

Pembentukan kokristal Ketoprofen-Urea-NaCl untuk Peningkatan Sifat Kelarutan

Aisyah Prida Laily¹, Eka Deddy Irawan², Budipratiwi Wisudyaningsih¹, Kuni Zu'aimah Barikah¹, Yudi Wicaksono^{1*}

¹Kelompok Riset Bahan Aktif Farmasi dan Eksiipen, Fakultas Farmasi, Universitas Jember

²Kelompok Riset Penghantaran Obat, Fakultas Farmasi, Universitas Jember

Keywords:

Cocrystal
Ketoprofen
Urea
NaCl
Solubility

ABSTRACT

Ketoprofen is a potent non-steroidal anti-inflammatory drug compound but is difficult to dissolve in water. This research aims to increase the solubility of ketoprofen through cocrystallization using a urea coformer with the addition of the inorganic salt NaCl. Cocrystallization was carried out using the solvent evaporation method using methanol. The characterization of the cocrystal results included PXRD, DSC, and FTIR. At the same time, the solubility evaluation was carried out using a solubility test in distilled water and a dissolution test in phosphate buffer media pH 7.4. The results showed that ketoprofen forms a cocrystal with the urea coformer, whereas adding NaCl produces a ketoprofen-urea-NaCl cocrystal with a lower crystallinity and melting point. The solubility of ketoprofen-urea-NaCl cocrystals in distilled water was 183.82 ± 2.84 mg/L, while ketoprofen-urea and ketoprofen cocrystals were 174.23 ± 6.83 and 171.12 ± 6.29 mg/L, respectively. The dissolution test in phosphate buffer medium pH 7.4 showed the dissolution rate of ketoprofen-urea-NaCl cocrystals > ketoprofen-urea cocrystals > ketoprofen.



Journal of Agropharmacy is licensed under [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Email Corresponding Author: yudi.farmasi@unej.ac.id

1. PENDAHULUAN

Ketoprofen adalah senyawa obat antiinflamasi golongan non steroid yang mempunyai efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. Obat ini sering digunakan untuk pengobatan nyeri dan inflamasi pada kasus reumatoid arthritis, osteoarthritis akut dan kronik, serta untuk mengurangi nyeri ringan sampai sedang seperti nyeri setelah operasi, postpartum, dan ortopedi (Shohin, 2012). Mekanisme kerja dari ketoprofen yaitu dengan menurunkan produksi prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase (Velásquez, 2014).

Ketoprofen menunjukkan efek farmakologis yang lebih baik dibandingkan ibuprofen, diclofenac, naproxen, dan asam asetil salisilat (Sarzi-Puttini, 2013; Gaskell, 2017). Selain itu, ketoprofen juga dilaporkan mempunyai reliabilitas yang tinggi sehingga digunakan secara luas sebagai kontrol positif pada pengujian-pengujian khasiat dan tolerabilitas obat (Sarzi-Puttini, 2011). Namun demikian, ketoprofen bersifat sulit larut dalam air sehingga absorpsinya dalam saluran cerna dibatasi oleh proses pelarutan (Shohin, 2012). Dengan demikian, diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen dalam rangka memperbaiki absorpsi dan efektivitas terapeutiknya.

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat adalah melalui pembentukan kokristal. Kokristal adalah kristalin kompleks yang mengandung dua jenis atau lebih molekul dalam satu kisi yang sama melalui interaksi non kovalen (Qiao, 2011). Kristalisasi senyawa obat mempunyai

kelebihan yaitu stabilitasnya lebih baik dibandingkan bentuk amorf dan aktivitas farmakologis senyawa obat tidak berubah karena kokristal hanya melibatkan interaksi antar molekul non kovalen yang tidak merubah struktur molekul dari senyawa penyusunnya (Rachmaniar, 2020).

