

UJI EFEKTIFITAS ANTIINFLAMASI SEDIAAN KO-AMORF KETOPROFEN-L-ARGININ DENGAN METODE PAW EDEMA PADA TIKUS WISTAR JANTAN

Wahyu Alfath Firdaus^{1*}, Salman Umar² and Erizal Zaini²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas

*)Email Korespondensi: wahyuaf@fk.unila.ac.id

Abstract: Anti-inflammatory Effectiveness Test of Co-Amorphous Ketoprofen-L-Arginine Using the Paw Edema Method in Male Wistar Rats.

Inflammation is a physiological response to tissue injury. Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with poor aqueous solubility. A co-amorphous formulation of ketoprofen and L-arginine at a 1:1 molar ratio has been reported to enhance the solubility and dissolution rate of ketoprofen. This study aimed to evaluate the anti-inflammatory activity of the co-amorphous ketoprofen-L-arginine formulation using the carrageenan-induced paw edema model. The study was conducted using 15 male Wistar rats with body weight approximately 200 g, which were randomly divided into three treatment groups: 0.5% sodium carboxymethyl cellulose (CMC-Na) suspension as a negative control; pure ketoprofen suspension at a dose of 3.6 mg/200 g body weight; and co-amorphous ketoprofen-L-arginine suspension at a dose equivalent to 3.6 mg/200 g body weight of ketoprofen. All treatments were administered orally, 30 minutes after drug administration, edema was induced by intraplantar injection of 1% carrageenan. Percentage of edema volume was measured at 60-minute intervals for 360 minutes using a plethysmometer. Edema volume data were expressed as the percentage of mean edema volume and analyzed statistically using SPSS software. The results demonstrated that the co-amorphous ketoprofen-L-arginine (1:1) suspension significantly reduced paw edema volume in male Wistar rats compared to pure ketoprofen suspension and 0.5% CMC-Na suspension.

Keywords: Co-Amorphous, Ketoprofen, L-Arginine, Dissolution Rate, Anti-Inflammatory Test

Abstrak: Uji Efektifitas Antiinflamasi Sediaan Ko-Amorf Ketoprofen-L-Arginine dengan Metode Paw Edema pada Tikus Wistar Jantan.

Inflamasi merupakan suatu bentuk respon terhadap kerusakan jaringan pada tubuh. Ketoprofen merupakan golongan senyawa antiinflamasi non-steroid (NSAID) yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Formulasi ko-amorf ketoprofen dan L-arginin dengan perbandingan molar 1:1 mampu memperbaiki kelarutan dan disolusi ketoprofen. Ko-amorf ketoprofen-L-arginin diuji aktifitasnya dengan metode *Paw Edema*. Sediaan diujikan kepada tikus jantan galur Wistar dengan bobot sekitar 200 g. Penelitian dilakukan terhadap 15 tikus yang dibagi ke dalam tiga kelompok perlakuan; suspensi CMC-Na 0,5%; suspensi ketoprofen murni dengan dosis 3,6 mg/200 gBB; suspensi ko-amorf ketoprofen-L-arginin 5,3 mg Kg/200 gBB (setara 3,6 mg/200 gBB ketoprofen murni). Pemberian obat diberikan secara per oral, 30 menit kemudian diikuti induksi karagenan 1% secara intraplantar untuk memicu edema. Pengukuran volume edema dilakukan setiap 60 menit selama 360 menit menggunakan alat *plethysmometer*. Data volume udem diubah menjadi persentase rata-rata volume udem dianalisis secara statistik menggunakan SPSS. Hasil penelitian menunjukkan suspensi ko-amorf ketoprofen - L-arginin 1:1 mampu menurunkan volume edema pada kaki tikus Wistar jantan dibandingkan suspensi ketoprofen murni dan CMC-Na 0,5%.

Kata Kunci: Ko-Amorf, Ketoprofen, L-Arginin, Laju Disolusi, Uji Antiinflamasi.

