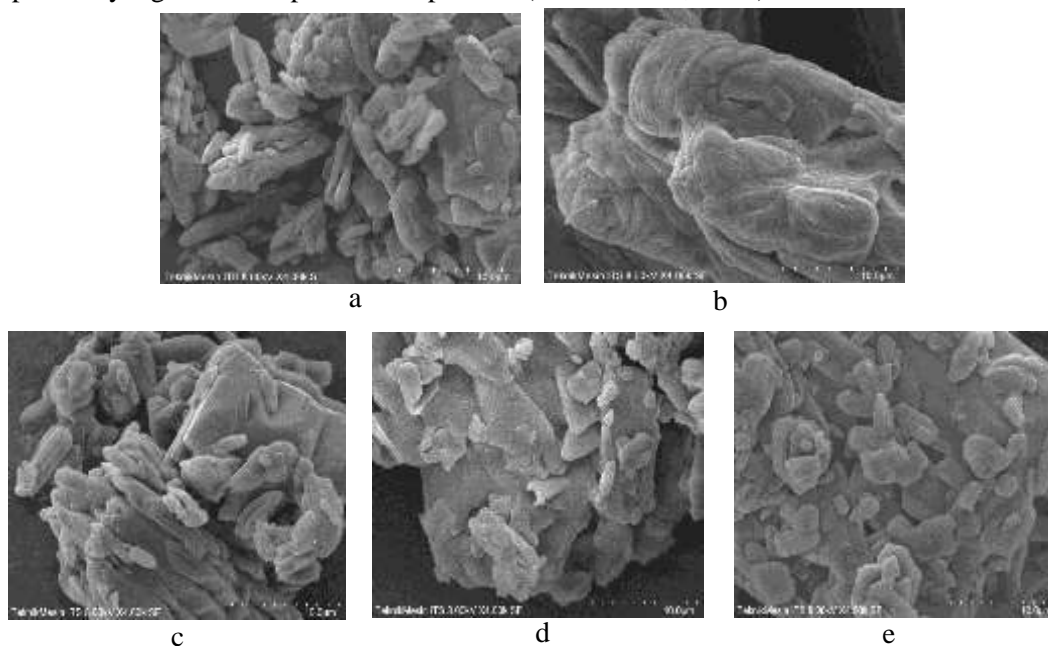
Berdasarkan spektrum FTIR ketoprofen yang diperoleh didapatkan bilangan gelombang 1693,32 (karbonil C=O) dan 2875,44 (karboksilat C=O) menunjukkan adanya ikatan C-O, karbonil, dan hidroksil yang mengindikasikan adanya gugus karboksilat pada ketoprofen. Prolin menunjukkan bilangan gelombang 1686,91 memperlihatkan adanya ikatan C-O yang mengindikasikan adanya gugus karboksilat dan keton pada prolin. Pada multikomponen ketoprofen-prolin 1:1 hasil spektrum menunjukkan puncak pada bilangan gelombang 3434,98 (karboksilat C=O) dan 1697,77 (karbonil C=O) memperlihatkan adanya ikatan hidroksil, karbonil, dan C-O yang mengindikasikan adanya gugus karboksilat dan keton. Pada multikomponen ketoprofen-prolin 1:2 hasil spektrum menunjukkan puncak pada bilangan gelombang 3435,16 (karboksilat C=O) dan 1697,79 (karbonil C=O) memperlihatkan adanya ikatan hidroksil, karbonil, dan C-O yang mengindikasikan adanya gugus karboksilat dan keton. Pada multikomponen ketoprofen-prolin 2:1 hasil spektrum menunjukkan puncak pada bilangan gelombang 3435,12 (karboksilat C=O) dan 1697,81 (karbonil C=O) memperlihatkan adanya ikatan hidroksil, karbonil dan C-O yang mengindikasikan adanya gugus karboksilat dan keton.

