

STUDI SISTEM DISPERSI PADAT CELECOXIB DENGAN POLIMER HPMC-PEG 6000 DALAM PENINGKATAN KELARUTAN OBAT

Danang Novianto Wibowo*, Muhammad Nur Ikhsan dan Eva Kartalina

Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim

Jl. Menoreh Tengah X/22, Sampangan, Semarang 50236

*Email: danangnwibowo@gmail.com

Abstrak

Celecoxib merupakan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang bekerja sebagai obat rheumatoid arthritis dan osteoarthritis. Celecoxib adalah senyawa yang masuk ke dalam BCS kelas II yang kelarutan buruk. Teknologi sistem dispersi merupakan metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, sehingga meningkatkan laju disolusinya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan disolusi tablet celecoxib dispersi padat HPMC-PEG 6000. Sistem dispersi padat dibuat dengan metode pelarutan menggunakan polimer HPMC yang dikombinasikan PEG 6000 (1:1, 1:2 dan 2:1). Serbuk dispersi padat, campuran fisik, dan celecoxib murni diuji kelarutannya. Hasil kadar celecoxib terlarut pada masing-masing sampel dianalisis secara deskriptif. Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa dispersi padat celecoxib memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibanding dengan campuran fisik dan celecoxib murni. Perbandingan kadar celecoxib terlarut dalam dispersi padat pada perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 berturut-turut 55,5445 µg/mL; 14,1292 µg/mL; 19,8889 µg/mL. Berdasarkan hasil tersebut, dispersi padat celecoxib dengan polimer HPMC dan PEG 6000 perbandingan 1:1 menunjukkan hasil yang paling tinggi. Peningkatan kelarutan disebabkan dengan adanya penambahan PEG 6000 dan HPMC sebagai zat pembasah, cosolvent dan menghambat pembentukan kristal selama proses pembuatan dispersi padat.

Kata kunci : Celecoxib, Dispersi padat, PEG 6000, HPMC

PENDAHULUAN

Celecoxib merupakan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang bekerja secara selektif terhadap penghambatan enzim siklooksigenase 2 sebagai obat untuk rheumatoid arthritis dan osteoarthritis (Goldenberg, 1999). Kelarutan celecoxib dalam air sekitar 2 µg/mL (Jansook dkk., 2017). Buruknya kelarutan akan mempengaruhi bioavailabilitas obat (Wu dan Benet, 2005). Untuk memperbaiki kelarutan obat yang buruk, maka dapat dilakukan peningkatan kelarutan. Salah satu metode yang biasa digunakan adalah dispersi padat (Chaudhari dan Dugar, 2017).

Teknologi sistem dispersi merupakan metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut. Ada berbagai macam metode yang dapat digunakan untuk sistem dispersi padat. Seperti, metode fusion (melebur), melarutkan dan kombinasi dari keduanya. (Chiou dan Riegelman, 1971). Polietilen glikol (PEG) digunakan untuk meningkatkan kelarutan pada air (Rowe dkk. 2009). Dispersi padat dengan kombinasi PEG 6000 dan HPMC perbandingan 1:1 terbukti dapat memberikan persentase kadar kabamazepin yang terdisolusi pada menit ke 60 sebesar 94,75% (Wahyuni dkk., 2014). Penelitian ini hendak membuat dispersi padat celecoxib dengan polimer HPMC-PEG 6000, kemudian dispersi padat dilakukan uji kelarutannya.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Celecoxib, polietilenglikol (PEG) 6000, *hidroxypropyl methylcellulose* (HPMC), etanol 96%, akuades.

Alat Penelitian

Alat-alat gelas, *magnetic stirrer*, ultrasonikasi, *rotary evaporator*, desikator, *shacking waterbath*, spektrofotometer.

