

Development of Glucosamin-PEG 6000/PVP Solid Dispersion for Enhancement of Celecoxib Dissolution as An Antiinflammatory Agent

Danang N. Wibowo^{1*}, Malinda Prihantini¹, Nur M. Nazilah², Pramesti A. Novitaningrum², Ya'ti N. Fina²

¹Bagian Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Jawa Tengah, Indonesia

²Program Studi S1 Farmasi, Universitas Wahid Hasyim Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Jawa Tengah, Indonesia

Abstract

Celecoxib is a poorly water-soluble drug with low dissolution that can result in reduced oral bioavailability. One strategy to overcome this limitation is the use of a solid dispersion system to enhance drug dissolution. Glucosamine HCl, PEG 6000, and polyvinylpyrrolidone (PVP) are hydrophilic carriers commonly applied in solid dispersion formulations. This study aimed to improve the dissolution of celecoxib by forming solid dispersions using glucosamine HCl as a single carrier or in combination with PEG 6000 or PVP, and to evaluate changes in the crystal habit of celecoxib. Solid dispersions and physical mixtures were prepared using glucosamine HCl at ratios of 1:1, 1:2, and 2:1; glucosamine HCl-PEG 6000 at ratios of 1:1:1, 1:2:1, and 1:1:2; and glucosamine HCl-PVP at ratios of 1:1:1, 1:2:1, and 1:1:2. Solid dispersions were prepared using the solution method. Dissolution testing was performed on pure celecoxib, physical mixtures, and solid dispersions, while crystal characteristics were analyzed using X-ray diffraction. The results showed that solid dispersion enhanced celecoxib dissolution, with formulations exhibiting Q45 values greater than 45%. The highest DE60 value, 80.28% ± 0.58, was obtained from the solid dispersion containing glucosamine HCl at a 1:2 ratio. This approach offers a strategy for dissolution enhancement.

Keywords: celecoxib, dissolution, glucosamine HCl, solid dispersion

Pengembangan Dispersi Padat Glukosamin-PEG 6000/PVP untuk Meningkatkan Disolusi Celecoxib sebagai Agen Antiinflamasi

Abstrak

Celecoxib memiliki disolusi yang rendah sehingga memengaruhi bioavailabilitas obat. Sistem dispersi padat dapat digunakan sebagai salah satu pendekatan untuk meningkatkan disolusi obat. Glukosamin HCl, PEG 6000, dan PVP merupakan bahan yang dapat digunakan sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan disolusi celecoxib melalui pembentukan dispersi padat, dan mengevaluasi perubahan kristalinitas yang terbentuk. Dispersi padat dan campuran fisik celecoxib dibuat menggunakan pembawa glukosamin HCl dengan rasio (F1) 1:1, (F2) 1:2, dan (F3) 2:1; glukosamin HCl-PEG 6000 dengan rasio (F4) 1:1:1, (F5) 1:2:1, dan (F6) 1:1:2; serta glukosamin HCl-PVP dengan rasio (F7) 1:1:1, (F8) 1:2:1, dan (F9) 1:1:2. Dispersi padat dipreparasi menggunakan metode pelarutan. Celecoxib murni, campuran fisik, dan dispersi padat diuji disolusinya serta dikarakterisasi sifat kristalnya menggunakan x-ray diffraction (XRD). Hasil penelitian menunjukkan bahwa disolusi celecoxib meningkat pada sistem dispersi padat. Nilai Q45 dispersi padat celecoxib memenuhi kriteria karena memiliki nilai lebih dari 45%. Nilai DE60 tertinggi diperoleh pada sistem dispersi padat celecoxib dengan pembawa glukosamin HCl pada rasio 1:2, yaitu 80,28% ± 0,58. Hasil difraktogram menunjukkan bahwa dispersi padat dapat mengubah sifat kristalin celecoxib. Secara keseluruhan, sistem dispersi padat meningkatkan disolusi celecoxib dengan pembawa glukosamin, baik tunggal maupun dikombinasikan dengan PEG 6000 atau PVP.

