

PENINGKATAN DISOLUSI CELECOXIB MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT DENGAN HPMC-PEG 6000

Eva Kartalina, Danang Novianto Wibowo*

Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim, Semarang

*Email: danangnwibowo@gmail.com

INTISARI

Celecoxib (CLX) merupakan obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi dan termasuk ke dalam BCS kelas II. Kelarutan CLX yang rendah mengakibatkan bioavailabilitas CLX hanya 40%, sehingga diperlukan upaya meningkatkan disolusi dengan teknik dispersi padat (DP). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil disolusi CLX dalam DP dengan pembawa kombinasi HPMC dan PEG 6000. DP CLX dibuat dengan metode pelarutan dengan rasio CLX-HPMC-PEG 6000 yaitu (1:1:1), (1:1:2) dan (1:2:1). CLX murni, campuran fisik (CF) dengan rasio yang sama dan DP dilakukan uji disolusi dalam medium *tribasic sodium phospat* 0,04 M (pH 12) dan 1% *sodium lauryl sulfate* (SLS). Data hasil uji disolusi berupa nilai Q_{45} dan DE_{60} dianalisis secara statistik dengan uji beda non-parametrik. Nilai Q_{45} DP CLX secara keseluruhan > 75% dan berbeda signifikan terhadap CLX murni dan CF. Nilai DE_{60} CLX dalam DP rasio (1:1:1) $59,13 \pm 0,44\%$; rasio (1:1:2) $60,77 \pm 0,09\%$; rasio (1:2:1) $60,47 \pm 0,42\%$. Dispersi padat dengan kombinasi polimer HPMC dan PEG 6000 mampu meningkatkan disolusi celecoxib dibandingkan dengan campuran fisik dan celecoxib murni.

Kata kunci: celecoxib, disolusi, dispersi padat, HPMC, PEG 6000

ABSTRACT

Celecoxib (CLX) is a drug that has low solubility and high permeability and belongs to BCS class II. The low solubility of CLX results in the bioavailability of CLX being only 40%, so it is necessary to increase the dissolution using a solid dispersion (DP) technique. This study aims to determine the dissolution profile of CLX in DP with a carrier combination of HPMC and PEG 6000. DP CLX were prepared by solvent evaporation method using drug-HPMC-PEG 6000 ratios were (1:1:1), (1:1:2) and (1:2:1). Pure CLX, physical mixture (CF) at the same ratio and DP were tested for dissolution in tribasic sodium phosphate 0.04 M (pH 12) and 1% sodium lauryl sulfate (SLS). The data from the dissolution test in the form of Q_{45} and DE_{60} values were analyzed statistically using non-parametric test. Overall Q_{45} DP CLX value > 75% and significantly different from pure CLX and CF. DE_{60} CLX value in DP ratio (1:1:1) $59.13 \pm 0.44\%$; ratio (1:1:2) $60.77 \pm 0.09\%$; ratio (1:2:1) $60.47 \pm 0.42\%$. Solid dispersion with a combination of HPMC polymer and PEG 6000 was able to increase the dissolution of celecoxib compared to the physical mixture and pure celecoxib.

Keywords: celecoxib, dissolution, HPMC, PEG 6000, solid dispersion

Nama : Danang Novianto Wibowo
Institusi : Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim
Alamat institusi : Jalan Menoreh tengah X/22 Sampangan
E-mail : danangnwibowo@gmail.com

PENDAHULUAN

Celecoxib merupakan antiinflamasi nonsteroid yang selektif terhadap siklooksigenase-2 sebagai obat untuk rheumatoid arthritis dan osteoarthritis, mempunyai aktivitas inflamasi, analgesik dan antipiretik (Goldenberg, 1999). Celecoxib termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) II yang artinya memiliki permeabilitas tinggi namun kelarutannya rendah dengan ketersediaan hayati 40% (Lee dkk., 2013). Bioavailabilitas celecoxib dalam tubuh buruk, sehingga perlu dilakukan usaha peningkatan disolusi (Dixit dkk., 2011).

