ISSN 2797-2100
JURNAL BUANA FARMA
Sekretariat:
Fakultas Farmasi UBP Jln. Ronggo Waluyo
Sirnabaya, Teluk Jambe, District, Karawang, Jawa
Barat, 41361
Website: http://journal.ubpkarawang.ac.id/mahasiswa/index.php/buanafarma

KOKRISTALISASI KETOPROFEN-ASAM TARTRAT-NaCl UNTUK PENINGKATAN SIFAT KELARUTAN

Muhammad Taqiyyuddin Fahmi[1], Eka Deddy Irawan[2], Budipratiwi Wisudyaningsih[1], Kuni Zu'aimah Barikah[1], Yudi Wicaksono[1]*

[1]Kelompok Riset Bahan Aktif Farmasi dan Eksipien Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, Indonesia
[2]Kelompok Riset Penghantaran Obat Fakultas Farmasi Universitas Jember, Jember, Indonesia

*Penulis Korespondensi: yudi.farmasi@unej.ac.id

Abstrak

Ketoprofen merupakan senyawa obat dengan efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik yang mempunyai kelarutan sangat rendah. Tujuan penelitian adalah peningkatan kelarutan ketoprofen dengan metode kokristalisasi. Kokristalisasi dilakukan dengan metode penguapan pelarut menggunakan koformer asam tartrat dan penambahan garam anorganik NaCl. Karakterisasi padatan kokristal dilakukan dengan PXRD, DSC, FTIR dan SEM. Kokristal dievaluasi kelarutan dan disolusinya dalam media air suling. Hasil karakterisasi menunjukkan bahwa padatan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl merupakan padatan kristalin yang mempunyai sifat padatan berbeda dibandingkan padatan bahan awal ketoprofen dan asam tartrat. Kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl menunjukan kelarutan dan disolusi ketoprofen yang lebih tinggi secara signifikan ($p<0,05$) dibandingkan kelarutan dan disolusi ketoprofen awal.
Kata kunci: Ketoprofen, kokristalisasi, asam tartrat, NaCl, kelarutan

Abstract

Ketoprofen is a drug compound with analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic effects with very low solubility. The research aims to increase the solubility of ketoprofen using the cocrystallization method. Cocrystallization was carried out using a solvent evaporation method using a tartaric acid coformer and adding the inorganic salt NaCl. Cocrystal solids were characterized using PXRD, DSC, FTIR, and SEM. The cocrystals were evaluated for their solubility and dissolution in distilled water. The characterization results show that the ketoprofen-tartaric acid-NaCl cocrystal solid is a crystalline solid with different solid properties than the solid starting materials of ketoprofen and tartaric acid. Ketoprofen-tartaric acid-NaCl cocrystals showed significantly higher ketoprofen solubility and dissolution ($p<0.05$) than initial ketoprofen solubility and dissolution.
Keywords: *Ketoprofen, cocrystallization, tartaric acid, NaCl, solubility*

PENDAHULUAN

Ketoprofen merupakan obat golongan antiinflamasi non steroid turunan asam propionat yang mempunyai efek farmakologis sebagai analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik (Shohin et al., 2011). Mekanisme kerja dari ketoprofen yaitu melalui penghambatan siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2 secara nonselektif pada sintesis prostaglandin (Alkandahri et al., 2018). Penggunaan ketoprofen dalam pengobatan antara lain yaitu untuk mengatasi nyeri dan inflamasi pada osteoarthritis dan rheumatoid arthritis (Shohin et al., 2012).

Ketoprofen pada sistem klasifikasi biofarmasetika (*Biopharmaceutical Classification System*) termasuk senyawa obat kelas II yaitu mempunyai permeabilitas tinggi namun kelarutan sangat rendah. Kelarutan ketoprofen dalam air hanya sekitar 51 mg/L sehingga pada penggunaan per oral menyebabkan bioavailabilitasnya sangat rendah (Shohin et al., 2011). Oleh karena itu perlu upaya untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen

dalam rangka memperbaiki bioavailabilitas per oralnya.