Pada kristalisasi senyawa obat, diperlukan penambahan bahan koformer. Koformer dan senyawa obat dalam sistem kokristal membentuk interaksi antar molekul non kovalen seperti interaksi ikatan hidrogen, Van der Waals, dan tumpang tindih π - π (Qiao, 2011). Urea merupakan salah satu koformer yang sering digunakan dalam pembentukan kokristal. Pada struktur molekul urea terdapat gugus donor dan akseptor ikatan hidrogen sehingga dapat membentuk struktur kokristal dengan molekul obat (Rachmaniar, 2020). Beberapa kokristal senyawa obat yang menggunakan koformer urea antara lain adalah nitrofurantoin, 5-fluorouracil dan estradiol (Khan, 2017; Cuadra, 2020; Shayanfar, 2020).

Beberapa penelitian kristalisasi senyawa obat menunjukkan bahwa penambahan garam-garam anorganik dapat mempermudah interaksi antar molekul antara senyawa obat dan koformer. Garam anorganik pada sistem kokristal dapat berperan sebagai jembatan atau penghubung antara molekul obat dengan koformer sehingga interaksi intermolekul menjadi lebih mudah dan meningkat (Song, 2020). Garam-garam anorganik yang sering digunakan dalam pembentukan kokristal antara lain adalah NaCl, CaCl_2 , AgNO_3 , dan CuCl (Shemchuk, 2020; Song, 2020). Berdasarkan uraian diatas, tujuan dari penelitian ini adalah melakukan kokristalisasi ketoprofen menggunakan koformer urea dengan penambahan garam anorganik (NaCl) dalam rangka untuk meningkatkan kelarutan dari ketoprofen.

2. BAHAN DAN METODE

2.1. Bahan

Bahan yang digunakan adalah ketoprofen (Tokyo Chemical Industry Co., LTD.), urea (Merck, Jerman), natrium klorida (Merck, Jerman), metanol, dan air suling.

2.2. Metode

Kokristalisasi Ketoprofen

Kokristalisasi ketoprofen dilakukan dengan metode penguapan pelarut. Bahan-bahan perbandingan stoikiometris (1:1:1) yaitu ketoprofen (204,64 mg), urea (48,33 mg) dan NaCl (47,03 mg) dimasukkan dalam gelas beaker, kemudian ditambah metanol sebanyak 5 ml dan diaduk dengan pengaduk magnet (200 rpm; 25°C) selama 30 menit. Gelas beaker berisi larutan ketoprofen-urea-NaCl kemudian ditutup dengan aluminium foil yang diberi lubang-lubang kecil dan disimpan pada suhu ruang (25°C) sampai semua pelarut menguap. Padatan kering yang dihasilkan kemudian direduksi menggunakan mortir dan diayak dengan ayakan ukuran mesh 80. Serbuk padatan dimasukkan dalam vial coklat dan disimpan dalam desikator untuk pengujian selanjutnya.

Karakterisasi dengan PXRD

Pengujian dilakukan dengan alat difraktometer (Panalytical Xpert Pro) menggunakan radiasi $\text{CuK}\alpha$ (1,54060 Å) pada tegangan 40 Kv dan arus 30 mA. Serbuk sampel diletakkan pada papan sampel lalu diratakan menggunakan spatula. Pengukuran dilakukan pada rentang 5-50° dalam sudut 2 θ dengan kecepatan pemindaian 10°/menit.

Karakterisasi dengan DSC

Karakterisasi ini dilakukan menggunakan Thermo Plus EVO DSC 8230. Hasil yang didapatkan pada pengujian ini berupa titik lebur dan entalpi peleburan. Tujuan dilakukan DSC adalah untuk mengetahui jumlah panas yang dilepaskan atau diserap pada fase transisi. Ditimbang sejumlah sampel dan dimasukkan dalam wadah aluminium yang kedap udara, ditutup rapat dengan alat tekan dan dimasukkan dalam ruang uji DSC. Pengukuran dilakukan pada suhu pemanasan 30–200 °C dengan laju pemanasan 10°C/menit di bawah aliran gas nitrogen kering dengan laju aliran 50 mL/menit (Wicaksono, 2018).