Peningkatan disolusi dari celecoxib dapat dilakukan dengan beberapa teknik salah satunya yaitu sistem dispersi padat dengan mekanisme meminimalkan pertumbuhan kristal dari bahan obat sehingga menghasilkan ukuran partikel yang kecil dengan kemampuan pembawa yang digunakan untuk mendispersikan bahan obat yang dapat meningkatkan kelarutannya (Costa dkk., 2011). Kelebihan dari metode dispersi padat adalah dapat meningkatkan ketersediaan hayati obat yang sulit larut dalam air dengan cara memperbaiki kelarutan obat, memperbaiki kestabilan bahan obat, meningkatkan kelarutan obat dan polimer (Vasconcelos dkk., 2007).

Celecoxib dapat ditingkatkan disolusinya dengan sistem dispersi padat. Penelitian Lee dkk. (2013), dispersi padat celecoxib dengan pembawa PVP-HPMC perbandingan 1:1 memiliki nilai DE_{120} 77% dibandingkan dengan nilai DE_{120} celecoxib murni 32%. Sistem dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan obat celecoxib dalam air dengan menggunakan polimer kombinasi HPMC dan PEG 6000 perbandingan 1:1 sebesar 55,5445 $\mu\text{g/mL}$ dibandingkan celecoxib murni sebesar 5,9525 $\mu\text{g/mL}$ (Wibowo dkk., 2020). Penelitian Dixit dan Nagarsenker (2007), sistem dispersi padat permukaan celecoxib dengan *sodium starch glycolate* (SSG) perbandingan 1:1 memiliki nilai DE_{60} 82,53% dibandingkan celecoxib murni nilai DE_{60} 63,74%. Disolusi celecoxib dengan pembuatan mikrosfer dengan teknik *spray drying* menggunakan pluronik F 127 perbandingan 1:5 menunjukkan pelepasan 98% dibandingkan campuran fisik 88% (Dixit dkk., 2011). Berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan penelitian pembentukan sistem dispersi padat dengan polimer HPMC yang dikombinasikan PEG 6000 untuk meningkatkan disolusi celecoxib.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah celecoxib (Salus), etanol 96% (Teknis) (Brataco), *Hidroxypropyl methylcellulose* (HPMC) (Bratachem), polietilen glikol (PEG) 6000 (Bratachem), aquadest, *tribasic sodium phosphate* (Na_3PO_4) (J.T.Baker), *Sodium Lauryl Sulfate* (SLS).

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat-alat gelas (Pyrex), timbangan analitik (Ohaus type pioneer), magnetic stirrer (Scilogex type MS-H280-Pro), rotary evaporator (Heidolph type Heizbad Hei-VAP), stop watch (Diamond DM3-010), ultrasonikasi (Digital Ultrasonic Cleaner type PS-08A), desikator (Desikator non Vakum 300mm), dissolution tester type II (Electrolab TDT-08L), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1800 240V), micropipet 100-1000 μL (Socorex) dan pH-meter (SI analytic).

Jalannya Penelitian

Pembuatan dispersi padat

Formula dispersi padat celecoxib dibuat dengan metode pelarutan menggunakan polimer HPMC yang dikombinasikan dengan polimer PEG 6000 perbandingan 1:1:1, 1:1:2 dan 1:2:1. Serbuk celecoxib ditimbang sebanyak 10 g dilarutkan dalam 100 mL etanol 96%. HPMC ditimbang sebanyak 10 g dilarutkan dalam 100 mL air panas (70-80°C) hingga mengembang. PEG

6000 ditimbang sebanyak 10 g dilarutkan dalam 100 mL etanol 96%. Prosedur yang sama digunakan untuk pembuatan dispersi padat pada perbandingan 1:1:2 (dengan PEG 6000 sebanyak 20 gram) dan perbandingan 1:2:1 (dengan HPMC sebanyak 20 gram). Larutan celecoxib dan larutan PEG 6000 dicampur dalam beker glass diaduk dengan magnetik stirer kemudian dimasukkan ke dalam larutan HPMC yang telah mengembang dan diaduk dengan magnetik stirer selama 30 menit dilanjutkan dengan sonikasi geteran 40Khz selama 30 menit. Campuran tersebut diuapkan pelarutnya dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C. Dispersi yang sudah kering digerus dengan mortir dan diayak dengan ayakan no. 40 (Lee dkk., 2013).

Pembuatan campuran fisik

Campuran fisik dibuat sesuai dengan komposisi dispersi padat dengan perbandingan celecoxib-HPMC-PEG 6000 (1:1:1, 1:1:2, 1:2:1). Celecoxib dan polimer yang digunakan pada masing-masing kombinasi formula dicampur dalam mortir dan diaduk hingga homogen kemudian diayak dan disimpan di desikator (Lee dkk., 2013).

