



Pengembangan dan Validasi Metoda Disolusi Tablet Salut Enterik Ketoprofen

(Development and validation of dissolution method of ketoprofen enteric coated tablet)

Saafrida¹, Salman Umar^{*2}, & Henny Lucida²

¹Balai Besar Pengawas Obat dan Makanan di Padang, Sumatera Barat, Indonesia

²Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang Sumatera Barat, Indonesia

ABSTRACT: Ketoprofen enteric-coated tablets are widely marketed in Indonesia, used to manage of the osteo-arthritis, rheumatoid arthritis and also exhibits analgesic and antipyretic activities. But the dissolution test as one of the important parameters to ensure the product quality has not been specifically available in the pharmacopoeia. The purposes of this study were to develop and validate the dissolution test method for enteric-coated ketoprofen tablets. Dissolution profiles were observed for 3 different products at various dissolution test conditions. Dissolution medium chosen were 750 mL HCL 0.1 N for an acidic stage then 1000 mL pH 6.8 and 7.4 phosphate buffer for alkaline stage at stirring rates 50 and 75 rpm using USP apparatus 2 (paddle) and 75 rpm using USP apparatus 1 (basket). The amount of ketoprofen released was determined by UV-spectrophotometry. The dissolution test method of deaerated 1000 mL pH 6.8 phosphate buffer at stirring rate 75 rpm using USP apparatus 1 showed as hyperdiscriminating method at the value of $Q_{45} \geq 75\%$. The validation of the selected dissolution test method meets the acceptance criteria of the specificity, linearity ($r = 0.9988$), precision (relative standard deviation = 1.12%) and accuracy (recovery = 95.7- 97.6%). The dissolution test developed and validated was adequate for its purposes and could be applied for quality control of ketoprofen enteric coated tablets.

Keywords: ketoprofen; dissolution; validation method; enteric coated tablets.

ABSTRAK: Tablet salut enterik Ketoprofen adalah obat yang beredar luas di Indonesia. Obat ini digunakan untuk mengatasi nyeri arthrititis tulang, rematik dan demam. Namun, sejauh ini uji disolusinya secara spesifik belum tersedia dalam farmakope manapun. Uji disolusi termasuk parameter yang harus diperhatikan untuk mengetahui kualitas produk obat sediaan padat. Tujuan dari penelitian ini adalah mengembangkan dan memvalidasi metode pegujian disolusi dari tablet salut enterik ketoprofen. Profil disolusi diamati terhadap 3 produk tablet salut enterik ketoprofen yang beredar di kota Padang. Uji disolusi dilakukan dua tahap menggunakan 750 mL larutan HCl 0,1 N (tahap asam) dan 1000 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 dan 7,4 (tahap basa), alat tipe 1 (keranjang) dan tipe 2 (dayung) kecepatan 50 dan 75 rpm. Hasil uji disolusi selanjutnya ditentukan secara spektrofotometri UV. Metoda uji disolusi *hyperdiscriminating* diperoleh pada uji disolusi menggunakan alat tipe 1, kecepatan rotasi 75 rpm dan media disolusi 1000 mL dapar fosfat pH 6,8 dengan nilai $Q_{45} = 75\%$. ((Fhit = 202,66). Spesifiitas, linieritas ($r = 0,9988$), presisi (RSD = 1,12%) dan akurasi (recoveri = 95,7 - 97,6%) memenuhi syarat keberterimaan sesuai pedoman ICH dan USP. Uji disolusi yang dikembangkan dapat digunakan untuk tujuan pengawasan mutu tablet salut enterik ketoprofen.

Kata kunci: ketoprofen; disolusi; validasi metoda ; tablet salut enterik.