Kelarutan senyawa obat dapat ditingkatkan dengan berbagai macam metode seperti pembentukan garam, dispersi padat dan kokristalisasi (Ainurofiq et al., 2021). Kokristalisasi merupakan salah satu metode yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat terutama golongan asam lemah. Kokristal adalah padatan kristalin terdiri dari dua atau lebih molekul berbeda yang terangkai dalam kisi kristal yang sama oleh interaksi intermolekuler nonkovalen seperti ikatan hidrogen, gaya van der waals dan tumpang tindih π-π (Sun et al., 2019). Kokristalisasi diketahui dapat meningkatkan kelarutan senyawa obat melalui mekanisme penurunan energi kisi kristal. Keuntungan dari metode kokristalisasi yaitu dapat memperbaiki kelarutan bahan obat tanpa mempengaruhi sifat farmakologis (Babu & Nangia, 2011).

Beberapa penelitian pembentukan kokristal menunjukkan bahwa penggunaan garam-garam anorganik dapat mempermudah pembentukan kokristal antara senyawa obat dan koformer. Garam-garam anorganik pada proses kokristalisasi dapat berperan sebagai jembatan atau penghubung antara molekul senyawa obat dengan koformer sehingga interaksi intermolekuler meningkatkan (Song et al., 2020). Beberapa garam anorganik yang telah digunakan untuk pembentukan kokristal antara lain adalah NaCl, $CaCl_2$, $CuCl_2$, dan $AgNO_3$ (Song et al., 2020; Shemchuk et al., 2020).

Asam tartrat merupakan senyawa golongan asam karboksilat yang bersifat mudah larut dalam air, etanol dan metanol. Struktur molekul asam tartrat mempunyai 4 gugus donor dan 6 gugus akseptor ikatan hidrogen yang mudah membentuk interaksi ikatan hidrogen dengan molekul lain. Senyawa ini termasuk senyawa golongan *Generally Recognized as Safe* (*GRAS*) sehingga sering digunakan sebagai koformer untuk kokristalisasi senyawa obat (Wouters et al., 2011). Berdasarkan uraian diatas maka dilakukan penelitian untuk peningkatan kelarutan ketoprofen dengan metode kokristalisasi. Kokristalisasi ketoprofen dilakukan dengan menggunakan koformer asam tartrat dan penambahan garam anorganik.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan adalah ketoprofen dari PT Dexa Medica (Palembang, Indonesia), asam tartrat (Merck KGaA, Jerman), NaCl (Merck KGaA, Jerman), metanol (Smart-Lab Indonesia, Indonesia) dan air suling.

Alat

Alat yang digunakan antara lain adalah powder x-Ray diffractometer (Panalytical Xpert Pro), differential scanning calorimeter (Thermo plus 8230), spektrofotometer UV-VIS (Thermo Scientific), fourier transform infrared spektrofotometer (Bruker Alpha II), scanning electron microscope (Hitaci TM3000), alat uji disolusi (Logan UDT 804), orbital shaker (Thermo Scientific), timbangan analitik (Precisa ES) dan magnetic strirer (IKA C-MAG HS7).

Kokristalisasi ketoprofen

Kokristalisasi ketoprofen dilakukan dengan koformer asam tartrat dan garam anorganik NaCl menggunakan perbandingan stoikiometris (1:1:1). Ketoprofen (548,41 mg), asam tartrat (325,42 mg) dan NaCl (126,15 mg) dimasukkan dalam gelas

Beaker, kemudian ditambahkan metanol sebanyak 10 ml. Larutan dalam gelas Beaker kemudian diaduk dengan pengaduk magnit kecepatan 200 rpm selama 30. Gelas Beaker kemudian ditutup dengan lembaran aluminium yang diberi lubang-lubang kecil dan didiamkan pada suhu ruang (25^{o}C) sehingga semua pelarut menguap. Padatan kering yang dihasilkan kemudian direduksi dengan menggunakan mortar-stamper dan disimpan dalam desikator sampai pengujian berikutnya.