PENDAHULUAN

Inflamasi adalah respon tubuh sebagai media perlindungan terhadap cedera jaringan yang disebabkan oleh trauma fisik, bahan kimia, dan agen mikrobiologi. Inflamasi merupakan mekanisme untuk menghancurkan atau menginaktivkan organisme penginfeksi, menghilangkan bahan pengiritasi, dan persiapan untuk perbaikan jaringan tubuh (Whalen, 2019). Rasa sakit dan nyeri merupakan manifestasi klinis yang dihasilkan dari proses inflamasi. Rasa sakit dan nyeri yang timbul diakibatkan karena rangsangan mekanis atau kimiawi dan melepaskan zat-zat tertentu yang disebut sebagai mediator diantaranya bradikinin, histamin, serotonin, dan prostaglandin (DiPiro *et al.*, 2017).

Ketoprofen merupakan obat yang termasuk dalam golongan antiinflamasi non-steroid (NSAID) yang berkhasiat sebagai analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi (Miles *et al.*, 2018). NSAID bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) yang berperan menghambat mediator inflamasi prostaglandin (Bathe *et al.*, 2025). Dalam sistem *Biological Classification System* (BCS) ketoprofen termasuk dalam kelas II dimana memiliki permeabilitas yang tinggi dan kelarutan yang rendah. Ketoprofen memiliki kelarutan yang kecil di dalam air yaitu 1:100000 (USP Convention, 2007), sehingga absorpsinya dalam tubuh berlangsung lambat sehingga efek obat juga berlangsung lambat.

Sediaan ko-amorf merupakan salah satu bentuk multikomponen padat yang berperan dalam meningkatkan sifat fisikokimia obat dalam sediaan farmasi. Ko-amorf adalah gabungan antara dua atau lebih bahan aktif obat yang membentuk fase amorf tunggal dan homogen. Karakteristik dari padatan ko-amorf adalah memiliki kisi kristal yang secara tiga dimensional tidak teratur. Hal ini berpotensi dapat meningkatkan laju disolusi obat dan diharapkan obat yang berada pada sistem ko-amorf mampu meningkatkan kelarutannya

sehingga meningkatkan kemampuan absorpsi dari obat (Beyer *et al.*, 2016).

Salah satu asam amino yang sering digunakan sebagai koformer dalam pembentukan sediaan ko-amorf adalah l-arginin. Beberapa obat mampu ditingkatkan bioavailabilitasnya melalui pembentukan ko-amorf dengan l-arginin diantaranya indometasin (Ojarinta *et al.*, 2017), valsartan (Huang *et al.*, 2016), dan irbesartan (Alatas *et al.*, 2020)

Berdasarkan studi literatur telah dilakukan berbagai rekayasa padatan terhadap ketoprofen untuk meningkatkan bioavailabilitasnya seperti pembentukan kokristal, campuran eutektik, dan dispersi padat. Namun penelitian berkaitan dengan pembentukan ko-amorf ketoprofen dan efektifitasnya terhadap antiinflamasi secara *in-vivo* masih sangat terbatas, sehingga perlu dilakukan pengkajian yang lebih mendalam untuk mendapatkan informasi terkait efektifitasnya. Dalam penelitian ini dilakukan pengujian sediaan ko-amorf ketoprofen-l-arginin dengan perbandingan mol 1:1 untuk menguji efektifitas antiinflamasinya terhadap tikus jantan galur Wistar dan digunakan metode *Paw Edema* untuk membentuk udem pada telapak kaki tikus. Pemilihan metode ini didasarkan karena pengerjaannya yang sederhana dan mudah dalam pengamatan kenaikan volume udem pada kaki tikus. Peningkatan volume kaki tikus yang rendah pasca induksi udem mengindikasikan bahwa sampel sediaan memiliki aktifitas sebagai antiinflamasi (Anggraeni *et al.*, 2020).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pembentukan ko-amorf ketoprofen-l-arginin terhadap efektifitas antiinflamasi dibandingkan dengan ketoprofen sebagai kontrol positif. Diharapkan dengan penelitian ini dapat memberikan alternatif pilihan dalam pengembangan sediaan farmasi untuk memperbaiki bioavailabilitas obat dan meningkatkan efektifitasnya secara klinis.