Verifikasi metode analisis celecoxib

Analisis celecoxib dilakukan dengan metode spektrofotometri. Dilakukan scanning panjang gelombang maksimal dari larutan baku celecoxib 10µg/mL dalam dapar pH 12 pada rentang 240-265 nm. Linieritas metode ditentukan menggunakan seri konsentrasi larutan baku 4-14µg/mL. Dibuat persamaan regresi linier $y = bx + a$ dari konsentrasi larutan baku terhadap serapan yang diperoleh. Linieritas ditunjukkan dengan koefisien determinasi mendekati 1 yang menunjukkan linieritas antara konsentrasi dengan serapan (Gandjar dan Rohman, 2007).

Penetapan kadar celecoxib

Sampel serbuk celecoxib murni, sistem dispersi padat dan campuran fisik ditimbang seksama 100 mg, dilarutkan dengan dapar pH 12 dalam 100 mL labu takar dan diultrasonikasi selama 30 menit selanjutnya disaring. Larutan sampel dengan kadar 1000µg/mL diambil sebanyak 0,1 mL kemudian diencerkan dengan dapar pH 12 hingga tanda batas 10 mL labu takar. Sampel larutan dianalisis dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimal. Kadar celecoxib dalam sampel ditentukan berdasarkan kurva kalibrasi yang sudah didapatkan dari suatu seri larutan baku. Replikasi dilakukan sebanyak 3 kali

Uji disolusi

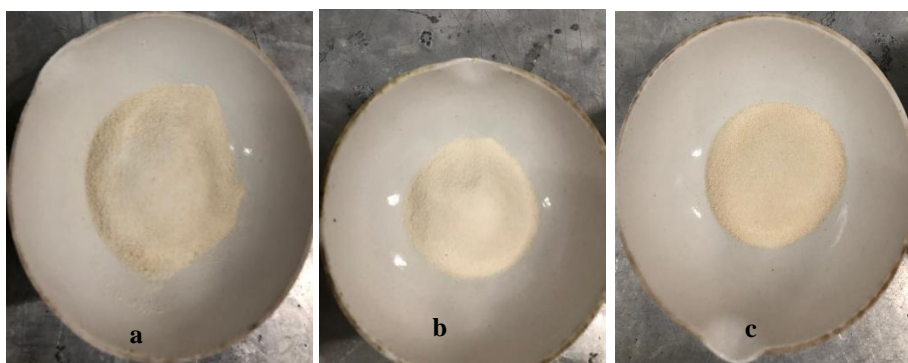
Sampel serbuk celecoxib murni, dispersi padat dan campuran fisik yang mengandung 100 mg celecoxib dimasukkan ke dalam kapsul berukuran 00. Uji disolusi menggunakan alat tipe 2 yaitu metode dayung. Kapsul dimasukkan ke dalam bejana yang berisi media disolusi yang digunakan yaitu *tribasic sodium phospat* 0,04 M (pH 12) dengan 1% *sodium lauryl sulfate* (SLS) sebanyak 1000 mL pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (FDA, 2010). Sampel medium diambil sebanyak 5 mL pada menit ke-10, 20, 30, 45 dan 60. Sampel yang diambil diganti dengan medium yang baru sebanyak 5 mL (FDA, 2010). Setiap sampel diukur serapannya menggunakan spektrofotometri UV pada panjang gelombang maksimum yang telah diperoleh sebelumnya. Persentase celecoxib yang terlarut ditentukan berdasarkan kurva kalibrasi yang telah diperoleh.