Prosedur Penelitian

1. Pembuatan Dispersi Padat

Sistem disperse padat dibuat dengan metode pelarutan berdasarkan perbandingan komposisi formula. Formula dispersi padat celecoxib menggunakan polimer HPMC yang dikombinasikan dengan polimer PEG 6000. Formula dispersi padat celecoxib dengan kombinasi HPMC-PEG 6000 (1:1, 1:2 dan 2:1) dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Formula Dispersi Padat Celecoxib dengan kombinasi HPMC-PEG 6000 (1:1, 1:2 dan 2:1)

No	Bahan	Bobot Bahan (mg)		
		1:1	1:2	2:1
1	Celecoxib	100	100	100
2	HPMC	100	100	200
3	PEG 6000	100	200	100

Dispersi padat dipersiapkan dengan celecoxib- HPMC-PEG 6000 perbandingan (1:1:1), (1:1:2) dan (1:2:1). 10 g celecoxib dilarutkan dalam 100 mL pelarut etanol 96%, 10 g PEG 6000 dilarutkan dalam 100 mL etanol 96% dan 10g HPMC dilarutkan dalam 100 mL air (perbandingan 1:1:1). 10 g celecoxib dilarutkan dalam 100 mL pelarut etanol 96%, 10 g PEG 6000 dilarutkan dalam 100 mL etanol 96% dan 20g HPMC dilarutkan dalam 100 mL air (perbandingan 1:1:2). 10 g celecoxib dilarutkan dalam 100 mL pelarut etanol 96%, 20 g PEG 6000 dilarutkan dalam 100 mL etanol 96% dan 10 g HPMC dilarutkan dalam 100 mL air (perbandingan 1:2:1). Masing-masing larutan tersebut dicampur, kemudian di aduk dengan magnetik stirer selama 30 menit. Campuran larutan kemudian dikeringkan dengan rotary evaporator hingga terbentuk padatan. Padatan kemudian di gerus dan diayak (Adebisi dkk., 2016).

2. Pembuatan Campuran Fisik Celecoxib dan Polimer

Campuran fisik dibuat dengan komposisi formula yang sama dengan dispersi padat. Celecoxib dan polimer yang digunakan pada masing-masing formula di campur kedalam mortar dan diaduk dengan mortar. Campuran tersebut kemudn diayak dan disimpan didalam desikator.

3. Pembuatan kurva kalibrasi

Pembuatan kurva kalibrasi dimulai dengan pembuatan larutan induk celecoxib dengan konsentrasi 500 ppm. Kemudian dibuat seri konsentrasi 4, 8, 12, 16, 20 pmm. Seri konsentrasi digunakan untuk penentuan panjang gelombang maksimal dan pembacaan serapan cahaya dengan spektrofotometer. Hasil yang diperoleh selanjutnya dibuat hubungan antara konsentrasi dan amborsbansi dalam suatu kurva dan persamaan regresi linier. Kurva kalibrasi digunakan untuk menentukan kadae celecoxib yang terlarut.

4. Penetapan Kadar Celecoxib dalam dispersi padat

Penetapan kadar celecoxib dilakukan dengan metode spektrofotometri untraviolet. Sampel dispersi padat celecoxib ditimbang sebanyak 100mg, kemudian dilarutkan dalam etanol 96% sebanyak 50 mL. Sampel dilakukan pengenceran sebanyak 50x dan dibaca serapannya pada panjang gelombang 252,4 nm. Hasil absorbansi dimasukkan dalam persamaan kurva kalibrasi untuk menghitung kadar sampel.

5. Uji Kelarutan

Ditimbang berlebih (kurang lebih 300 mg) celecoxib murni dan dispersi padat celecoxib, kemudian dimasukkan ke dalam 30,0 mL air dan dikocok menggunakan *shacking waterbath* dengan suhu $30\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 8 jam. Cuplikan sampel diambil pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 dan 8, kemudian dilakukan penetapan kadar. Diambil cuplikan sebanyak 2 mL dan diencerkan hingga 10 mL. Kemudian kadar celecoxib dianalisis dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 252,4 nm. Hasil absorbansi dihitung menggunakan kurva baku celecoxib. Sebagai pembanding juga dilakukan uji kelarutan dengan prosedur yang sama pada campuran fisik celecoxib-polimer dan celecoxib murni (Widjaja dkk., 2014).

Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil dispersi padat adalah hasil uji kelarutan. Hasil uji kelarutan berupa kadar celecoxib yang terlarut tiap jam cuplikan sampel. Kadar celecoxib diujisecara deskriptif dengan membandingkan kadar celecoxib murni terlarut, kadar celecoxib terlarut dalam campuran fisik, dan kadar celecoxib terlarut dalam dispersi padat untuk mengetahui perbedaan kelarutan antara celecoxib, campuran fisik dan dispersi padat celecoxib.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dispersi padat celecoxib dengan kombinasi polimer HPMC dan PEG 6000 diperoleh dengan metode pelarutan. Hasil dispersi padat celecoxib dengan kombinasi polimer HPMC:PEG 6000 perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 didapatkan rendemen masing-masing 78,29%, 86,34% dan 73,03%. Hasil rendemen yang berbeda dipengaruhi oleh kekentalan pada dispersi padat sebelum pelarut yang digunakan diuapkan pada *rotary evaporator*.

Penetapan kadar celecoxib menggunakan metode spektrofotometri. Sampel dibaca serapan cahaya pada panjang gelombang maksimal 252,4 nm. Penetapan kadar celecoxib dilakukan dengan menggunakan persamaan kurva baku $y = 0,03646x + 0,09597$ dengan nilai $r = 0,99926$. Hasil penetapan kadar celecoxib di dalam dispersi padat dengan polimer HPMC:PEG 6000 perbandingan 1:1, 1:2, 2:1 masing-masing adalah 27,35 mg, 27,22 mg, dan 27,29 mg dalam 100 mg sampel dispersi padat. Nilai recovery yang diperoleh berturut-turut 109,4%, 108,9%, 109,2%.

Hasil uji kelarutan celecoxib dapat dilihat pada tabel 2. Hasil uji kelarutan menunjukkan adanya peningkatan kelarutan dari jam pertama hingga jam ke 4. Kelarutan celecoxib akan meningkat seiring waktu hingga pelarut jenuh dengan celecoxib.

Tabel 2. Kadar Celecoxib Terlarut

SAMPSEL	Kadar celecoxib terlarut ($\mu\text{g/mL}$)			
	Jam ke 1	Jam ke 2	Jam ke 3	Jam ke 4
Celecoxib Murni	2,3321	1,8933	5,1023	5,9525
CF HPMC PEG (1:1)	34,014	36,62	37,031	40,322
CF HPMC PEG (1:2)	6,1445	12,0139	11,9866	11,7946
CF HPMC PEG (2:1)	3,5115	2,9081	5,3491	5,8977
DP HPMC PEG (1:1)	43,7505	47,865	49,5105	55,5445
DP HPMC PEG (1:2)	13,3064	13,5833	13,5833	14,1292
DP HPMC PEG (2:1)	14,6777	16,5976	16,8719	19,8889

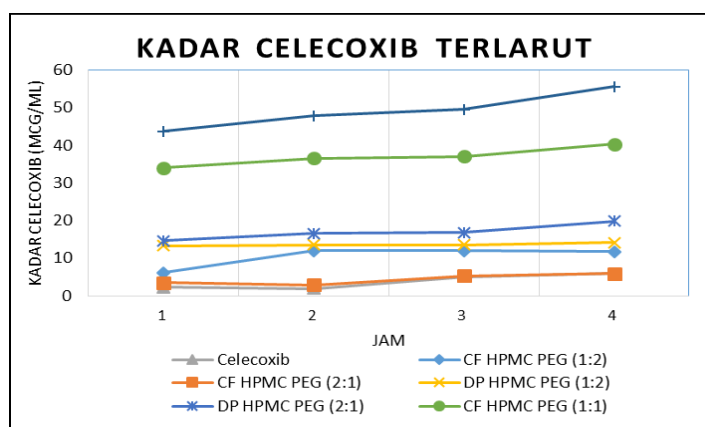
Keterangan: CF HPMC PEG = campuran fisik celecoxib:HPMC:PEG 6000

DP HPMC PEG = dispersi padat celecoxib: HPMC:PEG 6000

Hasil uji kelarutan celecoxib pada celecoxib murni, celecoxib didalam dispersi padat, dan celecoxib didalam campuran fisik menunjukkan bahwa dispersi padat celecoxib memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibanding dengan campuran fisik dan celecoxib murni. Perbandingan kadar celecoxib terlarut dalam dispersi padat dan campuran fisik pada semua perbandingan menunjukkan bahwa dari celecoxib yang dibuat sistem dispersi padat memiliki kelarutan yang lebih tinggi daripada celecoxib dalam campuran fisik. Perbandingan kadar celecoxib terlarut dalam dispersi padat pada perbandingan 1:1, 1:2, dan 2:1 dijam ke 4 berturut turut 55,5445 $\mu\text{g/mL}$; 14,1292 $\mu\text{g/mL}$; 19,8889 $\mu\text{g/mL}$. Berdasarkan hasil tersebut, dispersi padat celecoxib dengan polimer HPMC dan PEG 6000 perbandingan 1:1 menunjukkan hasil yang paling tinggi. Kurva kadar celecoxib terlarut tiap jam dapat dilihat dalam gambar 1.