Karakterisasi dengan FTIR

Spektra FTIR ditentukan dengan alat Thermo Scientific Nicolet IS10. Karakterisasi ini dilakukan untuk menganalisis interaksi intermolekul antar molekul dalam padatan sampel. Tahapan karakterisasi yang dilakukan yaitu sejumlah sampel diletakkan pada papan sampel dari peralatan dan dilakukan pengujian pada rentang bilangan gelombang 600-4000 cm^{-1} dengan resolusi 4 cm^{-1} (Wicaksono, 2020).

Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan menggunakan metode pengocokan. Sampel sejumlah 30 mg dimasukkan pada tabung reaksi, kemudian ditambah air suling sebanyak 20 ml. Tabung reaksi kemudian ditutup rapat dengan aluminium foil dan dikocok dengan alat pengocok selama 24 jam. Supernatan disaring dengan membran filter selulosa nitrat 0,45 μm dan kadar ketoprofen ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Pengujian kelarutan dilakukan dengan tiga kali pengulangan (Wicaksono, 2018).

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan alat uji disolusi tipe dayung (Logan UDT 804) dalam media dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 900 ml. Sampel yang digunakan ekuivalen dengan 50 mg ketoprofen dan alat diatur pada kecepatan pengadukan 100 rpm dan suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Media disolusi diambil sebanyak 5 ml media pada menit ke- 15, 30, 45, 60, 75, dan 90 menit dan dilakukan penggantian media disolusi baru dengan jumlah yang sama. Larutan sampel disaring dengan membran filter 0,45 μm dan kadar ketoprofen ditentukan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Pengujian disolusi dilakukan dengan tiga kali pengulangan (Wicaksono, 2018).

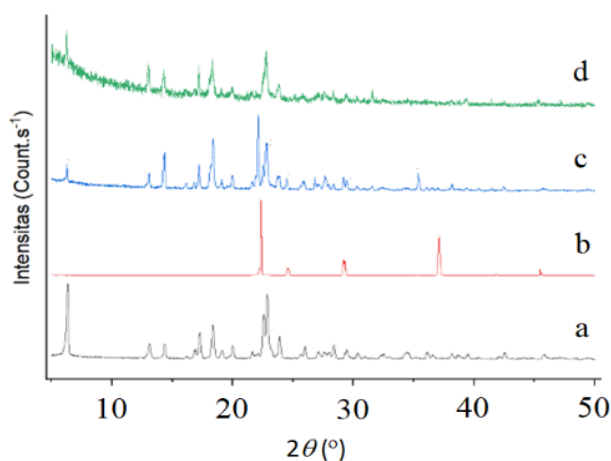
Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan dengan uji ANOVA menggunakan perangkat lunak SPSS 22.0 *for windows*. Perbedaan data antar kelompok sampel dianggap berbeda bermakna jika nilai $p < 0,05$ dan dianggap tidak berbeda bermakna jika nilai $p > 0,05$ (Wicaksono dkk., 2017).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Difraktogram PXRD

Karakterisasi PXRD digunakan untuk menganalisis fase atau jenis dari padatan sampel. Sampel padatan jenis kristalin menunjukkan puncak-puncak difraksi tajam pada difraktogram PXRD (Sopyan, 2021). Difraktogram pada PXRD dari ketoprofen, urea, ketoprofen-urea dan ketoprofen-urea-NaCl tampak pada gambar 1. Difraktogram ketoprofen menunjukkan puncak-puncak difraksi 2θ pada $6,3; 13,03; 14,3; 17,2; 18,3; 22,5; 22,8$ dan $23,8^\circ$ yang mana sesuai dengan penelitian sebelumnya (Wicaksono dkk., 2017). Urea menunjukkan puncak-puncak difraktogram 2θ pada posisi $22,3; 24,5; 29,2$ dan $37,1^\circ$. Padatan ketoprofen-urea pada pengujian PXRD menunjukkan puncak-puncak difraksi pada $6,2; 13,06; 23,7; 24,4; 27,6; 29,3$ dan $35,3^\circ$, sementara itu padatan ketoprofen-urea-NaCl puncak-puncak difraksi spesifik baru pada $12,9; 14,2$ dan $31,5^\circ$.