Hasil spektrum FTIR multikomponen ketoprofen-prolin formula 1:1, 1:2 dan 2:1 pada Gambar 4. menunjukkan tidak terbentuk spektrum baru yang signifikan jika dibandingkan dengan spektrum ketoprofen-prolin. Interaksi yang terjadi adalah interaksi intramolekular yang ditandai dengan penurunan intensitas spektrum namun ikatan yang terbentuk merupakan ikatan hidrogen yang lemah atau mudah terlepas kembali. Puncak-puncak yang muncul masih memiliki kemiripan dengan ketoprofen maupun prolin, mengindikasikan bahwa multikomponen ketoprofen-prolin membentuk Campuran biner. Ikatan yang terbentuk adalah ikatan non-kovalen yaitu ikatan hidrogen karena adanya interaksi antara atom hidrogen dan atom elektronegatif. Kemungkinan interaksi terjadi antara gugus asam karboksilat pada ketoprofen dengan gugus amina pada prolin (Jeffrey & Saenger, 1996; Bazzo, 2020; Patel et al., 2019).



Gambar 4. FTIR Spektra (a) Ketoprofen, (b) Prolin, (c) Keto-Pro 1:1, (d) Keto-Pro 1:2, (e) Keto-Pro 2:1

Scanning electron microscopy (SEM) digunakan dalam beberapa penelitian untuk mengidentifikasi dan membandingkan karakteristik morfologi bentuk permukaan campuran biner (Araya-Sibaja et al., 2019; Hanif and Chadha, 2018; Patel et al., 2019). Hasil uji *scanning electron microscope* (SEM) multikomponen ketoprofen-prolin formula 1:1, 1:2 dan 2:1 ditunjukkan berturut-turut pada Gambar 5. Ketoprofen memperlihatkan morfologi berupa agregat (Gambar 5a). prolin memperlihatkan morfologi yang tunggal berbentuk batang (Gambar 5b) Pada keto-pro 1:1 (Gambar 5c) terbentuk agregat antara ketoprofen dan prolin yang ditandai tidak terlihat lagi morfologi ketoprofen dan prolin. Pada sampel keto-pro 1:2 (Gambar 5d) memperlihatkan agregat yang serupa dengan keto-pro 1:1, namun berdasarkan pengamatan morfologi prolin terlihat lebih signifikan dibanding ketoprofen dengan tidak terlihat lagi morfologi ketoprofen dan prolin. Pada sampel keto-pro 2:1 (Gambar 5e) bentuk morfologi dari ketoprofen tidak terlihat lagi karena telah terdispersi secara merata pada permukaan partikel. Analisis dengan menggunakan alat *scanning electron microscope* (SEM) telah dilakukan pada beberapa penelitian sebelumnya dimana campuran biner ini dilihat berdasarkan morfologinya terdapat perubahan bentuk dan ukuran partikel yang menghasilkan distribusi partikel yang merata di permukaan partikel (Emami et al., 2018).

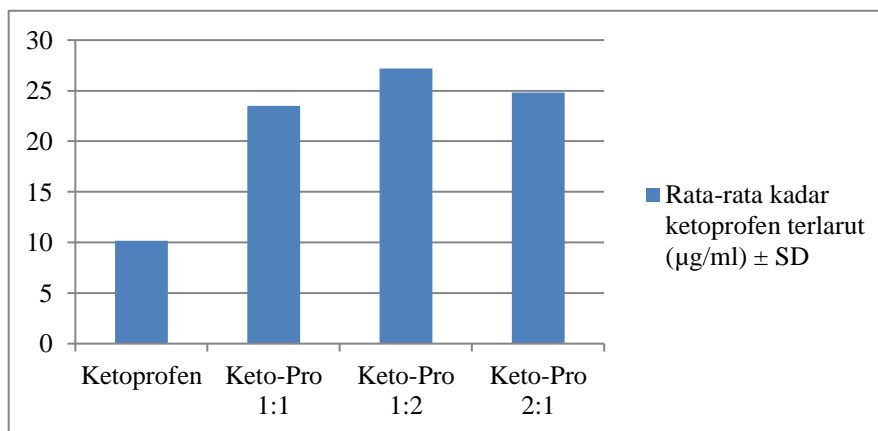


Gambar 5. Foto mikrofotograf SEM (a) Ketoprofen, (b) Prolin, (c) Keto-Pro 1:1, (d) Keto-Pro 1:2, (e) Keto-Pro 2:1 perbesaran 4000 kali