Pendahuluan

Uji disolusi merupakan salah satu parameter uji yang dipersyaratkan farmakope dalam rangka menjamin kualitas produk sediaan padat, seperti tablet dan kapsul [1]. Tujuan dilakukannya uji disolusi adalah untuk mengetahui profil pelepasan zat aktif obat dari sediaanannya dalam media pelarut dibawah kondisi yang telah ditetapkan dan memastikan kualitas produk terjaga secara terus menerus [2,3]. Uji disolusi secara *in vitro* memperlihatkan korelasi yang baik untuk memperkirakan ketersediaan hayati bahan aktif obat yang terlarut secara *in vivo* [4]. Pengembangan metoda disolusi yang mempunyai kekuatan diskriminating dan tervalidasi, terutama untuk bahan aktif farmasi (BAF)

yang sangat sukar larut dalam air, sangat diperlukan untuk dapat memastikan uji tersebut cukup handal dan berkorelasi dengan mutu produk [3]. Ketoprofen (KP) adalah obat anti inflamasi non steroid (OAINS) yang merupakan derivat asam propionat (Gambar 1). KP secara luas digunakan untuk terapi mengatasi nyeri dan radang pada penyakit reumatik yang ringan, asam urat, demam dan nyeri dismenorea [5]. Berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya, KP digolongkan ke dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II, yaitu kelarutan rendah dalam air, dan permeabilitas tinggi [6]. Sifatnya

Article history

Received: 29 Juli 2022
Accepted: 13 Des 2022
Published: 30 Des 2022

Access this article



*Corresponding Author: Salman Umar

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang Sumatera Barat, Indonesia, 255175 | Email: umar_salman@yahoo.com

sebagai asam lemah (pKa 4,45) menyebabkan kelarutan KP sangat dipengaruhi oleh pH, dimana kelarutan meningkat seiring dengan meningkatnya pH [6-8]. Sampai saat ini, belum ditemukan kompendial yang memuat monografi spesifik untuk sediaan tablet salut enterik KP [9-11]. Diketahui, sebagian besar sediaan padat KP yang beredar di Indonesia adalah dalam bentuk tablet salut enterik [12]. Sehingga diperlukan pengembangan dan validasi metoda uji disolusi tablet salut enterik ketoprofen untuk menjamin kualitas produk jadi yang beredar, dan memastikan metoda analisis valid dan sesuai dengan tujuan penggunaannya [4].

Metode Penelitian

Bahan

Ketoprofen BPHI No Kontrol 205190 (kemurnian 100,3%, susut pengeringan 0,01%), Aquadest (Brataco), Metanol (Merck), Tri-sodium fosfat dodecahydrate pa (Sigma), Kalium dihidrogen fosfat (KH₂PO₄) p.a (Merck), Sodium Hidroksida (NaOH) p.a (Merck), HCl fuming 37% p.a (Merck), Natrium Klorida (NaCl) p.a (Merck), pepsin P (Merck), pankreatin P (Merck) tablet salut enterik ketoprofen merk dagang (tablet K dan P) dan generik berlogo (tablet G) yang telah memenuhi persyaratan spesifikasi mutu label.

Penetapan Kadar (PK) KP

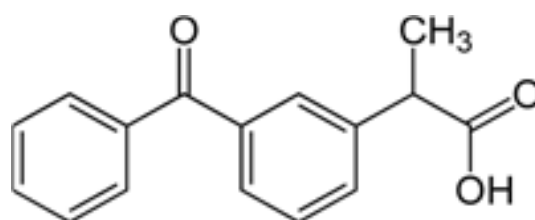
Penetapan kadar (PK) tablet salut enterik KP yang digunakan ditetapkan dengan metoda spektrofotometri UV yang sudah tervalidasi [12].