Karakterisasi dengan *powder x-Ray diffractometer* (PXRD)

Serbuk sampel dimasukkan dalam ruang sampel holder dari PXRD. Pengujian dilakukan dengan sumber radiasi CuKα (1,54060 λ) dengan tegangan diatur pada 40kV dan arus 30 mA. Pengukuran pada posisi sudut 2θ dilakukan rentang 5-50^{o} dengan kecepatan pemindaian 10^{o}/menit (Wicaksono et al., 2018).

Karakterisasi dengan *differential scanning calorimeter* (DSC)

Sampel sebanyak 2 mg dimasukkan dalam wadah aluminium, kemudia ditutup rapat dengan bantuan alat tekan. Wadah berisi serbuk sampel kemudian dimasukkan dalam ruang sampel pada DSC dan alat dijalankan. Pengujian dilakukan pada rentang suhu 30-250^{o}C dengan laju pemanasan 10^{o}C per menit pada kondisi aliran udara kering dengan laju 50 mL per menit (Wicaksono et al., 2018).

Karakterisasi dengan *fourier transform infrared spectrophotometer* (FTIR)

Sejumlah serbuk sampel diletakkan pada papan sampel dari alat FTIR. Kemudian dilakukan pengujian pada rentang bilangan gelombang 600-4000 cm^{-1} dengan resolusi pengujian 4 cm^{-1} (Wicaksono et al., 2018).

Karakterisasi dengan *scanning electron microscope* (SEM)

Papan sampel dari SEM diberi perekat dua sisi kemudian ditaburkan merata sejumlah serbuk sampel. Papan sampel selanjutnya dimasukkan ke dalam holder base dari SEM dan dilakukan pengamatan partikel sampel pada tegangan 15 kV dengan perbesaran yang sesuai (Wicaksono et al., 2018).

Uji Kelarutan

Kelarutan jenuh dalam air suling dari sampel kokristal dan ketoprofen murni diuji dengan menggunakan metode pengocokan. Serbuk sampel berlebih (± 50 mg) dimasukkan Erlenmeyer 250 mL, kemudian ditambahkan air suling 25 mL. Erlenmeyer ditutup rapat dengan lembaran aluminium kemudian dikocok dengan alat pengocok selama 12 jam (150 rpm, 37±0,5 ^{o}C). Setelah pengocokan, larutan disaring dengan membran filler selulosa nitrat 0,45µm, kemudian kadar ketoprofen dalam filtrat ditentukan dengan spektrofotometer UV-VIS. Pengujian kelarutan dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali (Wicaksono et al., 2018).

Uji disolusi

Serbuk sampel yang ekuivalen dengan 50 mg ketoprofen dilakukan uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe II. Pengujian dilakukan dengan media air suling sebanyak 900 mL pada suhu 37±0,5^{o}C dengan kecepaan pengadukan 100 rpm. Pengambilan sampel media disolusi (5 mL)

dilakukan pada menit ke-0, 15, 30, 45, 60, 90 dan 120 dan dilakukan penggantian media disolusi baru dengan volume yang sama. Kadar ketoprofen dalam sampel ditentukan dengan spektrofotometer UV-VIS. Pengujian disolusi dilakukan dengan pengulangan sebanyak 3 kali (Wicaksono et al., 2018).

Analisis Statistik

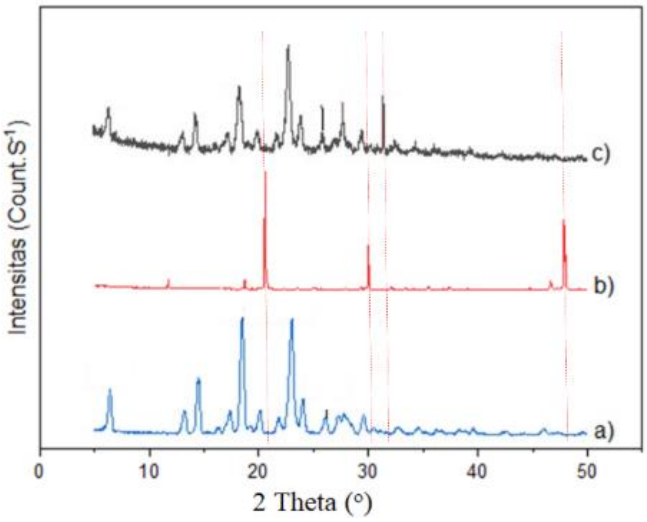
Analisis statistik pada data sampel dilakukan dengan uji T independen menggunakan perangkat lunak SPSS 25.0. Data antar kelompok sampel dianggap berbeda secara signifikan jika nilai p <0,05 dan dianggap tidak berbeda secara signifikan jika nilai p >0,05.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Difraktogram PXRD