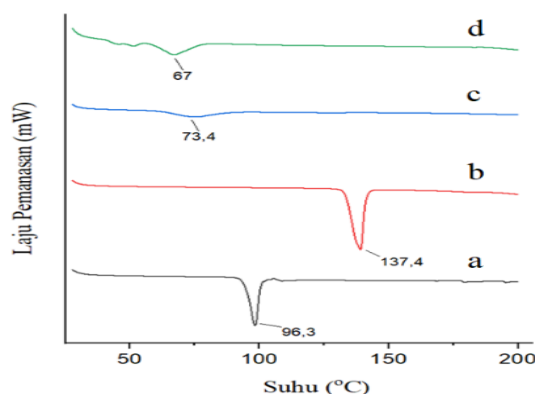


Gambar 1. Difraktogram PXRD dari a) ketoprofen, b) urea, c) ketoprofen-urea, dan d) ketoprofen-urea-NaCl.

Pada difraktogram ketoprofen-urea tampak adanya puncak-puncak difraksi baru dibandingkan difraktogram dari masing-masing bahan penyusunnya, begitu pula pada difraktogram ketoprofen-urea-NaCl. Hal tersebut mengindikasikan bahwa molekul dari bahan-bahan penyusun kedua padatan tersebut membentuk interaksi antar molekul sehingga menghasilkan sistem padatan baru. Sistem padatan baru tersebut mempunyai struktur dan kisi kristal baru yang berbeda dibandingkan bahan-bahan penyusunnya yang mana dapat berpengaruh terhadap sifat fisikokimia termasuk sifat kelarutan dari padatan (Wicaksono, 2017).

3.2. Termogram DSC

Termogram DSC dari ketoprofen, urea, ketoprofen-urea dan ketoprofen-urea-NaCl ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2. Termogram DSC dari a) ketoprofen, b) urea, c) ketoprofen-urea, dan d) ketoprofen-urea-NaCl.

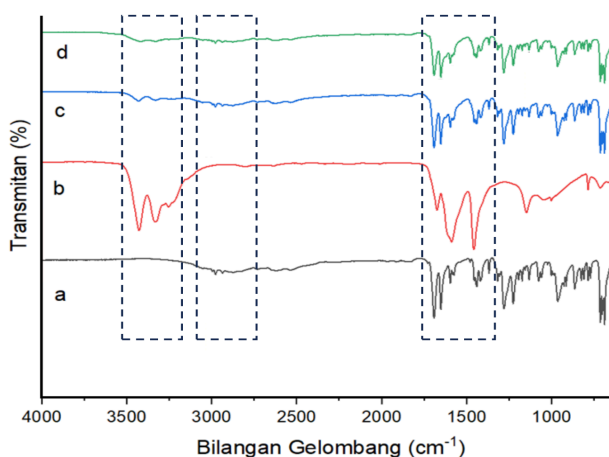
Termogram DSC ketoprofen mempunyai puncak endotermik tajam pada suhu 96,3 °C ($\Delta H=88,97$ J/g), sedangkan urea puncak endotermik tajam tampak pada suhu 137,4°C ($\Delta H=207,92$ J/g). Kokristal ketoprofen-urea menunjukkan termogram dengan puncak endotermik yang mengindikasikan titik lebur pada suhu 73,4 °C ($\Delta H=44,23$ J/g), sedangkan kokristal ketoprofen-urea-NaCl pada suhu 67,0 °C ($\Delta H=44,82$ J/g).

Kokristal ketoprofen-urea dan kokristal ketoprofen-urea-NaCl menunjukkan titik lebur yang berbeda dibandingkan titik lebur ketoprofen dan urea yang mengindikasikan terjadinya interaksi antar molekul antara molekul ketoprofen dan urea dalam kedua padatan kokristal tersebut. Interaksi intermolekul antar molekul penyusun padatan kokristal dapat mempengaruhi struktur kristal sehingga terjadi perubahan energi kisi yang sangat berhubungan dengan titik lebur suatu padatan (Buddhadev dan Garala, 2021).