Sebanyak 20 tablet K, P dan G masing-masing ditimbang dan dihitung bobot rata-rata per tablet, lalu diserbukkan hingga homogen. Serbuk ditimbang setara dengan 20 mg KP dan dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 mL, ditambahkan 70 mL metanol 75% v/v. Larutan uji disonikasi 15 menit dan dicukupkan dengan pelarut hingga tanda batas, lalu dikocok homogen. Larutan uji disaring dengan kertas saring Whatman, 10 mL filtrat pertama dibuang, sisanya ditampung ke dalam erlenmeyer 100 mL. Filtrat sebanyak 3,0 mL dipipet ke dalam labu ukur 100,0 mL. Dicumukkan dengan metanol 75% v/v sampai tanda batas. Kocok homogen. Larutan uji diukur serapan maksimumnya pada panjang gelombang 258 nm.

Waktu Hancur

Peguajian waktu hancur KP tablet salut enterik menurut Farmakope Indonesia ed V, dilakukan dalam 2 tahap, yaitu menggunakan media cairan lambung buatan selama 1 jam, dilanjutkan menggunakan media cairan usus buatan sampai tablet hancur [10]. Penetapan waktu hancur terhadap sampel tablet KP merk K,P dan G diamati menggunakan alat *desintegration tester* (Pharmatest, Germany) dengan volume media masing-masingnya 800 mL dan pengulangan sebanyak 6 sampai 18 tablet.

Penetapan waktu hancur juga dilakukan 2 tahap menggunakan larutan HCL 0,1 N pada tahap asam selama 2 jam, dilanjutkan pada tahap basa menggunakan larutan dapar fosfat pH 6,8 dan dapar fosfat pH 7,4 sampai tablet hancur sempurna.



Gambar 1. Struktur kimia ketoprofen, 2-(3-benzoyl phenyl) propionic acid

Tabel 1. Bobot rata2 dan kadar tablet salut enterik KP

Sampel	Bobot Rata-rata (mg)	Penetapan Kadar (%)	
		Rata2	%RSD
Tablet K	357,78	97,71 ±	1,78
Tablet P	541,96	99,73 ±	0,39
Tablet G	462,60	101,08 ± 0,91	0,90

Tabel 2. Rata-rata waktu hancur tablet salut enterik KP

Sampel	MEDIA				
	Cairan Lambung buatan	Cairan usus buatan (mm:ss)	HCL 0,1 N	Dapar fosfat pH 6,8 (mm:ss)	Dapar fosfat pH 7,4 (mm:ss)
Tablet K		04:01		04:01	04:42
Tablet P	6 tablet tidak hancur setelah 1 jam	18:08	6 tablet tidak hancur setelah 2 jam	16:01	15:11
Tablet G		13:39		11:01	09:58

Pengembangan Metode Disolusi

Uji disolusi dilakukan dalam 2 tahap, yaitu tahap asam dan tahap basa. Pada tahap asam, tablet KP merk K,P dan G masing-masing sebanyak 6 tablet di masukkan ke dalam 6 labu disolusi yang berisi 750 mL media HCl 0,1N suhu $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Alat dijalankan dengan metoda disolusi alat tipe 2, kecepatan 50 rpm. Setelah 120 menit, 10 mL larutan di sampling. Kadar KP terlarut ditentukan dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang serapan maksimum 258 nm. Tablet yang telah diuji pada tahap asam di pindahkan ke dalam *vessel* yang berturut-turut berisi 1000 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 dan dapar fosfat pH 7,4 suhu $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, dan dilanjutkan uji disolusi dengan metoda disolusi alat tipe 2, kecepatan 50 rpm. Larutan uji di sampling pada titik waktu 5, 10, 15, 30, 45 dan 60 menit. Setiap kali selesai sampling, medium disolusi diganti dengan larutan medium baru sejumlah yang sama untuk mempertahankan volume medium disolusi 1000 mL. Medium disolusi yang memberikan kelarutan KP tertinggi pada Q 45 menit 75%, dipilih untuk pengembangan uji disolusi menggunakan tipe alat dan kecepatan agitasi yang berbeda untuk mendapatkan metode yang bersifat *hyperdiscriminative* [3,4]. Profil disolusi yang didapatkan dari