Difraktogram dari ketoprofen, asam tartrat dan ketoprofen-asam tartrat-NaCl dapat dilihat pada Gambar 1. Difraktogram ketoprofen menunjukan puncak-puncak difraksi dari posisi 2θ antara lain pada 6,43; 18,37; 23,03; dan 26,19^o, sedangkan difraktogram asam tartrat menunjukan puncak-puncak difraksi dari posisi 2θ antara lain pada 11,74; 18,75; dan 30,01^o, yang mana mempunyai kesesuaian dengan penelitian sebelumnya (Roca-Paixão et al., 2022; Wicaksono et al., 2023).

Kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl menunjukan difraktogram dengan puncak-puncak difraksi yang merupakan kombinasi dari puncak-puncak difraksi ketoprofen dan asam tartrat. Namun demikian, pada difraktogram kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl menunjukkan hilangnya beberapa puncak difraksi dan terjadinya puncak difraksi baru jika dibandingkan difraktogram individual dari ketoprofen dan asam tartrat. Puncak difraksi asam tartrat yang tidak tampak pada difraktogram kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl pada posisi 2θ antara lain pada 20,59; 30,01 dan 47,84^o. Puncak difraksi baru yang tampak pada difraktogram kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl dibandingkan difraktogram individual ketoprofen dan asam tartrat pada posisi 2θ antara lain pada 31,51^o. Terjadinya puncak difraksi baru dan tidak tampaknya beberapa puncak difraksi pada difraktogram kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl dibandingkan difraktogram ketoprofen dan asam tartrat mengindikasikan bahwa antara ketoprofen dan asam tartrat terjadi interaksi intermolekuler sehingga menghasilkan padatan kristalin baru yaitu kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl (Wicaksono et al., 2022). Perubahan pola difraksi dari padatan kokristal ketoprofen dibandingkan dengan difraktogram individual ketoprofen dan koformer juga ditunjukkan pada kokristal ketoprofen-asam malonat, ketoprofen-trometamin dan ketoprofen-asam suksinat-sakarin (Wicaksono et al., 2018; Fitriani et al., 2022, Imanto et al., 2024).

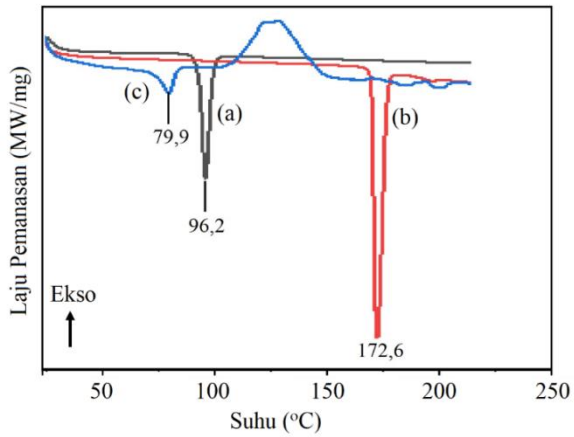


Gambar 1. Difraktogram PXRD dari a) ketoprofen, b) asam tartrat, dan c) kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl

Pembentukan padatan dengan fase kristalin baru pada kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl dapat mempengaruhi sifat kelarutan dari bahan-bahan penyusunnya. Kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl merupakan padatan kristalin multikomponen dimana kelarutan dari masing-masing bahan penyusunnya dipengaruhi oleh kekuatan energi kisi antar molekul dalam padatan kristalin tersebut. Penurunan energi kisi dari padatan kokristal dapat menyebabkan peningkatan kelarutan dari bahan penyusun kokristal (Wicaksono et al., 2018).