Uji kelarutan multikomponen ketoprofen-prolin pada formula 1:1, 1:2 dan 2:1 dilakukan menggunakan *aquadest*, dengan alat *orbital shaker* selama 24 jam dengan kecepatan 150 rpm pada $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$. Kelarutan ketoprofen dalam campuran biner ketoprofen-prolin 1:2 adalah yang tertinggi yaitu meningkat lebih dari 2,6 kali lipat dibandingkan dengan ketoprofen, hal ini didukung dengan hasil analisis DSC, XRD, dan FTIR bahwaa adanya perubahan titik leleh, penurunan derajat kristalinitas, dan interaksi intramolekular pada semua sampel.

Tabel 2. Hasil uji kelarutan ketoprofen,1 multikomponen ketoprofen-prolin pada formula

Sampel	Rata-rata kadar Ketoprofen terlarut (mg/100mL) \pm SD	Peningkatan Kelarutan
Ketoprofen	10,17 \pm 0,045	-
Keto-Pro 1:1	23,48 \pm 0,65	2,309 kali
Keto-Pro 1:2	27,17 \pm 0,30	2,671 kali
Keto-Pro 2:1	24,82 \pm 0,30	2,440 kali

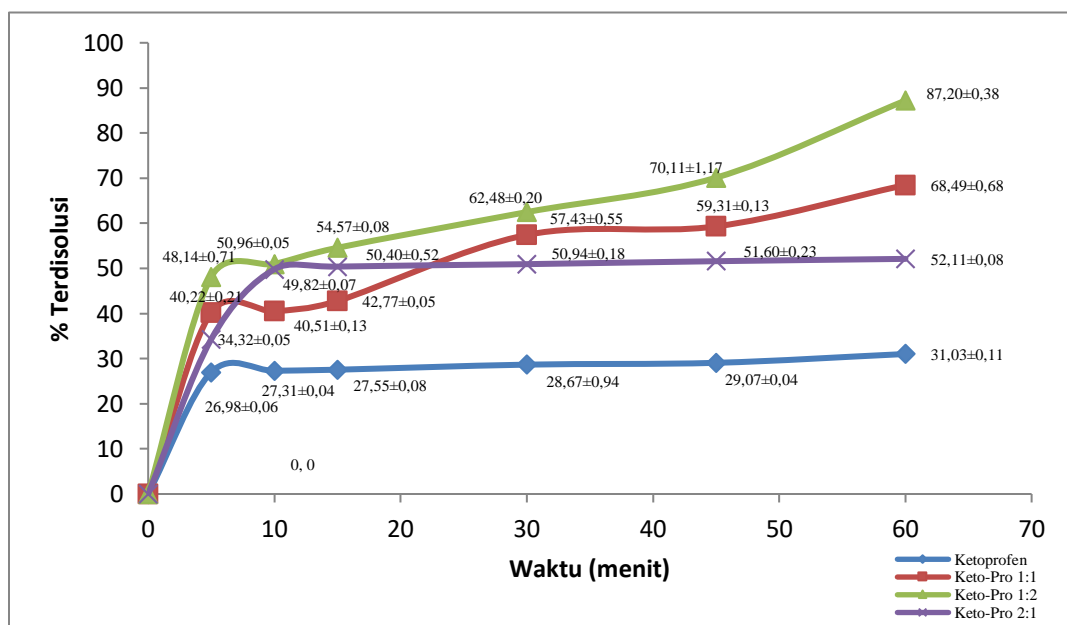


Gambar 6. Diagram batang kelarutan dari ketoprofen murni dan multikomponen ketoprofen-prolin formula 1:1, 1:2 dan 2:1