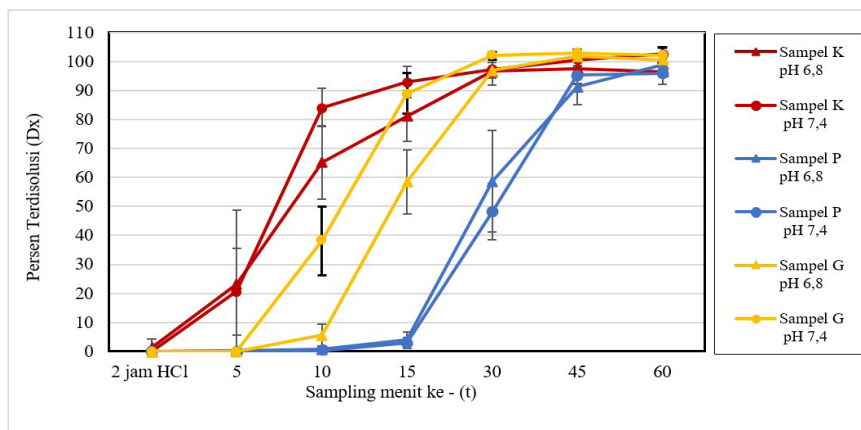
pengembangan metoda uji disolusi berdasarkan perbedaan medium, tipe alat dan agitasi, dibandingkan dan dianalisis menggunakan uji statistik ANOVA satu arah.

Validasi Metoda Disolusi

Untuk menunjukkan bahwa metode ini memadai untuk tujuan uji disolusi, metoda divalidasi menggunakan spektrofotometri UV. Uji spesifisitas, linieritas, presisi, dan akurasi harus memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditetapkan oleh USP dan pedoman *International Conference on Harmonization (ICH)* [9,10,13]. Secara umum, untuk analisis kadar obat yang terdisolusi digunakan metoda spektrofotometri UV karena cepat dan dapat dilakukan secara *real time* sehingga kadar obat terdisolusi dapat dimonitoring [15]. Kelemahan metoda UV adalah apabila terdapat intervensi dari matrik atau zat aktif lain yang ada dalam sampel akan mengganggu analisis [17].

Hasil dan Diskusi

Penetapan kadar tablet salut enterik KP merk K, P dan G memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan Farmakope Indonesia (90,0% -110,0%) [10]. Hasilnya



Gambar 2. Kurva profil disolusi tablet K, P dan G dalam media dapar fosfat pH 6,8 dan 7,4 tipe dayung kecepatan 50rpm

Tabel 3. Analisa statistik ANOVA rancangan acak lengkap pada T_{45} melihat *hyperdiscriminating* tiap metode terhadap persen KP terdisolusi