Termogram DSC

Termogram DSC dari ketoprofen, asam tartrat dan ketoprofen-asam tartrat-NaCl dapat dilihat pada Gambar 2. Pada termogram DSC ketoprofen tampak puncak endotermik tajam pada suhu 96,2 ^{o}C dengan nilai entalpi sebesar 96,36 J/g. Puncak endotermik tersebut mengindikasikan titik lebur dari ketoprofen yang mempunyai kesesuaian dengan penelitian sebelumnya (Wicaksono et al., 2018). Asam tartrat menunjukan termogram dengan puncak endotermik tajam pada suhu 172,6 ^{o}C dengan nilai entalpi sebesar 229,10 J/g. Puncak endotermik tersebut sesuai dengan pustaka yang mengindikasikan titik lebur dari asam tartrat (Roca-Paixão et al., 2022).

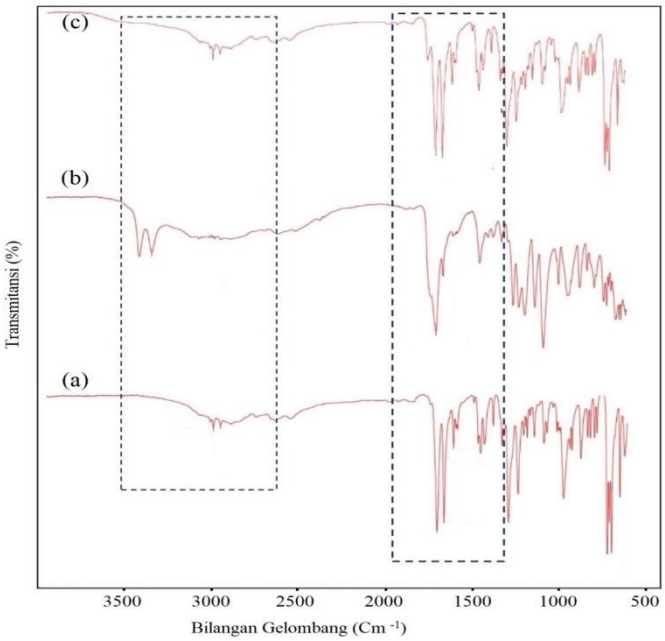


Gambar 2. Termogram DSC dari a) ketoprofen, b) asam tartrat, dan c) kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl

Termogram DSC dari kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl menunjukan adanya puncak endotermik pada suhu 79,9 ^{o}C dengan nilai entalpi sebesar 23,548 J/g. Puncak endotermik tersebut mengindikasikan titik lebur dari padatan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl yang mana lebih rendah dibandingkan titik lebur individual dari ketoprofen dan asam tartrat. Titik lebur padatan yang lebih rendah mengindikasikan bahwa komponen penyusun padatan membentuk interaksi intermolekuler sehingga menghasilkan padatan kristalin dengan energi kisi kristal yang lebih rendah pula (Wicaksono et al., 2020). Padatan dengan titik lebur rendah mengindikasikan sifat kelarutan yang lebih tinggi (Wicaksono et al., 2018). Padatan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl menunjukkan titik lebur dan entalpi peleburan yang lebih rendah dibandingkan bahan penyusun kokristal sehingga diperkirakan mempunyai kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan padatan ketropofen awal.

Spektra FTIR

Spektra FTIR dari ketoprofen, asam tartrat dan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl ditunjukan pada Gambar 3. Ketoprofen mempunyai spektra dengan puncak-puncak serapan spesifik pada bilangan gelombang 2979 dan 2938 cm^{-1} (regangan -OH), 1693 cm^{-1} (regangan C=O karboksilat), 1653 cm^{-1} (regangan C=O keton), serta 1597 dan 1456 cm^{-1} (regangan C=C aromatis) (Wicaksono et al., 2018). Spektra dari asam tartrat menunjukan puncak-puncak serapan spesifik pada bilangan gelombang 3327 cm^{-1} (regangan OH) dan 1695 cm^{-1} (regangan C=O karboksilat) (Himawan et al., 2019).