METODE

Metode penelitian ini adalah eksperimen dalam laboratorium dan didukung dengan kajian literatur ilmiah. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ketoprofen (Boc Sciences, New York), ko-amorf ketoprofen-L-arginin dengan perbandingan 1:1 yang telah dibuat sebelumnya, aquabides (Ikapharmindo Putramas, Indonesia), dapar pospat, *Natrium Carboxymethyl Cellulose* (Na CMC), *λ-carragenan*, dan makanan standar tikus. Hewan yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan sebanyak 15 ekor dengan berat badan rata-rata 200 g dan belum pernah menerima perlakuan terhadap obat, yang dikelompokkan menjadi tiga kelompok uji yang terdiri dari lima tikus dalam setiap kelompok. Penggunaan jumlah lima ekor tikus per kelompok didasarkan atas prinsip 3 R salah satunya *reduction* dimana jumlah hewan yang digunakan perlu ditelaah dengan berbagai macam perhitungan sehingga didapatkan jumlah hewan sesedikit mungkin dan masih memberikan validitas dalam penelitian (Kemenkes, 2021). Dokumen

permohonan persetujuan etik penelitian diperlukan dalam rangka untuk menjamin pemeliharaan dan perlakuan terhadap hewan uji sesuai asas kesejahteraan hewan (*animal welfare*) (Kemenkes, 2021). Dokumen persetujuan etik penelitian diterbitkan oleh Tim Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor: 925/UN.16.2/KEP-FK/2022. Sebelum dilakukan percobaan, para tikus dilakukan aklimatisasi selama tujuh hari didalam kandang yang sudah dikondisikan agar dapat mengontrol kesehatan, makanan yang seragam, mengontrol kesehatan, dan menyesuaikan dengan kondisi lingkungan sekitar.

Suspensi Na CMC 0,5% disiapkan dengan cara menimbang 0,5 gram Na CMC, kemudian dikembangkan sebanyak 20 kalinya dengan menggunakan air panas, lalu ditambahkan sampai 100 mL, selanjutnya ditambahkan senyawa uji yang telah ditentukan konsentrasinya. Konsentrasi senyawa uji dapat ditentukan dengan rumus berikut :

$$\text{Konsentrasi} = \frac{\text{dosis} \frac{\text{mg}}{\text{KgBB}} \times \text{Berat Badan (Kg)}}{\text{Volume Administrasi Obat (mL)}}$$

Dosis maksimum ketoprofen sehari pada manusia adalah 200 mg/hari (Godfrey, DiGiacinto dan Davis, 2011). Nilai dosis pada tikus didapatkan dari hasil perkalian dari dosis manusia dan faktor konversi ke dosis tikus yaitu 0,018 (Laurence dan Bacharach, 1965). Sehingga didapatkan hasil dosis tikus yaitu $200 \text{ mg} \times 0,018 = 3,6 \text{ mg}/200 \text{ g BB}$.

Tikus dibagi menjadi tiga kelompok masing-masing adalah kontrol negatif, kontrol positif, dan sampel ko-amorf ketoprofen-L-arginin 1:1. Masing-masing kelompok mendapatkan perlakuan selama 360 menit. Kelompok satu merupakan kontrol negatif dimana tikus diinduksi melalui subplanar sebanyak 0,1 mL dari 1% *λ carrageenan* dalam 0,9% NaCl dan diberi suspensi NaCMC 0,5% yang sudah mengembang dengan air secara peroral.

Kelompok dua merupakan kontrol positif dimana tikus diinduksi melalui subplanar sebanyak 0,1 mL dari 1% *λ carrageenan* dalam 0,9% NaCl dan diberi suspensi ketoprofen murni dengan dosis 3,6 mg/200 gBB secara peroral. Kelompok tiga merupakan pemberian sampel uji dimana tikus diinduksi melalui subplanar sebanyak 0,1 mL dari 1% *λ carrageenan* dalam 0,9% NaCl dan diberi suspensi ko-amorf ketoprofen-L-arginin 1:1 dengan dosis 5,3 mg/200 gBB secara peroral (setara 3,6 mg/200 gBB ketoprofen murni).