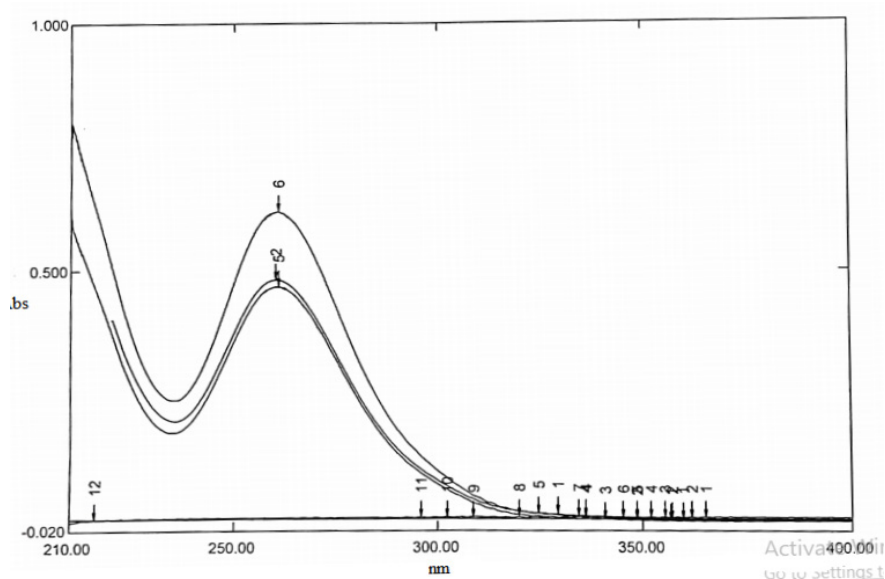
Media	Metode	Sampel			F tabel (0,5; 2,15)	F Hitung	SD
		Tablet K	Tablet P	Tablet G			
Fosfat pH 6,8	Dayung 50 RPM	97,67	91,37	101,76	3,68	7,20	5,23
	Dayung 70 RPM	100,86	98,95	100,16	3,68	1,67	0,97
	Keranjang 75 RPM	96,56	75,71	98,67	3,68	202,66	12,69
Fosfat pH 7,4	Dayung 50 RPM	99,22	95,16	103,49	3,68	12,43	4,17
	Dayung 75 RPM	101,68	95,74	102,62	3,68	10,38	3,73
	Keranjang 75 RPM	99,21	88,05	102,14	3,68	46,37	7,44

seperti yang tertera pada [Tabel 1](#). Pengujian waktu hancur masing-masing tablet ([Tabel 2](#)), menunjukkan bahwa pada media asam dan media basa semua tablet yang diuji memenuhi persyaratan waktu hancur tablet salut enterik, baik menggunakan media kompendial maupun media disolusi. Dengan demikian tablet K,P dan G memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan sehingga dapat digunakan untuk pengujian disolusi.

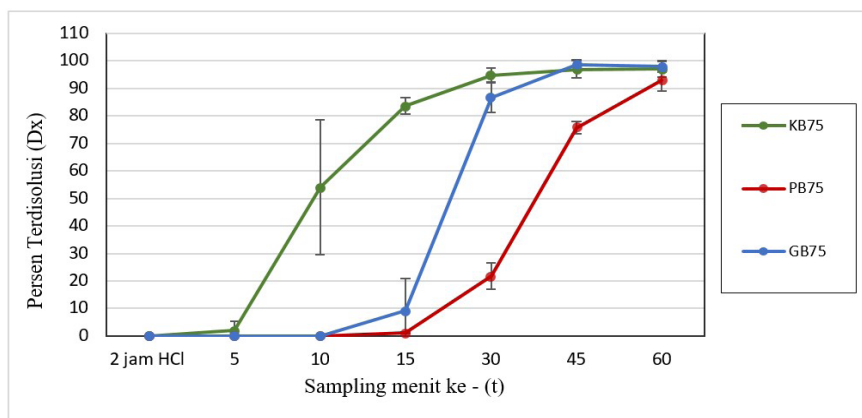
Profil disolusi menggunakan alat tipe 2 kecepatan 50 rpm pada media disolusi tahap basa 1000 mL dapar fosfat pH 6,8 dan 7,4 ([Gambar 2](#)) untuk masing-masing tablet K,P dan G memperlihatkan pola dan kecepatan *release* obat yang tidak berbeda signifikan pada Q 45 menit. Pada tahap dapar fosfat pH 6,8 di menit ke 45 masing - masing tablet K, P dan G memberikan kadar maksimum rata-rata dari 6 tablet yang terdisolusi yaitu : $97,67 \pm 5,25$

%; $91,37 \pm 6,32\%$ dan $101,76 \pm 1,02\%$. Pada tahap dapar fosfat pH 7,4 di menit ke 45 masing - masing tablet K, P dan G memberikan kadar maksimum rata-rata dari 6 tablet yang terdisolusi yaitu : $100,59 \pm 2,02\%$; $95,30 \pm 3,01\%$ dan $102,89 \pm 1,16\%$. Tidak ada perbedaan yang nyata terhadap profil dioslusi yang dihasilkan menggunakan medium dapar fosfat pH 6,8 dan 7,4 sehingga untuk pengembangan metoda disolusi yang diskriminatif, dapat menggunakan kedua medium tersebut.