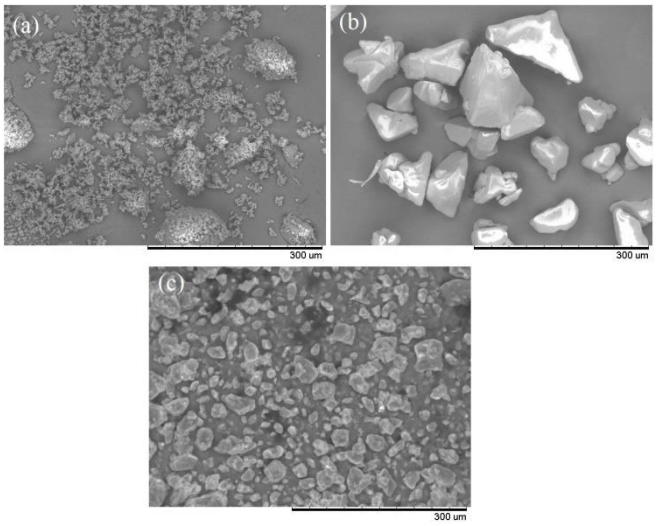


Gambar 3. Spektra FTIR dari a) ketoprofen, b) asam tartrat, dan c) kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl

Spektra dari kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl mempunyai puncak-puncak serapan yang merupakan gabungan dari puncak-puncak serapan ketoprofen dan asam tartrat. Namun demikian, pada beberapa puncak serapan dari gugus-gugus fungsi tampak adanya perubahan dan pergeseran pada posisi bilangan gelombang. Adanya puncak-puncak serapan yang mengalami perubahan atau pergeseran mengindikasikan telah terjadinya interaksi intermolekuler antar gugus-gugus fungsi dari puncak-puncak serapan tersebut (Wicaksono et al., 2023). Hal sama juga ditunjukan pada spektra FTIR dari kokristal ketoprofen-asam malonat, ketoprofen-trometamin dan ketoprofen-asam suksinat-sakarin (Wicaksono et al., 2018; Fitriani et al., 2022, Imanto et al., 2024). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ketoprofen dan asam tartrat dalam padatan kokristal tersebut bukan campuran fisik namun telah membentuk interaksi intermolekuler sehingga menghasilkan sistem padatan baru dari kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl.

Mikrograf SEM

Mikrograf pemeriksaan dengan SEM dari ketoprofen, asam tartrat dan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl ditunjukan pada Gambar 4.



Gambar 4. Mikrograf pemeriksaan dengan SEM dari a) ketoprofen, b) asam tartrat, dan c) kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl (perbesaran 300x)

Morfologi partikel ketoprofen menunjukkan bentuk tidak beraturan, sedangkan asam tartrat berbentuk piramid dengan permukaan halus. Kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl tampak sebagai partikel tidak beraturan dengan permukaan halus. Ukuran partikel dari kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl berkisar antara 10-30 µm. Morfologi kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl tampak berbeda dengan ketoprofen dan asam tartrat mengindikasikan bahwa padatan kokristal tersebut bukan campuran fisik dari bahan-bahan penyusunnya melainkan merupakan fase padatan baru dari bahan-bahan penyusunnya (Wicaksono et al., 2022).

Kelarutan

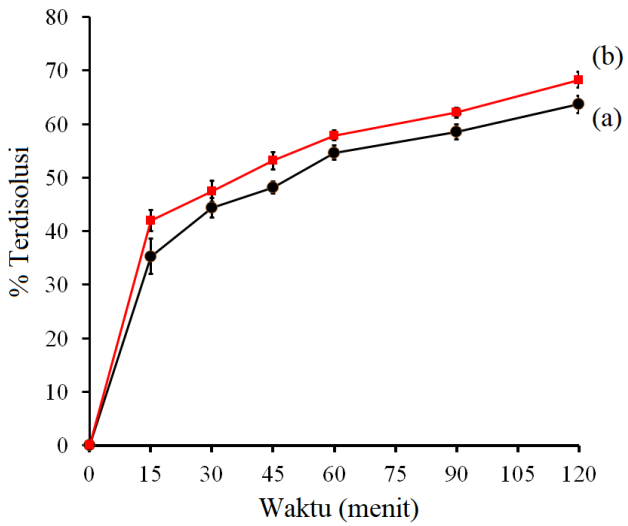
Kelarutan merupakan parameter penting yang mempengaruhi proses absorpsi dan efek farmakologis dari suatu senyawa obat. Pengujian kelarutan dalam air menunjukan ketoprofen