Analisis Data

Data hasil uji disolusi berupa Q_{45} dianalisis berdasarkan toleransi penerimaan pelarutan dalam kompendia untuk sediaan lepas segera. Data hasil uji disolusi berupa *Dissolustion Efficiency* (DE_{60}) dianalisis dengan statistik uji beda dua variabel menggunakan *Kruskal-Wallis* dilanjutkan *Mann-Whitney* dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

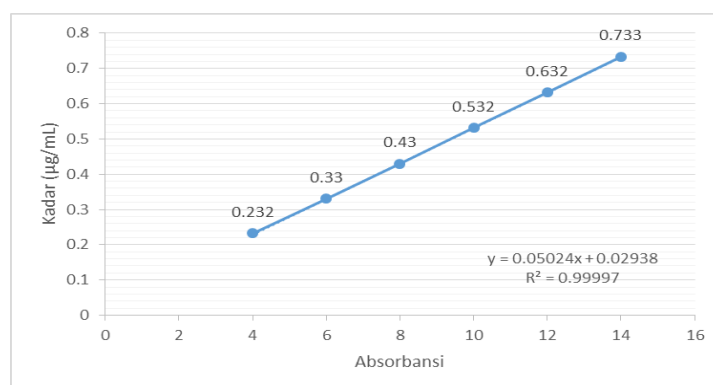
Dispersi padat celecoxib dengan HPMC dan PEG 6000 rasio (1:1:1) berupa serbuk sedikit kasar, berwarna putih kekuningan dengan bobot serbuk dispersi padat 25,340 g, rendemen yang dihasilkan sebesar 84,47%. Dispersi padat rasio 1:1:2 berbentuk serbuk halus, berwarna putih kekuningan dengan bobot serbuk dispersi padat 34,538 g, rendemen yang dihasilkan sebesar 86,34%. Dispersi padat rasio 1:2:1 berbentuk serbuk agak halus sedikit kasar, berwarna putih kekuningan dengan bobot serbuk dispersi padat 33,311 g, rendemen yang dihasilkan sebesar 83,28%. Hasil dispersi padat dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Dispersi padat celecoxib-HPMC-PEG 6000 rasio 1:1:1 (a), rasio 1:1:2 (b), rasio 1:2:1 (c)

Verifikasi metode analisis celecoxib

Penentuan panjang gelombang maksimal dilakukan untuk mendapatkan kondisi pengukuran serapan yang memiliki sensitivitas tertinggi sehingga hukum Lambert Beer berlaku yaitu adanya hubungan antara konsentrasi larutan dengan serapan yang dihasilkan. Nilai absorbansi paling tinggi dan stabil dari larutan celecoxib yaitu pada panjang gelombang 253,5 nm. Hasil yang didapatkan serupa dengan penelitian Motallae dkk., 2018. Panjang gelombang yang diperoleh selanjutnya digunakan untuk pengukuran serapan seri konsentrasi larutan baku dan pengujian lainnya. Linieritas seri konsentrasi larutan baku dapat dilihat pada Gambar 2. Koefisien determinasi yang diperoleh mendekati 1 yang berarti pada rentang konsentrasi 4-14 $\mu\text{g/mL}$ metode analisis menunjukkan linieritas antara konsentrasi larutan dengan serapan yang diperoleh. Hasil verifikasi metode analisis spektrofotometri menunjukkan bahwa metode ini dapat diterapkan untuk analisis celecoxib dalam larutan dapar pH 12.



Gambar 2. Kurva baku celecoxib pada panjang gelombang 253,5 nm

Kandungan celecoxib dalam dispersi padat dan campuran fisik

Penetapan kandungan celecoxib dalam sampel serbuk dispersi padat dan campuran fisik dilakukan untuk memastikan bahwa di dalam sistem dispersi yang terbentuk zat aktif berada di setiap bagian sampel. Hal ini penting dilakukan untuk menjamin bahwa sistem dispersi yang terbentuk benar-benar homogen. Jika tidak disebutkan khusus dalam monografi, persyaratan umum kandungan zat aktif dalam sediaan padat yaitu 85-115% (DepKes RI, 1995). Hasil penetapan kadar celecoxib dalam dispersi padat dan campuran fisik dapat dilihat pada Tabel I.

Semua sampel sistem dispersi padat maupun campuran fisik celecoxib menunjukkan kandungan zat aktif lebih dari 90%. Hal ini berarti celecoxib telah terdispersi homogen baik dalam sistem dispersi padat maupun campuran fisik. Metode yang digunakan untuk proses pembentukan sistem dispersi padat dapat diaplikasikan dengan baik.