Untuk menetapkan metoda yang memberikan perbedaan paling besar (*hyperdiscriminating*), berdasarkan kompendial [\[9,10\]](#), ketentuan persyaratan uji disolusi sediaan tablet salut enterik secara umum, dilakukan pengamatan pada titik sampling T 45 menit memenuhi $Q = 75\%$ Profil disolusi pada tiga tablet merk yang diuji menggunakan alat tipe 1 kecepatan 75 rpm pada media disolusi tahap basa



Gambar 3. Profil spektrofotometri uji spesifisitas disolusi tahap basa (dapar fosfat pH 6,8) masing-masing larutan baku ketoprofen (5) larutan sampel G (6), larutan baku spike (2) dan blanko , serapan maksimum pada $\lambda 260,0$ nm



Gambar 4. Kurva profil disolusi tablet K,P dan G dalam media dapar fosfat pH 6,8 metode Basket 75 rpm

1000 mL dapar fosfat pH 6,8, memperlihatkan hasil yang sangat berbeda (**Gambar 4**). Uji statistik ANOVA dua arah dengan mengelompokkan dua faktor yang independen, yaitu kelompok perlakuan (medium, metoda agitasi) dan kelompok produk, menunjukkan bahwa secara statistik kelompok produk memberikan pengaruh yang berbeda terhadap respon. Sedangkan kelompok perlakuan tidak memberikan perbedaan pada tingkat kepercayaan 95%. (**Tabel 3**). Dengan demikian, metoda disolusi tersebut dapat dianggap bersifat *hyperdiscriminating* dan selanjutnya di validasi untuk memenuhi tujuan penggunaannya.

Validasi metoda analisis hasil uji disolusi secara spektrofotometri UV melalui uji spesifisitas memperlihatkan tidak terdapat pengaruh matriks terhadap spektrum KP (**Gambar 3**). Uji presisi pada tahap asam menggunakan sampel tablet yang diserbukkan dan ditimbang setara 10% kadar seperti tercantum pada etiket, didapatkan perolehan kadar rata-rata dari 6 perlakuan sebesar $(98,03 \pm 1,66)\%$. Hasil uji akurasi menunjukkan *recovery* 95,1%- 95,5%. Dari uji presisi pada tahap basa menggunakan sampel tablet yang diserbukkan dan ditimbang setara 100 mg ketoprofen didapatkan perolehan kadar rata-rata dari 6 perlakuan sebesar $(97,00 \pm 1,09)\%$. Dari uji akurasi diperoleh *recovery* 95,7 - 97,6 %. Uji presisi kedua tahap pengujian masih memenuhi presisi (RSD < 2%) dan syarat akurasi (95-105%).

Kesimpulan

Metoda uji disolusi yang *hyperdiscriminating* dan tervalidasi untuk tablet salut enterik ketoprofen adalah uji disolusi menggunakan alat tipe 1 (keranjang), kecepatan rotasi 75 rpm dan media disolusi 1000 mL larutan dapar fosfat pH 6,8 dengan nilai F hitung 202,7 ($P < 0,05$).

Metoda uji disolusi divalidasi menggunakan tablet G dengan metoda spektrofotometri UV. Spesifisitas, akurasi dan presisi memenuhi syarat keberterimaan sesuai panduan USP dan ICH. Dengan demikian, metoda uji disolusi tersebut dapat digunakan untuk memonitor keamanan dan mutu produk tablet KP salu enterik yang beredar dalam rangka pengawasan.

Ucapan Terimakasih

Terimakasih kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui program tugas belajar No. KP.07.03.2.82.07.19.2237 tahun 2019.