mempunyai kelarutan sebesar 29,77±0,18 mg/L, sedangkan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl mempunyai kelarutan sebesar 35,49±0,10 mg/L. Kokristalisasi ketoprofen menjadi kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl menghasilkan padatan dengan kelarutan lebih tinggi secara signifikan ($p<0,05$). Pengujian PXRD dan DSC menunjukkan bahwa kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl merupakan padatan kristalin dengan titk lebur yang lebih rendah dibandingkan titik lebur individual dari ketoprofen dan asam tartrat.

Kelarutan padatan kristalin salah satunya dipengaruhi oleh kekuatan interaksi antar molekul penyusun dalam padatan. Semakin kuat interaksi antar molekul dalam padatan maka energi kisi kristal akan semakin tinggi pula sehingga padatan sulit larut dan sebaliknya (Wicaksono et al., 2018). Pembentukan ketoprofen menjadi padatan kokristal menunjukan peningkatan kelarutan. Hal ini mengindikasikan bahwa energi kisi kristal dari padatan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl lebih rendah dibandingkan padatan kristal ketoprofen. Kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl merupakan padatan kristalin multikomponen dimana keberadaan asam tartrat dan NaCl mempengaruhi kekuatan interaksi antar molekul dalam sistem padatan dan packing kristal sehingga menurunkan energi kisi kristal (Wicaksono et al., 2020).

Disolusi

Profil disolusi dalam media air dari ketoprofen dan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl ditunjukan pada Gambar 5.



Gambar 5. Profil disolusi dari (a) ketoprofen dan (b) kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl dalam media air

Padatan ketoprofen murni menunjukkan % terdisolusi pada waktu 15 dan 120 menit sebesar 35,77±3,29 dan 63,69±1,96 %, sedangkan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl pada waktu yang sama menunjukkan ketoprofen terdisolusi sebesar 41,93±1,46 dan 68,26±1,59 %. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl pada awal dan akhir disolusi mempunyai % ketoprofen terdisolusi yang lebih tinggi secara signifikan ($p<0,05$) dibandingkan padatan ketoprofen murni. Laju disolusi suatu padatan berbanding lurus dengan kelarutannya (Deng et al., 2012). Hasil uji kelarutan menunjukan bahwa padatan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl mempunyai kelarutan dalam air lebih tinggi dibandingkan padatan ketoprofen murni. Oleh karena itu peningkatan laju disolusi kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl dikarenakan kelarutannya dalam air yang lebih tinggi (Li et al., 2021). Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pembentukan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl meningkatkan laju disolusi dari ketoprofen.

PENUTUP

Kesimpulan

Kokristalisasi ketoprofen telah dilakukan dengan koformer asam tartrat dan garam anorganik NaCl dengan perbandingan stoikiometris (1:1:1). Karakterisasi dengan PXRD, DSC, FTIR dan SEM menunjukan bahwa kokristalisasi menghasilkan padatan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl dengan sifat padatan yang berbeda dibandingkan bahan awal ketoprofen dan asam tartrat. Pembentukan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl menunjukan peningkatan kelarutan dan disolusi ketoprofen secara signifikan ($p<0,05$) dibandingkan ketoprofen murni. Oleh karena itu, kokristalisasi merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan sifat kelarutan dari ketoprofen.

Saran

Penelitian selanjutnya yang perlu dilakukan adalah karakerisasi untuk mengetahui pengaruh NaCl terhadap padatan kokristal ketoprofen-asam tartrat-NaCl.

DAFTAR PUSTAKA

Ainurofiq, A., Putro, D., Ramadhani, D., Putra, G., & Do Espirito Santo, L. C. (2021). A review on solubility enhancement methods for poorly water-soluble drugs. Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences, 10(1), 137.

Alkandahri, MY., PN Siahaan., Salim, E., and Fatimah, C. AntiInflammatory Activity of Cep-cepan Leaves (*Castanopsis costata* (Blume) A.DC). *International Journal of Current Medical Sciences*. 2018; 8(4A): 424-429.