Titik lebur dan entalpi peleburan dari kokristal ketoprofen-urea dan kokristal ketoprofen-urea-NaCl tampak lebih rendah dari ketoprofen. Hal ini mengindikasikan bahwa energi kisi dari kedua kokristal tersebut lebih rendah dari ketoprofen. Padatan dengan energi kisi lebih rendah umumnya lebih mudah solvasi oleh pelarut sehingga mempunyai kelarutan yang lebih tinggi (Chaudhary, 2012).

3.3. Spektra FTIR

Spektra FTIR dapat digunakan untuk menganalisis terjadinya interaksi antar molekul antara bahan penyusun dari padatan kokristal. Spektra FTIR dari ketoprofen, urea, ketoprofen-urea dan ketoprofen-urea-NaCl ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Spektra FTIR dari a) ketoprofen, b) urea, c) ketoprofen-urea, dan d) ketoprofen-urea-NaCl.

Ketoprofen memiliki spektra dengan puncak-puncak serapan spesifik pada $1653,25\text{ cm}^{-1}$ (renggangan C=C), $1694,12\text{ cm}^{-1}$ (renggangan C=O karboksilat), $2978,64\text{ cm}^{-1}$ (renggangan O-H karboksilat), $1590,09\text{ cm}^{-1}$ (renggangan C=C cincin aromatis), sedangkan spektra dari urea memiliki puncak-puncak serapan spesifik pada $1153,27\text{ cm}^{-1}$ (renggangan C-N), $1677,36\text{ cm}^{-1}$ (renggangan C=O amida) dan $3430,41\text{ cm}^{-1}$ (renggangan N-H). Pada spektra kokristal ketoprofen-urea dan kokristal ketoprofen-urea-NaCl tampak terjadi perubahan posisi dan intensitas dari puncak-puncak serapan spesifik jika dibandingkan spektra dari ketoprofen dan urea. Puncak-puncak serapan spesifik yang mengalami pergeseran dan perubahan intensitas tersebut merupakan puncak-puncak serapan dari gugus donor/akseptor ikatan hidrogen. Hal tersebut mengindikasikan bahwa antara molekul ketoprofen dan urea dalam kedua padatan kokristal tersebut terjadi interaksi intramolekul ikatan hidrogen (Wicaksono, 2018).

3.4. Kelarutan

Hasil uji kelarutan dari ketoprofen, kokristal ketoprofen-urea, dan kokristal ketoprofen-urea-NaCl dalam media air suling dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Kelarutan ketoprofen, kokristal ketoprofen-urea, dan kokristal ketoprofen-urea- NaCl dalam air suling.

Bahan	Replikasi	Kelarutan (mg/L)	Rata-rata \pm SD
Ketoprofen	1	177,6	171,12 \pm 6,29
	2	165,04	
	3	170,71	
Ketoprofen-Urea	1	171,12	174,23 \pm 6,83
	2	169,50	
	3	182,06	
Ketoprofen-Urea-NaCl	1	184,09	183,82 \pm 2,84
	2	180,85	
	3	186,52	

Kelarutan ketoprofen dalam air suling sebesar $171,12 \pm 6,29\text{ mg/L}$, sedangkan kokristal ketoprofen-urea dan kokristal ketoprofen-Urea-NaCl masing-masing sebesar $174,23 \pm 6,83\text{ mg/L}$ dan $183,82 \pm 2,84\text{ mg/L}$. Hasil uji kelarutan tersebut menunjukkan bahwa kokristal ketoprofen-urea kelarutannya tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$) dibandingkan kelarutan ketoprofen, sedangkan kokristal ketoprofen-Urea-NaCl menunjukkan kelarutan yang meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelarutan ketoprofen.

Kokristal ketoprofen-Urea-NaCl menunjukkan kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan kelarutan ketoprofen dan kokristal ketoprofen-urea. Pada pengujian PXRD tampak bahwa padatan kokristal ketoprofen-Urea-NaCl menunjukkan puncak-puncak difraksi dengan intensitas yang lebih rendah dibandingkan ketoprofen dan kokristal ketoprofen-urea. Hal ini mengindikasikan bahwa kokristal ketoprofen-Urea-NaCl mempunyai kristalinitas yang lebih rendah pula dan padatan dengan kristalinitas lebih rendah umumnya bersifat lebih mudah larut (Honda, 2018). Padatan kokristal ketoprofen-Urea-NaCl mempunyai titik lebur dan entalpi peleburan yang lebih rendah dibandingkan padatan ketoprofen dan kokristal ketoprofen-urea. Padatan dengan titik lebur dan entalpi peleburan yang lebih rendah mengindikasikan mempunyai energi kisi kristal lebih rendah yang mana lebih mudah solvasi oleh pelarut sehingga kelarutannya lebih tinggi (Chaudhary, 2012).