Kata Kunci: celecoxib, disolusi, dispersi padat, glukosamin HCl

Article History:

Submitted 13 December 2023

Revised 10 February 2026

Accepted 13 February 2026

Published 28 February 2026

*Corresponding author:

danangnwibowo@gmail.com

Citation:

Wibowo DN, Prihantini M, Nazilah NM, Novitaningrum PA, Fina YN. Development of Glucosamin-PEG 6000/PVP Solid Dispersion for Enhancement of Celecoxib Dissolution as An Antiinflammatory Agent. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2026; 13 (1), 65-73.

1. Pendahuluan

Disolusi obat yang rendah dalam air merupakan faktor penting yang mempengaruhi bioavailabilitas obat. Disolusi merupakan salah satu faktor yang menentukan laju absorpsi obat.¹ Bioavailabilitas yang kecil dapat diakibatkan karena obat mempunyai laju disolusi yang rendah. Obat yang memiliki laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi.² Celecoxib mempunyai bioavailabilitas sebanyak 64-88% pada bentuk larutan, dan 22-40% pada bentuk padatan seperti kapsul konvensional.³ Metode yang dapat meningkatkan disolusi suatu obat diantaranya pembentukan garam, penurunan kristalinitas dan kompleksasi, pelarutan obat dalam pelarut, dan pengurangan ukuran partikel yang dapat digunakan untuk memperbaiki disolusi obat yang sukar larut dalam air.⁴

Teknik dispersi padat telah banyak dikembangkan untuk meningkatkan disolusi obat. Dispersi padat merupakan pendekatan formulasi yang efektif untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat sukar larut air, terutama obat BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas II, dengan cara mendispersikan obat dalam matriks polimer hidrofilik sehingga menurunkan kristalinitas dan meningkatkan pembasahan. Berbagai jenis dan generasi solid dispersion serta metode preparasi seperti *hot-melt extrusion* dan *spray drying* telah dikembangkan untuk meningkatkan stabilitas dan performa disolusi.^{2,5}

Pembentukan sistem dispersi padat Fenofibrat dan PEG 6000 dengan berbagai metode seperti *fusion (melting)*, penguapan pelarut, dan *co-grinding* dapat meningkatkan disolusi obat. Peningkatan disolusi dipengaruhi oleh kandungan PEG 6000 yang bersifat hidrofil dan pengecilan ukuran partikel sehingga dapat meningkatkan kelarutan obat.⁶ Adapun teknik lain yang digunakan yaitu metode *spray drying* yang menunjukkan bahwa dengan adanya pembawa glukosamin HCl terbukti efektif dalam meningkatkan disolusi.

Dispersi padat piroxicam yang dicampur dengan glukosamin HCl dengan rasio 1:1 dan 1:2 menunjukkan peningkatan nilai DE_{120} sebesar 33,2% dan 38,0%; lebih tinggi jika dibandingkan dengan piroxicam murni dengan nilai 21,2%.⁷ Atorfastatin kalsium yang dibentuk dispersi padat dengan PVP K-30 menunjukkan peningkatan disolusi karena terbentuknya padatan amorf dan penurunan titik lebur.⁸ Penelitian pada obat ramipril dengan pembawa PEG 6000 dan HPMC juga membuktikan bahwa sistem dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan. Disolusi ramipril meningkat pada sistem dispersi padat dengan pembawa PEG 6000 dan HPMC rasio 1:1:2 dengan nilai Q_{60} 95,36%,

sedangkan ramipril murni memiliki nilai Q_{60} 11,38%.⁹

Sistem dispersi padat telah diaplikasikan pada obat celecoxib dengan pembawa polivinil pirolidon (PVP). Disolusi celecoxib dapat ditingkatkan pada menit ke-30 dalam rasio 1:1 terdisolusi 87%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa disolusi celecoxib meningkat jika dibandingkan dengan celecoxib murni sebesar 42%.¹⁰ Penggunaan PVP dalam meningkatkan disolusi obat pada sistem dispersi padat juga telah dibuktikan pada obat amlodipine. Pembentukan *amorphous solid dispersion* (ASD) berbasis PVP terbukti efektif untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat melalui mekanisme inhibisi rekristalisasi, pembentukan interaksi molekuler (terutama ikatan hidrogen), serta kemampuan mempertahankan kondisi supersaturasi selama proses disolusi.¹¹ PEG 4000 juga digunakan sebagai pembawa pada sistem dispersi padat celecoxib menggunakan metode *co*. Disolusi celecoxib meningkat pada sistem dispersi padat jika dibandingkan dengan zat murni dan campuran fisik. Peningkatan disolusi dipengaruhi oleh penurunan intensitas kristalinitas dan penurunan titik lebur.¹²