Celecoxib memiliki kelarutan yang rendah didalam air. Kelarutan celecoxib dalam air sekitar 2 $\mu\text{g/mL}$ (Jansook dkk., 2017). Sistem dispersi padat tiga fase antara celecoxib dan polimer HPMC-PEG 6000 dapat meningkatkan kelarutan celecoxib. Sistem ini menyebabkan ketiga fase zat mengalami dispersi secara molekuler. Mekanisme menyebabkan sistem dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan celecoxib adalah pengurangan ukuran partikel obat yang dibuat dispersi padat. Perubahan bentuk kristal menjadi amorf. Pembentukan larutan padat yang kompleks.

Pengurangan agregasi dan aglomerasi dalam meningkatkan pembasahan obat dan pelarutan obat oleh pembawa (Giri dkk., 2008). Peningkatan kelarutan juga disebabkan dengan adanya penambahan PEG 6000 dan HPMC sebagai zat pembasah, cosolvent dan menghambat pembentukan kristal selama proses pembuatan dispersi padat (Janssens dkk., 2007).



Gambar 1. Kurva kadar celecoxib terlarut tiap jam

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, maka dapat disimpulkan bahwa sistem dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan obat celecoxib dengan menggunakan polimer kombinasi HPMC dan PEG 6000 dengan hasil kelarutan terbesar pada perbandingan 1:1 yaitu sebesar 55,5445µg/mL.

DAFTAR PUSTAKA

- Adebisi, A. O., Kaialy, W., Hussain, T., Al-Hamidi, H., Nokhodchi, A., Conway, B. R., and Addo, K. A., 2016, Solid-state, triboelectrostatic and dissolution characteristics of spray-dried piroxicam-glucosamine solid dispersions, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*.
- Chaudhari, S. P., and Dugar, R. P., 2017, Application of Surfactants in Solid Dispersion Technology for Improving Solubility of Poorly Water Soluble Drugs, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.
- Chiou, W. L., and Riegelman, S., 1971, Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *Journal Pharmaceutical Science*, **60** (9), 1281-1302.
- Giri, T. K., and Sa, B., 2008, Preparation and Evaluation of Rapidly Disintegrating fast release Tablet of Diazepam-Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Inclusion Complex, *Pharmacology and Pharmacy*, **1**, 18-26.
- Goldenberg, M. M., 1999, Celecoxib, a Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis, *Clinical Therapeutics*, **21** (9), 1497-1513.
- Janssens, S., Armas, H. N. D., Roberts, C. J., Mooter, G. V. D., 2007, Characterization of Ternary solid Dispersions of Itraconazole, PeG 6000, and HPMC 2910 E5. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, **97** (6), 2110-2120.
- Jansook, P., Kulsirachote, P., and Loftsson, T., 2017, Cyclodextrin solubilization of celecoxib: solid and solution state characterization, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*.
- Rowe, R.C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*, Pharmaceutical Press London, United Kingdom dan American Pharmaceutical Association, Washington, D.C, 326-329, 404-405, 424-426, 517-521, 581-585, 663-666.
- Wahyuni, R., Halim, A., dan Febronica, S., 2014, Studi Sistem Dispersi Padat Karbamazepin Menggunakan Campuran Polimer PEG 6000 dan HPMC dengan Metoda Pelarutan, *Prosiding Seminar Nasional dan Workshop "Perkembangan Terkini Sains Farmasi dan Klinik IV" Tahun 2014*.

- Widjaja, B., Radjaram, R., dan Utami, H. W., 2014, Studi Kelarutan Dan Disolusi Kompleks Inklusi Ketoprofen-Hidroksipropil β -Siklodekstrin (Dibuat Dengan Metode Kopresipitasi), *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 1 (1), 31-33.
- Wu, C. Y., and Benet, L. Z., 2005, Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/ Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System, *Pharmaceutical Research*, 22 (1), 11-13.