3.5. Disolusi

Hasil uji disolusi dari ketoprofen, kokristal ketoprofen-urea, dan kokristal ketoprofen-urea-NaCl dalam media dapar fosfat pH 7,4 dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji disolusi ketoprofen, kokristal ketoprofen-urea, dan kokristal ketoprofen-urea-NaCl dalam dapar fosfat pH 7,4 ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, 100 rpm, $n=3$).

Waktu (menit)	% terdisolusi (rata rata \pm SD)		
	Ketoprofen	Kokristal ketoprofen-urea	Kokristal ketoprofen-urea-NaCl
15	46,053 \pm 0,562	76,435 \pm 0,254	83,976 \pm 0,517
30	46,910 \pm 0,377	77,633 \pm 0,253	85,475 \pm 0,450
45	47,770 \pm 0,132	79,008 \pm 0,295	89,733 \pm 0,304
60	48,591 \pm 0,089	80,817 \pm 0,256	92,032 \pm 0,305
75	49,715 \pm 0,237	83,064 \pm 0,257	95,030 \pm 0,605
90	51,618 \pm 0,662	84,290 \pm 0,258	97,698 \pm 0,310

Pada awal uji disolusi (menit ke-15), padatan ketoprofen, kokristal ketoprofen-urea, dan kokristal ketoprofen-urea-NaCl masing-masing terdisolusi sebesar 46,05 \pm 0,56; 76,43 \pm 0,25 dan 83,97 \pm 0,51 %. Hasil tersebut menunjukkan bahwa laju disolusi dari padatan kokristal ketoprofen-urea-NaCl > kokristal ketoprofen-urea > ketoprofen. Pada waktu selanjutnya tampak bahwa % terdisolusi dari kokristal ketoprofen-urea-NaCl lebih tinggi dari kedua padatan yang lain. Pada akhir uji disolusi (menit ke-90), kokristal ketoprofen-urea-NaCl, kokristal ketoprofen-urea dan ketoprofen masing-masing terdisolusi sebesar 97,69 \pm 0,31; 84,29 \pm 0,25 dan 51,61 \pm 0,66 %. Hasil ini menunjukkan bahwa padatan kokristal ketoprofen-urea-NaCl mempunyai laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan padatan kokristal ketoprofen-urea dan ketoprofen. Pada uji kelarutan menunjukkan bahwa padatan kokristal ketoprofen-urea-NaCl mempunyai kelarutan yang lebih besar dibandingkan kelarutan kokristal ketoprofen-urea dan ketoprofen. Laju disolusi suatu padatan berbanding lurus dengan kelarutannya sehingga kokristal ketoprofen-urea-NaCl mempunyai laju disolusi yang lebih tinggi pula dibandingkan laju disolusi kokristal ketoprofen-urea dan ketoprofen.