Celecoxib termasuk dalam BCS kelas II, yaitu obat dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitasnya tinggi. Pelarutan obat yang rendah dalam air merupakan faktor penting yang mempengaruhi bioavailabilitas obat. Obat yang memiliki laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi. Salah satu upaya yang dapat digunakan untuk meningkatkan disolusi obat adalah pembentukan dispersi padat antara obat dengan pembawa atau polimer. Perubahan bentuk celecoxib ke bentuk amorf dengan adanya interaksi obat-polimer, berkontribusi pada peningkatan laju disolusi. Peningkatan disolusi tersebut berbanding lurus dengan kenaikan parameter farmakokinetika *in vivo*, sehingga membuktikan bahwa sistem solid dispersion mampu mengatasi keterbatasan biofarmasetika celecoxib.¹³

Glukosamin HCl digunakan sebagai pembawa hidrofilik yang efisien untuk meningkatkan laju disolusi sistem dispersi padat.¹⁴ Glukosamin sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat dapat meningkatkan pelarutan obat. Piroxicam yang dicampur dalam sistem dispersi padat dengan glukosamin HCl pada rasio 1:1 dan 1:2 menunjukkan peningkatan nilai DE dari 21,2% menjadi 33,2% dan 38,0%. Hal ini menunjukkan bahwa dispersi padat piroxicam lebih tinggi dibandingkan dengan piroxicam murni.⁷ Glukosamin merupakan molekul kecil yang bersifat hidrofilik dengan gugus fungsi hidroksil (-OH) dan amin (-NH₂). Adanya kedua gugus tersebut membuat glukosamin mudah berinteraksi dengan air melalui ikatan hidrogen, dan mampu berinteraksi dengan molekul obat seperti asiklovir melalui ikatan hidrogen dan mengubah kristalinitas obat menjadi

amorf atau semi amorf.¹⁵ Sifat hidrofilik glukosamin mampu meningkatkan pembasahan partikel obat.¹⁶ Penelitian yang dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa sistem dispersi padat dapat meningkatkan laju disolusi dari celecoxib dengan berbagai pembawa seperti kombinasi HPMC dan PEG 6000,¹⁷ serta kombinasi PVP dan HPMC,¹⁸ meskipun belum ada penelitian yang menyatakan bahwa sistem dispersi padat celecoxib dengan penambahan pembawa glukosamin HCl dapat memperbaiki disolusi celecoxib.

Berbagai polimer hidrofilik telah diteliti dalam sistem solid dispersion untuk meningkatkan laju disolusi dan stabilitas celecoxib, obat BCS kelas II dengan kelarutan rendah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa efektivitas solid dispersion sangat dipengaruhi oleh jenis polimer, rasio polimer-obat, serta interaksi intermolekuler yang terbentuk.¹⁹ Kombinasi polimer dipertimbangkan dalam pembuatan dispersi padat karena menghasilkan disolusi lebih optimal karena mampu memberikan pelepasan obat yang cepat sekaligus mempertahankan supersaturasi secara stabil tanpa kristalisasi kembali. Kombinasi polimer memungkinkan salah satu polimer bertugas untuk meningkatkan pelepasan obat sedangkan polimer yang lain dapat berperan sebagai inhibitor kristalinitas.^{4,5} Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peningkatan pelarutan celecoxib dengan membuat formulasi sistem dispersi padat celecoxib dengan pembawa glukosamin HCl tunggal dan dikombinasi dengan PEG 6000 atau PVP sebagai pembawa hidrofilik yang efisien untuk meningkatkan laju disolusi celecoxib.