Uji antiinflamasi dilakukan dengan metode *Paw Edema* dimana tikus dipuasakan ± 18 jam sebelum pengujian, namun tetap diberikan air minum. Pada waktu pengujian tikus ditimbang berat badannya terlebih dahulu dan dibagi secara acak menjadi tiga kelompok pengujian, masing-

masing terdiri dari lima ekor tikus. Kemudian kaki tikus diinduksi menggunakan karagenan untuk membentuk udem dan diberi tanda pada kaki tikus untuk membandingkan volume sebelum diinduksi dan setelah induksi. Persen radang dihitung dengan,

$$\%Volume\ udem = \frac{Vt - V0}{Vt} \times 100\%$$

Keterangan

V0 : Volume telapak kaki tikus sebelum diinduksi

Vt : Volume telapak kaki tikus setelah diinduksi

Data efektifitas antiinflamasi yang diperoleh selanjutnya dianalisis menggunakan Uji *Two Way ANOVA* untuk melihat perbedaan nyata antara kelompok uji.

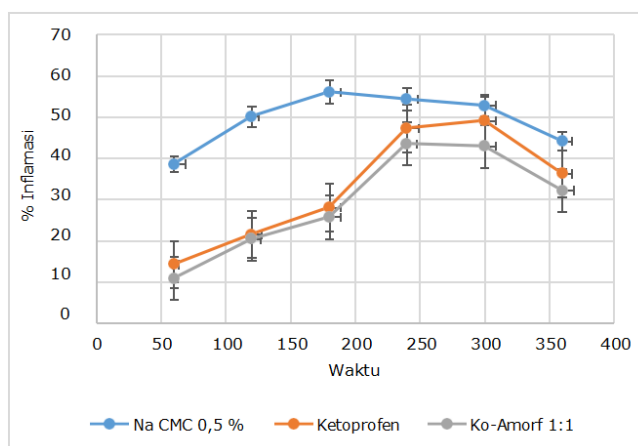
HASIL

Induksi karagenan dapat meningkatkan volume inflamasi pada tikus yang terlihat pada volume inflamasi sebelum dan sesudah pemberian karagenan. Hasil penyuntikan larutan λ -karagenan ditandai dengan peradangan pada kaki tikus yang ditandai dengan perubahan volume *plethysmometer* yang disebut volume inflamasi. Persentase inflamasi lebih kecil pada kelompok ketoprofen murni dan ko-amorf ketoprofen-L-arginin dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif menunjukkan adanya sediaan uji yang mampu menekan inflamasi yang disebabkan oleh λ -carrageenan. Hasil rata-rata persen inflamasi dan *error bar* tiap kelompok dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1.

Tabel 1. Rata-rata persentase udem dari kaki tikus setelah pemberian 0,5% Na CMC tiap 60 menit

| Waktu | Persentase Volume Udem Kaki Tikus Setelah Pemberian Sampel Tiap 60 Menit | | | Rata-Rata Persentase Inflamasi (Waktu) |
|-------------------------------------|--|----------------------------|-----------------------------------|--|
| | Na CMC 0,5% | Ketoprofen | Ko-amorf Ketoprofen-L-arginin 1:1 | |
| 60 | 38,56 ± 8,79 | 14,23 ± 3,78 | 10,82 ± 2,73 | 21,20 ± 15,13 ^a |
| 120 | 50,10 ± 5,19 | 21,54 ± 7,54 | 20,37 ± 6,91 | 30,67 ± 16,84 ^b |
| 180 | 56,06 ± 8,44 | 28,06 ± 8,75 | 25,69 ± 8,61 | 36,60 ± 16,89 ^c |
| 240 | 54,27 ± 8,52 | 47,23 ± 9,20 | 43,50 ± 7,66 | 48,33 ± 5,47 ^d |
| 300 | 52,78 ± 8,62 | 49,11 ± 8,62 | 42,91 ± 8,83 | 48,27 ± 4,99 ^d |
| 360 | 44,13 ± 7,33 | 36,24 ± 7,19 | 32,18 ± 8,97 | 37,52 ± 6,07 ^c |
| Rata-Rata Inflamasi (Sampel) | 49,32 ± 6,71 ^b | 32,73 ± 14,00 ^a | 29,24 ± 12,88 ^a | |