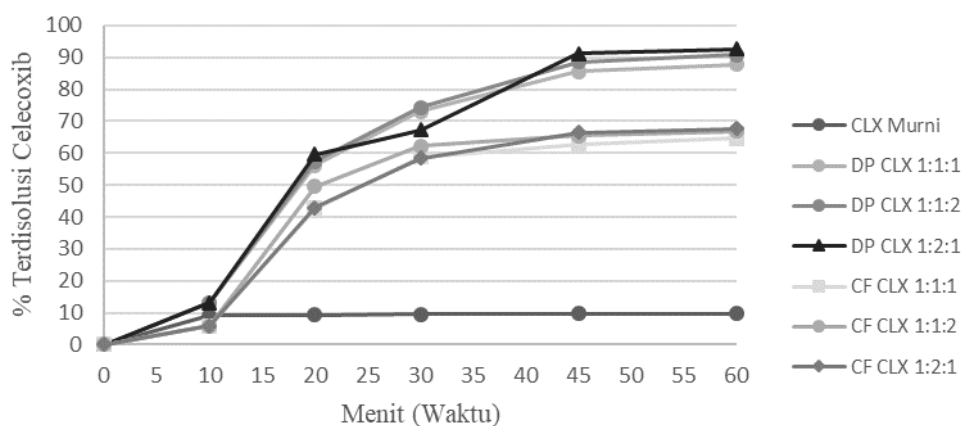
Tabel I. Kandungan celecoxib dalam dispersi padat dan campuran fisik

Sampel	Rata-rata \pm SD
CF CLX (1:1:1)	95,88 \pm 0,76
CF CLX (1:1:2)	96,01 \pm 0,41
CF CLX (1:2:1)	95,96 \pm 0,67
DP CLX (1:1:1)	94,09 \pm 0,37
DP CLX (1:1:2)	94,93 \pm 1,35
DP CLX (1:2:1)	95,04 \pm 0,98

Keterangan: Celecoxib (CLX); Dispersi padat (DP); Campuran fisik (CF).

Disolusi

Profil disolusi celecoxib murni, dalam sistem dispersi padat dan campuran fisik dapat dilihat pada Gambar 3. Pada menit ke-10 celecoxib terlarut sangat rendah dari semua sampel, karena sampel berada di dalam kapsul yang membutuhkan waktu untuk hancurnya cangkang kapsul sebelum celecoxib terlarut. Pada waktu selanjutnya, celecoxib dalam sistem dispersi padat memiliki profil disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan celecoxib murni dan campuran fisik.



Gambar 3. Profil disolusi celecoxib murni (CLX), dalam sistem dispersi padat (DP) dan campuran fisik (CF)

Adanya polimer HPMC dan PEG 6000 mampu membantu meningkatkan keterbasahan zat aktif sehingga disolusi meningkat. Pada campuran fisik, keberadaan polimer kurang mampu meningkatkan disolusi karena tidak ada proses interaksi antara molekul polimer dan zat aktif yang terbentuk saat proses pengkristalan sebagaimana hal ini sangat mungkin terjadi dalam sistem dispersi padat. Interaksi antara celecoxib dan polimer saat proses pembentukan dispersi padat sangat mungkin menyebabkan terjadinya pengurangan ukuran partikel, perubahan bentuk kristal menjadi amorf, hingga pembentukan larutan padat yang kompleks (Dhirendra dkk., 2009).

Parameter disolusi nilai Q yaitu jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji dalam waktu tertentu, dinyatakan dalam persentase kadar (Kemenkes RI, 2020). Biasanya, satu batas ditentukan untuk memastikan bahwa sebagian besar zat aktif larut dalam waktu yang ditentukan (British Pharmacopeia, 2007). Untuk produk yang dirancang pelepasan segera, setidaknya 75% zat aktif dilepaskan dan terlarut dalam 45 menit. Parameter disolusi yang lain adalah nilai DE_{60} , yaitu nilai yang menggambarkan proses disolusi secara keseluruhan dari menit awal hingga akhir. Hasil disolusi berupa nilai Q_{45} dan DE_{60} dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Parameter disolusi celecoxib

Kode	Q ₄₅ (% rata-rata) ± SD	DE ₆₀ (% rata-rata) ± SD
CLX Murni	9,68±0,21	8,72±0,11
DP CLX 1:1:1	85,50±1,18	59,13±0,44
DP CLX 1:1:2	88,68±0,65	60,77±0,09
DP CLX 1:2:1	91,16±0,60	60,47±0,42
CF CLX 1:1:1	62,86±0,75	44,15±1,40
CF CLX 1:1:2	65,54±0,41	46,95±1,28
CF CLX 1:2:1	66,52±0,17	45,42±0,18

Keterangan: Celecoxib murni (CLX), dispersi padat (DP), campuran fisik (CF).