Hasil uji disolusi multikomponen ketoprofen-prolin pada formula 1:1, 1:2 dan 2:1 dilakukan menggunakan metoda keranjang. Medium yang digunakan adalah dapar fosfat pH 6,8 sebanyak 900 mL pada suhu $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan kecepatan 75 rpm selama 60 menit. Pengujian dilakukan dengan pengambilan cuplikan pada menit ke-5; 10; 15; 30; 45 dan 60 (Saafrida *et al.*, 2022). Rata-rata % terdisolusi pada menit ke-45 ketoprofen, multikomponen ketoprofen-prolin pada formula 1:1, 1:2 dan 2:1 berturut-turut adalah $29,07\pm 0,04$; $59,31\pm 0,13$; $70,11\pm 1,17$ dan $51,59\pm 0,23$. Parameter yang dinilai dalam uji disolusi ketoprofen adalah nilai Q45 yaitu jumlah persen terdisolusi pada menit ke 45. Nilai Q45 multikomponen ketoprofen-prolin yang memenuhi syarat adalah formula 1:2 yakni memiliki nilai $70,11\pm 1,17$ hampir sama dengan persyaratan uji disolusi yakni toleransi dalam waktu 45 menit harus larut tidak kurang dari 70% (Q) (Kemenkes, 2020).

Tabel 3. Data hasil persen terdisolusi ketoprofen, multikomponen ketoprofen-prolin

Waktu (menit)	Rata-rata persen terdisolusi (%) \pm Standar Deviasi (SD)			
	Ketoprofen	Keto-Pro 1:1	Keto-Pro 1:2	Keto-Pro 2:1
5	26,98 \pm 0,06	40,22 \pm 0,21	48,13 \pm 0,71	34,32 \pm 0,05
10	27,31 \pm 0,04	40,51 \pm 0,13	50,96 \pm 0,05	49,81 \pm 0,07
15	27,55 \pm 0,08	42,77 \pm 0,05	54,56 \pm 0,08	50,40 \pm 0,52
30	28,67 \pm 0,94	57,42 \pm 0,55	62,47 \pm 0,20	50,94 \pm 0,18
45	29,07 \pm 0,04	59,31 \pm 0,13	70,11 \pm 1,17	51,60 \pm 0,23
60	31,03 \pm 0,11	68,49 \pm 0,68	87,20 \pm 0,38	52,11 \pm 0,08

**Gambar 7.** Kurva persentase disolusi dari ketoprofen, multikomponen ketoprofen-prolin formula 1:1, 1:2 dan 2:1

KESIMPULAN

Campuran biner dengan titik lebur yang rendah pada ketoprofen-prolin pada formula 2:1 yakni 54,763°C, analisa difraktogram sinar-X keduanya tidak ditemukan adanya puncak baru, adanya interaksi intramolekuler pada hasil analisa spektrum FTIR sehingga dapat disimpulkan bahwa multikomponen merupakan campuran biner. Multikomponen ketoprofen-prolin peningkatan kelarutan tertinggi pada formula 1:2 yaitu 2,671 kali, pada uji disolusi memenuhi syarat parameter Q45 karena terdisolusi 70% dalam 45 menit dibandingkan ketoprofen murni ($P < 0,05$).

REFERENSI

- Abdou HM. Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence 1 Edition. London :Mack Publishing Company;1989.
- Bazzo, G. C., Pezzini, B. R., & Stulzer, H. K. 2020. Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 588, 119741.
- Fucke, K., Myz S. A., Shakhtshneider, T. P., Boldyreva E. V., Griesser U. J. 2012. How good are the crystallisation methods for cocrystals? A comparative study of piroxicam w,” *New J. Chem.*(36), pp. 1969-1977.
- Guo, M., Sun, X., Chen, J., & Cai, T. 2021. Pharmaceutical cocrystals: A review of preparations,