*a, b, c, d : superscript menunjukkan perbedaan bermakna (p<0,05)



Gambar 1. Rata-rata persentase volume udem dari kaki tikus setelah pemberian 0,5% Na CMC tiap 60 menit pada kelompok pemberian Na CMC 0,5%, ketoprofen, dan ko-amorf 1:1

Data persentase pengujian efektifitas antiinflamasi diolah menggunakan uji statistik *Two Way ANOVA* untuk melihat apakah adanya pengaruh sampel dan waktu terhadap inflamasi pada kaki tikus. Berdasarkan data statistik yang diperoleh untuk pengaruh perbedaan sampel terhadap persentase inflamasi memberikan nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian Na CMC 0,5% (kontrol negatif), ketoprofen (kontrol positif), dan ko-amorf ketoprofen-l-arginin 1:1 mempengaruhi persentase inflamasi secara bermakna. Selanjutnya untuk pengaruh waktu terhadap persentase inflamasi memberikan nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa waktu berpengaruh terhadap persentase inflamasi secara bermakna. Dari data statistik juga memperlihatkan hubungan antara sampel dan waktu terhadap persentase inflamasi. Hasil statistik memberikan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa ada keterkaitan antara sampel dan waktu dalam mempengaruhi persentase inflamasi. Data hasil penelitian kemudian dilanjutkan dengan uji *Duncan*. Untuk hasil uji statistik *Duncan* pengaruh sampel terhadap persentase inflamasi memperlihatkan bahwa pemberian sampel Na CMC 0,5% memberikan perbedaan yang nyata dibandingkan dengan ketoprofen murni

dan ko-amorf ketoprofen-l-arginin 1:1. Namun antara pemberian ketoprofen murni dan ko-amorf ketoprofen-l-arginin 1:1 tidak memberikan perbedaan hasil yang nyata. Untuk hasil uji statistik *Duncan* pengaruh waktu terhadap persentase inflamasi menunjukkan terdapat perbedaan yang nyata setiap pertambahan waktu terhadap persentase inflamasi pada kaki tikus.

PEMBAHASAN

Dari data penelitian diperoleh hasil pada menit ke-60 sampai ke-180 pada kelompok pemberian ketoprofen dan ko-amorf ketoprofen-l-arginin 1:1 memberikan hasil persentase inflamasi yang lebih rendah dibandingkan dengan pemberian Na CMC 0,5% (kontrol negatif). Hal ini sesuai dengan waktu paruh ketoprofen selama 2,4 jam (144 menit) dengan durasi analgesik 4 hingga 6 jam. Ketoprofen dalam bentuk sediaan oral akan mencapai kadar plasma puncaknya dalam 0,5 hingga 2 jam (Birmingham & Buvanendran, 2014). Waktu paruh merupakan waktu yang dibutuhkan obat untuk tereliminasi menjadi separuhnya. Waktu paruh merupakan bilangan konstan, tidak tergantung dari besarnya dosis, interval pemberian, kadar plasma maupun cara pemberian (Ward *et al*, 2012). Hal ini mendukung hasil penelitian uji antiinflamasi pada kelompok hewan uji dengan pemberian sediaan ketoprofen

murni dan ko-amorf ketoprofen-L-arginin 1:1 yang efektifitasnya menurun secara signifikan setelah menit ke-180 dikarenakan telah melewati waktu paruh ketoprofen.