Sistem dispersi padat celecoxib memenuhi kriteria disolusi sediaan lepas segera yang baik dengan nilai Q₄₅ lebih dari 75%, sedangkan campuran fisik tidak mampu mencapainya. Adanya HPMC dan PEG 6000 dalam sistem dispersi padat mampu berperan sebagai zat pembasah dan menghambat pembentukan kristal selama proses pembuatan dispersi padat (Janssens dkk., 2007). Pada campuran fisik hanya terjadi proses pencampuran zat aktif dengan polimer tanpa adanya proses pengecilan ukuran partikel yang mengakibatkan meningkatnya disolusi belum mencapai kriteria yang ditetapkan.

Nilai DE₆₀ dari semua sampel sistem dispersi padat tidak menunjukkan perbedaan, begitu juga dengan campuran fisiknya. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah polimer HPMC dan PEG 6000 yang digunakan tidak mempengaruhi disolusi. Peningkatan disolusi celecoxib dalam sistem dispersi padat maupun campuran fisik lebih ditentukan oleh keberadaan polimer HPMC dan PEG 6000.

KESIMPULAN

Disolusi celecoxib dari sistem dispersi padat dengan polimer HPMC dan PEG 6000 berupa nilai Q₄₅ lebih dari 75% sedangkan campuran fisiknya kurang dari 75%. Nilai DE₆₀ dispersi padat rasio (1:1:1) 59,13±0,44; (1:1:2) 60,77±0,09; (1:2:1) 60,47±0,42 sedangkan campuran fisik rasio (1:1:1) 44,15±1,40; (1:1:2) 46,95±1,28; (1:2:1) 45,42±0,18. Sistem dispersi padat celecoxib dengan polimer HPMC dan PEG 6000 mampu meningkatkan disolusi celecoxib secara signifikan dibandingkan campuran fisik.

DAFTAR PUSTAKA

- British Pharmacopoeia Assosiation, 2007, British Pharmacopoeia, *The Stationery Office*, London, 3, 1516.
- Costa, A. R. M., Flavia, S. M., Mirela, M. O. L.V., Bruno, A. R., Paula, C. P. B., Pedro, L. M., Amaral., Hernane, S. B., Andresa, Ap., dan Berreta, S., 2011, Quercetin-PVP K25 solid dispersions, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 104:273–278.
- Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Dhirendra, K., Lewis, S., Udupa, N., and Atin, K., 2009, Solid Dispersion: Review, *manipal collage of pharmaceutical sciences*, 22(2), pp. 234–246.
- Dixit, M., Ashwini, G. K., and Parthasarathi, K. K., 2011, Enhancing Solubility and Dissolution of Celecoxib by Spray Drying Using Pluronic F 127, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 45, 346-347.
- Dixit, R. P., and Negarsenker, M. S., 2007, in vitro and in vivo advantage of celecoxib surface solid dispersion and dosage form development, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, PP. 370–377.
- Food Drug and Administration, 2010, Dissolution Methods, dalam https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm diakses pada 12 Agustus 2020.
- Gandjar, I. G. and Rohman, A., 2007, *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.

- 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.
- Kemenkes RI, 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Lee, J. K., Kim, M. J., Yoon, H., Shim, C. R., Ko, H. A., Cho, S. A., Lee, D., and Khang, G., 2013, Enhanced dissolution rate of celecoxib using PVP and/or HPMC based solid dispersions prepared by spray drying method, *Journal of Pharmaceutical Investigation*, **43**, 205-213.
- Motallae, S., Azade, T., and Alireza, H., 2018, Preparation and characterization of solid dispersions of celecoxib obtained by spray-drying ethanolic suspensions containing PVP-K30 or isomalt, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **46**, 188–196.
- Vasconcelos, T., Saemento, B., dan Costa, P., 2007, Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs, *Drug Discover Today*, **12 (23-24)**, 1068-1075.
- Wibowo, D. N., Ikhsan, M. N., dan Kartalina, E., 2020, Studi Sistem Dispersi Padat Celecoxib dengan Polimer HPMC-PEG 6000 dalam Peningkatan Kelarutan Obat, *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta*, 2528-5912.