- physicochemical properties and applications. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2537–2564. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.030>.
- Hilaliyati, N., Ben, E. S., & Zaini, E. 2017. Peningkatan Laju Disolusi Ketoprofen Dengan Teknik Co-Grinding Menggunakan Polimer Hydroxypropyl Methylcellulose E6. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 3(2), 193. <https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.3.2.120>.
- Jachowicz, R., Nürnberg, E., Pieszczyk, B., Kluczykowska, B., & Maciejewska, A. 2000. Solid dispersion of ketoprofen in pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 206(1–2), 13–21. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00437-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00437-3).
- Jeffrey GA, Saenger W. The role of hydrogen bonding in structure and function of the nucleic acids. *In: hydrogen bonding in biological structure*. 1996.
- Nugrahani, I., & Jessica, M. A. (2021). Amino acids as the potential co-former for co-crystal development: A review. *Molecules*, 26(11). <https://doi.org/10.3390/molecules26113279>.
- Patil S, Sherikar A, Patil S, Patil A. Improvement of physicochemical characteristics and dissolution profile of poorly water soluble drug : ketoprofen by solid dispersion technique. 2010;(4):450–3.
- Raheem A.T, Juturu T., Nayak S., & Kamath S. 2020. Pharmaceutical Co-Crystallization: Regulatory Aspects, Design, Characterization and Applications. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(2), 203–212. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.024>.
- Saafriada S-, Umar S, Lucida H. Pengembangan dan Validasi Metoda Disolusi Tablet Salut Enterik Ketoprofen. *Jurnal Sains Farmasi Klinik*. 2023;9(3):285. <https://doi.org/10.25077/jsfk.9.3.285-290.2022>
- Schmid, C.C. Muller-Goymann, and P.C. Schmidt, Interactions during Aqueous Film Coating of Ibuprofen with Aquacoat ECD, *Int. J. Pharm.*, 197(1-2): 35-39, (2000).
- Setyawan D, Paramita DP. 2019. Strategi Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi. Surabaya: Airlangga University Press.
- Shargel L, Wu-Pong S, Yu A B C. 2012. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*, Terjemahan Budi Suprpti. Surabaya, Indonesia: Airlangga University Press.
- Shinkai, Korenaga, Mizu dan Yamauchi. 2008. Intra-Articular Penetration of Ketoprofen and Analgesic Effects after Topical Patch Application in Rats. *Journal of Controlled Release*. Vol. 131: 107-112.
- Shohin, I.E., Kulinich, J.I., Ramenskaya, G.V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., Polli, J.E., Shah, V.P., Groot, D.W., Barends, D.M. and Dressman, J.B. 2012. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form : Ketoprofen. *J. Pharm. Sci.*, 101 (10) : 3593-3603.
- Song, Y.; Wang, L.Y.; Liu, F.; Li, Y.T.; Wu, Z.Y.; Yan, W. 2019. Simultaneously Enhancing the in vitro/in vivo Performances of Acetazolamide Using Proline as a Zwitterionic Cofomer for Cocrystallization. *CrystEng Comm*, 21, 3064–3073.
- Sweetman, S.C. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Thirty-Sixth Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Vaghela R, Kulkarni PK, Hani U, Varma VNSK, Raizaday A.. 2014. Enhancing Aqueous Solubility of Ketoprofen by Fusion Technique Using Suitable Co-formers. *Current Drug Therapy*; 9(3):199 – 207.
- Wicaksono, Y., Setyawan, D., & Siswandono, S. 2018. Multicomponent crystallization of ketoprofen-nicotinamide for improving the solubility and dissolution rate. *Chemistry Journal of Moldova*, 13(2), 74–81. <https://doi.org/10.19261/cjm.2018.493>.
- Zaini, E., Fitriani, L., Sari, R. Y., Rosaini, H., Horikawa, A., & Uekusa, H. 2019. Multicomponent Crystal of Mefenamic Acid and N-Methyl-D-Glucamine: Crystal Structures and Dissolution Study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(7), 2341–2348. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.02.003>
- Zaini, E., Sumirtapura, Y. C., Soewandhi, S. N., & Halim, A. (2010). Identifikasi Interaksi Fisika Antara Trimetoprim dan Sulfametoksazol dengan Metode Kontak Kofler dan Reaksi Kristalisasi. *Majalah Farmasi Indonesia*, 21(1), 32-3.

How to cite this Article: Sonita, H., Umar, S., Zaini, E., 2023. Preparasi dan Karakterisasi Sifat Fisikokimia Multikomponen Ketoprofen dengan Kofomer Proline. *Journal Pharmacy & Science*, 6(2), 79-88.