Referensi

- [1]. FDA, SUPAC-MR : Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Scale-Up and Post Approval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. Washington, DC, U.S. Government Printing Office; 1997.
- [2]. Bajaj, S., Singla, D., & Sakhuja, N. Stability testing of pharmaceutical products. *Journal of applied pharmaceutical science*, 2012;2(3),129-138. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2322>
- [3]. GRAY, Vivian A.; ROSANSKE, Thomas W. Dissolution. In: Specification of Drug Substances and Products. Elsevier, 2020. p. 481- 503. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102824-7.00018-X>
- [4]. Anand, O. M., Yu, L. X., Conner, D. P., & Davit, B. M. (2011). Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective. *The AAPS journal*, 13(3), 328-335. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9272-y>
- [5]. E.Shohin I, Kulnich JI, Ramenskaya G V, Abrahamsson B, Kopp S. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen. *J Pharm Sci*. 2012;101(7):2271–80. <https://doi.org/10.1002/jps>
- [6]. Sheng, J., Kasim, N., Chandrasekharan, R. & Amidon, G., 2006. Solubilization and Dissolution of Insoluble Weak Acid, Ketoprofen: Effect of pH Combined Surfactant. *Eur J Pharm Sci*, Volume 29, pp. 306-314. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.06.006>

- [7]. Yazdaniyan, M., K, B., J. C. & A., H., 2004. The "high solubility" definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical drugs. *Pharm Res*, Volume 21, p. 293–299. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000016242.48642.71>
- [8]. DrugBank, 2022 Drug Bank database. [Online] Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01009> [Accessed 15 June 2022]
- [9]. USP, The United States Pharmacopeia : the National Formulary (USP39-NF34). Easton: Mack Publishing Co; 2016.
- [10]. Menkes RI, Farmakope Indonesia (ed.V), Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2014.
- [11]. BP, British Pharmacopoeia (B.P.). London, UK: The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 2017.
- [12]. BPOM RI: Cek Produk BPOM, [Online] [Accessed 22 Juni 2020]. <https://cekbpom.pom.go.id/home/produk>
- [13]. UMAR, Salman; SAAFRIDA, Saafrida; LUCIDA, Henny. Validasi Metoda Analisis Penetapan Kadar Ketoprofen pada Tablet Salut Enterik secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dan Spektrofotometri UV. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2021, 8.2: 200-207. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.2.200-207.2021>
- [14]. ICH, I., 2005. Q2 (R1): Validation of analytical procedures: text and methodology, In International Conference on Harmonization. Geneva, s.n.
- [15]. Wang, Q., Ma, D. & Higgins, J. P., 2006. Analytical method selection for drug product dissolution testing.. *Dissolution Technologies*, 13(3), p. 6.
- [16]. Parmar, A. & Sharma, S., 2016. Derivative UV-vis absorption spectra as an invigorated spectrophotometric method for spectral resolution and quantitative analysis: Theoretical aspects and analytical applications: A review.. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, Volume 77, pp. 44-53. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.12.004>
- [17]. Matsui H., Shimokawa o., Kaneko T., Nagano Y., Rai K., Hyodo I. The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(2):7–111. doi:10.3164/jcfn. 10-79
- [18]. Kulkarni R, Sa B. Enteric delivery of ketoprofen through functionally modified poly(acrylamide-grafted-xanthan)-based pH-sensitive hydrogel beads: Preparation, in vitro and in vivo evaluation., *J Drug Target.*, 2008;16(2):167–77. <https://doi.org/10.1080/10611860701792399M>
- [19]. Arida Al, Al-Tabakha MM. Encapsulation of ketoprofen for controlled drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007;66(1):48–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.09.010>
- [20]. Dagron S. Die International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). *Handb Ethik und R der Forsch am Menschen.* 2014;541–5. https://doi.org/10.1007/9783642-35099-3_86.



Copyright © 2022 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)