Antara pemberian ko-amorf ketoprofen-L-arginin 1:1 dan ketoprofen murni berdasarkan hasil data yang diperoleh sediaan ko-amorf ketoprofen-L-arginin 1:1 memiliki persentase inflamasi lebih kecil dibandingkan sediaan ketoprofen murni, namun berdasarkan pengolahan data statistik tidak memberikan perbedaan efektifitas antiinflamasi yang nyata. Beberapa penyebab tidak adanya perbedaan nyata ini kemungkinan karena sifat fisikokimia dari sediaan ko-amorf yang dibuat diantaranya ukuran partikel, polaritas, dan faktor pada hewan uji. Ukuran partikel memiliki dampak yang besar terhadap disolusi dan penyerapan obat, partikel yang lebih besar cenderung memiliki kemampuan penyerapan yang kurang baik (Sandri *et al*, 2014). Masalah berikutnya kemungkinan diakibatkan karena hewan uji yang stress setelah menerima perlakuan, yang mengakibatkan terjadi perangsangan pada saraf simpatis *Nervus Vagus* yang berefek pada peningkatan produksi asam klorida pada lambung hewan. Sebagian besar obat diminum secara oral dan dipecah dalam saluran pencernaan. Pada jumlah tertentu asam lambung dapat merusak sediaan obat sehingga menurunkan efektifitas terapinya (Patel *et al*, 2019). Kondisi asam pada lambung tikus juga menyebabkan obat yang terionisasi dalam ko-amorf berubah menjadi bentuk yang tak terion dalam lambung tikus, sehingga terjadi pengendapan pada lambung tikus yang menyebabkan profil konsentrasi pada plasma serupa dengan zat murni (Löbmann *et al*, 2013).

Selain faktor sifat fisikokimia, permeabilitas yang buruk dari obat dapat disebabkan karena penghambatan dari sistem pompa yang ada di usus yang lebih dikenal dengan *intestinal efflux pump*. *Intestinal efflux pump* merupakan sistem transportasi aktif yang terdapat pada usus yang terdiri dari transporter P-glikoprotein, *Multidrug Resistance*

Protein (MRP), dll. Beberapa studi melaporkan dampak negatif dari pompa ini dalam mengabsorpsi obat ke dalam saluran sistemik (Polli *et al*, 2001; Murakami, 2008). Pompa ini terletak pada lapisan sel penyerapan usus dan tujuan utamanya adalah untuk mencegah *toxins* atau racun untuk masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Mekanisme perlindungan semacam ini melibatkan pemompaan kembali *toxins* ke dalam usus. Proses pertahanan tubuh ini juga berefek pada obat yang merupakan substrat dari pompa ini (Wagner *et al*, 2001). Pada proses melakukan penelitian ini terdapat keterbatasan yang mempengaruhi hasil dari penelitian ini. Adapun beberapa keterbatasan diantaranya hewan yang mengalami *stress* saat proses perlakuan. Perlu dilakukan pemastian proses aklimatisasi yang benar dan pengondisian hewan uji sebelum perlakuan agar hewan uji tidak *stress*. Karakteristik sediaan ko-amorf yang terbentuk belum sempurna sehingga belum memberikan efek klinis yang optimal. Perlu dilakukan optimasi formula dan modifikasi sifat fisik sediaan seperti ukuran partikel agar kemampuan bioavailabilitas obat dapat meningkat.

KESIMPULAN

Aktifitas antiinflamasi dari sediaan ko-amorf ketoprofen-l-arginin menunjukkan kemampuan dalam menurunkan persentase inflamasi pada kaki tikus Wistar jantan dibandingkan dengan kontrol negatif namun masih belum memberikan perbedaan aktifitas yang bermakna jika dibandingkan dengan ketoprofen murni. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh sifat fisikokimia sediaan ko-amorf seperti ukuran partikel, polaritas, dan faktor pada hewan uji.