Babu, N. J., & Nangia, A. (2011). Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. Crystal Growth & Design, 11(7), 2662–2679.

Deng, Y., Sun, Wang, Sui, She, Zhai, & Wang. (2012). Effect of particle size on solubility, dissolution rate, and oral bioavailability: evaluation using coenzyme Q10 as naked nanocrystals. International Journal of Nanomedicine, 5733.

Fitriani, L., Firdaus, W.A., Sidadang, W., Rosaini, H., Putra, O.D., Oyama, H., Uekusa, H., & Zaini, E. (2022). Improved Solubility and Dissolution Rate of Ketoprofen by the Formation of Multicomponent Crystals with Tromethamine. Crystals, 12, 275.

Himawan, A., Djide, N. J. N., Mudjahid, M., Lukita, A. D. I., Arjuna, A., & Aliyah. (2019). Physicochemical and Micromeritics Properties of Ketoprofen-Tartaric Acid Binary System. Journal of Physics: Conference Series, 1341(7), 072004.

Imanto, T., Wikantyasning, E.R., Nurwaini, S., Amalia, M., Sambudi, N.S., & Harun, N.Y. (2024). Preparation And Solid-State Characterization of Ketoprofen-Succinic Acid-Saccharin Co-Crystal with Improved Solubility. International Journal of Applied Pharmaceutics, 16(1), 275-279.

Li, J., Hao, X., Wang, C., Liu, H., Liu, L., He, X., & Sun, C. C. (2021). Improving the Solubility, Dissolution, and Bioavailability of Metronidazole via Cocrystallization with Ethyl Gallate. Pharmaceutics, 13(4), 546.

Roca-Paixão, L., Correia, N. T., Danède, F., Guerain, M., & Affouard, F. (2022). Carbamazepine/Tartaric Acid Cocrystalline

Forms: When Stoichiometry and Synthesis Method Matter. Crystal Growth & Design, 23(3), 1355–1369.

Shemchuk, O., Braga, D., Grepioni, F., & Turner, R. J. (2020). Co-crystallization of antibacterials with inorganic salts: paving the way to activity enhancement. RSC Advances, 10(4), 2146–2149.

Shohin, I. E., Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V., & Vasilenko, G. F. (2011). Evaluation of In Vitro Equivalence for Drugs Containing BCS Class II Compound Ketoprofen. Dissolution Technologies, 18(1), 26–29.

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., & Dressman, J. B. (2012). Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen. Journal of Pharmaceutical Sciences, 101(10), 3593–3603.

Song, L., Robeyns, K., Tumanov, N., Wouters, J., & Leyssens, T. (2020). Combining API in a dual-drug ternary cocrystal approach. Chemical Communications, 56(86), 13229–13232.

Sun, L., Wang, Y., Yang, F., Zhang, X., & Hu, W. (2019). Cocrystal Engineering: A Collaborative Strategy toward Functional Materials. Advanced Materials, 31(39). Portico.

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.

Wicaksono, Y., Setyawan, D., Nugraha, A. S., & Siswandono, S. (2020). Thermal Behavior of Cocrystal: A Case Study of Ketoprofen-Malonic Acid and Ketoprofen-Nicotinamide Cocrystals. Sains Malaysiana, 49(11), 2679–2687.

Wicaksono, Y., Tsaniyah, S. F., Wisudyaningsih, B., Barikah, K. Z., & Sari, L. O. R. K. (2022). Preparation of Atorvastatin Calcium-Dipicolinic Acid Multicomponent Solids by Liquid-Assisted Grinding Method to Increase Solubility. Molekul, 17(3), 365-372.

Wicaksono, Y., Wisudyaningsih, B., Priyadi, K.P., Laily, A.P., & Putri, S.B. (2023). Effect of Hydrophilic Polymers on Solubility Properties of Ketoprofen - 2,5-Dihydroxybenzoic Acid Multicomponent Solids. Molekul. 18 (3), 369-377.

Wouters, J., Rome, S., & Quéré, L. (2011). Monographs of most Frequent Co-Crystal Formers. Pharmaceutical Salts and Co-Crystals, 338–382