4. KESIMPULAN

Ketoprofen membentuk padatan kokristal dengan koformer urea. Penambahan garam anorganik NaCl pada kokristalisasi menghasilkan padatan kokristal ketoprofen-urea-NaCl dengan kristalinitas dan titik lebur yang lebih rendah. Pembentukan padatan kokristal ketoprofen-urea-NaCl menunjukkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi dibandingkan kelarutan dan laju disolusi dari ketoprofen dan kokristal ketoprofen-urea.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan fasilitas untuk pelaksanaan penelitian ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Buddhadev, S. S. dan K. C. Garala. 2021. Pharmaceutical cocrystals—a review. *Proceedings*. 62, 14.
- Chaudhary, A., U. Nagaich, N. Gulati, V. K. Sharma, dan R. L. Khosa. 2012. Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications: a recent review. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*. 2(1):32–67.
- Cuadra, I. A., A. Cabañas, J. A. R. Cheda, M. Türk, dan C. Pando. 2020. Cocrystallization of the anticancer drug 5-fluorouracil and coformers urea, thiourea or pyrazinamide using supercritical CO₂ as an antisolvent (sas) and as a solvent (css). *Journal of Supercritical Fluids*. 160:1–12.
- Gaskell, H., S. Derry, P. J. Wiffen, dan R. A. Moore. 2017. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (5):1–103.
- Honda, M., Kodama, T., Kageyama, H., Hibino, T., Wahyudiono, Kanda, H., & Goto, M. 2018. Enhanced solubility and reduced crystallinity of carotenoids, β -carotene and astaxanthin, by Z-isomerization. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 120(11), 1800191
- Khan, E., A. Shukla, N. Jadav, R. Telford, A. P. Ayala, P. Tandon, dan V. R. Vangala. 2017. Study of molecular structure, chemical reactivity and h-bonding interactions in the cocrystal of nitrofurantoin with urea. *New Journal of Chemistry*. 41(19):11069–11078.
- Qiao, N., M. Li, W. Schlindwein, N. Malek, A. Davies, dan G. Trappitt. 2011. Pharmaceutical cocrystals: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*. 419:1–11
- Rachmaniar, R., D. Tristiyanti, dan F. H. Triyadi. 2020. Peningkatan kelarutan etil p-metoksisinamat dengan pembentukan kokristal menggunakan metode solvent evaporation dan koformer urea. *Jurnal Sains Dan Teknologi Farmasi Indonesia*. IX(2):1–12.
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Lanata, L., Bagnasco, M., Colombo, M., Fischer, F., & D'Imporzano, M. 2011. Pain and ketoprofen: what is its

- role in clinical practice? *Reumatismo*, 62(3), 172-88
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Lanata, L., & Bagnasco, M. 2013. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clinical and experimental rheumatology*, 31(5), 731-8.
- Shayanfar, A. 2020. Comments on "measurement and correlation of the solubility of estradiol and estradiol-urea co-crystal in fourteen pure solvents at temperatures from 273.15 k to 318.15 k". *Journal of Molecular Liquids*. 309:113161.
- Shemchuk, O., D. Braga, F. Grepioni, dan R. J. Turner. 2020. Co-crystallization of antibacterials with inorganic salts: paving the way to activity enhancement. *RSC Advances*. 10(4):2146–2149.
- Shohin, I. E., J. I. Kulinich, G. V. Ramenskaya, B. Abrahamsson, S. Kopp, P. Langguth, J. E. Polli, V. P. Shah, D. W. Groot, D. M. Barends, dan J. B. Dressman. 2012. Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms : ketoprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 101(10):3593–3603
- Song, L., K. Robeyns, N. Tumanov, J. Wouters, dan T. Leyssens. 2020. Combining api in a dual-drug ternary cocrystal approach. *Chemical Communications*. 56(86):13229–13232.
- Sopyan, I., A. Fudholi, M. Muchtaridi, dan I. P. Sari. 2017. Simvastatin-nicotinamide co-crystal: design, preparation and preliminary characterization. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 16(2):297–303.
- Velásquez, G., L. A. Cruz, dan M. Espinoza. 2014. Ketoprofen is more effective than diclofenac after oral surgery when used as a preemptive analgesic: a pilot study. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 28(2):153–158.
- Wicaksono, Y., D. Setyawan, dan Siswandono. 2017. Formation of ketoprofen-malonic acid cocrystal by solvent evaporation method. *Indonesian Journal of Chemistry*. 17(2):161–166.
- Wicaksono, Y., D. Setyawan, dan Siswandono. 2018. Multicomponent crystallization of ketoprofen-nicotinamide for improving the solubility and dissolution rate. *Chemistry Journal Of Moldova*. 13(2):74–81.
- Wicaksono, Y., D. Setyawan, dan Siswandono. 2020. Analysis of solid-state interactions of ketoprofen-coformer binary mixtures by dsc and hot stage microscopy. *Molekul*. 15(2):121–129.