DAFTAR PUSTAKA

Alatas F, Sutarna TH, Pratama MR, Lestari T. Pembentukan ko-amorf irbesartan-l-arginin dan dampaknya terhadap kelarutan dan laju disolusi irbesartan. Riset Informasi Kesehatan. 2020;9(2):98-106

- Anggraeni D, Sangi MS, Fatimah F. Aktifitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Tepung Pelepah Aren (*Arenga pinnanta*). *Chem Prog.* 2020;13(2):123-127.
- Arakawa T, Kita Y, Koyama AH. Solubility enhancement of gluten and organic compounds by arginine. *Int J Pharm.* 2008;355(1-2):220-223.
- Bathe R, Latore B, Kalbhut R, Thak P, Bawane S. Formulation and Evaluation of Ketoprofen Emulgel. *Int J Pharm Sciences.* 2025;3(11):165-176
- Beyer A, Radi L, Grohganz H, Löbmann K, Rades T, Leopold CS. Preparation and recrystallization behavior of spray-dried co-amorphous naproxen-indomethacin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2016;104:72-81
- Birmingham B & Buvanendran A. Practical management of pain 5th edition. Amsterdam : Elsevier. 2014
- Dengale SJ, Grohganz H, Löbmann K, et al. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2016
- DiPiro JT et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Edition. New Education. 2017 Approach, York: Tenth McGraw-Hill
- Huang Y, Zhang Q, Wang J-R, Lin K-L, Mei X. Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan. *Pharm Dev Technol.* 2016;7450:1-8.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman dan Standar Etik: Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Nasional. Jakarta: Lembaga Penerbit Balitbangkes. 2021.
- Lee T, Wang YW. Initial salt screening procedures for manufacturing ibuprofen. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2009;35:555-567.
- Löbmann K, Strachan C, Grohganz H, Rades T, Korhonen O, Laitinen R. Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2012;81:159-169
- Luangtana-anan M, Luangtana-anan M, Nunthanid, et al. Potential of different salt forming agents on the formation of chitosan nanoparticles as carriers for protein drug delivery systems. *J. Pharm. Investig.* 2009;49:37-44.
- Miles L, Hall J, Jenner B, Addis R, Hutchings S. Predicting rapid analgesic onset of ibuprofen salts compared with ibuprofen acid: Tlag, Tlow, Tmed, and a novel parameter. *TCmaxRef. Curr. Med. Res. Opin.* 2018;34:1483-1490
- Mura P, Bettinetti GP, Cirri M, Maestrelli F, Sorrenti M, Catenacci L. Solid state characterization and dissolution properties of naproxen-arginine-hydroxypropyl- β -cyclodextrin ternary system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2005;59:99-106.
- Mura P, Maestrelli F, Cirri M. Ternary systems of naproxen with hydroxypropyl β -cyclodextrin and aminoacids. *Int. J. Pharm.* 2003;260:293-302
- Murakami T & Takano M. Intestinal efflux transporters and drug absorption. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2008;4(7):923-939
- Ojarinta R., Heikkinen AT, Sievänen E, Laitinen R.. Dissolution behavior of co-amorphous amino acid-indomethacin mixtures: The ability of amino acids to stabilize the supersaturated state of indomethacin. *Eur.J. Pharm. Biopharm.* 2017;112:85-95.
- Patel D, Bertz R, Ren S, et al. A systematic review of gastric acid-reducing agent-mediated drug-drug interaction with orally administered medications. *Clinical Pharmacokinetics.* 2020;59:447-462

- Polli J, Rekhi GS, Ausgburger LL, Shah VP. Methods to Compare Dissolution Profiles and a Rationale for Wide Dissolution Specifications for Metoprolol Tartrate Tablets. *J Pharm Sci.* 1997;86:690-700
- Qi X, Zhang J, Wang W, Cao D. Solubility and stability of indomethacinin arginineassisted solubilization system. *Pharm. Dev. Technol.* 2013;18:852-855.
- Sandri G, Bonferoni MC, Ferrari F, et al. The role of particle size in drug release and absorption. *Particulate Products.* 2014;19:323-341
- USP Convention. United States Pharmacopeia 30 NF 25. United Sates of America : Pharmaceutical Press;2007
- Wagner H, Spahn-Langguth A, Hanafy A, Koggel P, Langguth. Intestinal drug efflux: formulation and food effects. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2001:13-31
- Ward RM, Kern SE, Lugo RA. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. Amsterdam : Elsevier. 2012
- Whalen K. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology 7 Th Edn . Philadelphia: Wolters Kluwer. 2019