2. Bahan dan Metode

2.1. Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu timbangan analitik (Ohaus tipe Pioneer), alat-alat gelas, *magnetic stirrer* (SCIOLOGEX type MS- H280-Pro), *rotary evaporator* (HEIDOLPH type Heizbad Hei-VAP), ultrasonikasi (Digital Ultrasonic Cleaner type PS-08A), desikator, pH meter, mikropipet 100-1000 μ L (Socorex), *dissolution tester* type II (Elekrolab TDT-08L), spektrofotometer UV (Shimadzu UV-1800 240V).

Tabel 1. Formula Dispersi Padat Celecoxib

Bahan	Bobot Bahan (g)								
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Celexocib	5	5	10	5	5	5	5	5	5
Glukosamin HCl	5	10	5	5	5	10	5	5	10
PEG 6000	-	-	-	5	10	5	-	-	-
PVP	-	-	-	-	-	-	5	10	5

2.2. Bahan

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian meliputi celecoxib (Salus). Pelarut yang digunakan adalah etanol 96% p.a (Merck). Polimer yang digunakan adalah glucosamine HCl (*pharmaceutical grade*), PVP (*pharmaceutical grade*) dan polietilen glikol (PEG) 6000 (*pharmaceutical grade*). Bahan untuk membuat dapar fosfat adalah Na_3PO_4 (*pharmaceutical grade*), sodium lauryl sulfate (SLS) (*pharmaceutical grade*), dan akuades bebas CO_2 .

2.3. Prosedur

2.3.1. Pembuatan Dispersi Padat Celecoxib

Dispersi padat dibuat dengan metode pelarutan berdasarkan perbandingan komposisi formula seperti dalam Tabel 1. Celecoxib dilarutkan dalam etanol 96%, glukosamin HCl dilarutkan dalam campuran akuades-etanol 96% (1:1 v/v). Bahan PEG 6000 dan PVP masing-masing dilarutkan dalam etanol 96%. Sampel dicampur hingga homogen dengan menggunakan magnet stirrer selama 30 menit dengan kecepatan 50 rpm. Campuran kemudian diuapkan dengan metode *vacuum drying* menggunakan *rotary evaporator*. Massa kering yang diperoleh disimpan dalam desikator. Selanjutnya massa dispersi padat kering digerus dan diayak dengan ayakan ukuran 60 *mesh*/250 μm .⁷

2.3.2. Pembuatan Campuran Fisik Celecoxib dan Pembawa

Campuran fisik obat-pembawa dibuat sesuai rasio pada dispersi padat. Celecoxib dan pembawa yang digunakan pada masing-masing formula dicampur ke dalam lumpang dan diaduk hingga homogen. Kemudian campuran diayak dan disimpan dalam wadah tertutup rapat.¹⁸

2.3.3. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap celexocib murni, dispersi padat celexocib, dan campuran fisik. Uji disolusi menggunakan alat disolusi tipe II dalam media

disolusi larutan 0,04 M tribasic sodium phosphate pH 12 dengan SLS 1% pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan putaran 50 rpm.²⁰ Sampel ditimbang seksama setara dengan 100 mg celecoxib dan dimasukkan dalam kapsul serta kapsul diberi cakram pemberat, kemudian dimasukkan ke dalam wadah yang berisi 1000 mL larutan 0,04 M *tribasic sodium phosphate* pH 12 dengan SLS 1%.²¹ Cuplikan diambil pada menit ke 10, 20, 30, 45 dan 60 menit masing-masing sebanyak 5 mL dan segera diganti dengan 5 mL media disolusi baru. Cuplikan yang diambil masing-masing dianalisis dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 254 nm, lalu absorbansi yang diperoleh digunakan untuk menghitung kadar celecoxib dengan persamaan kurva kalibrasi yang diperoleh.¹⁷ Hasil kadar celecoxib masing-masing cuplikan digunakan untuk menghitung terdisolusi dengan menggunakan kurva kalibrasi disolusi efisiensi (DE).

2.3.4. Uji Difraksi Sinar X

Pengujian kristalinitas menggunakan metode *x-ray powder diffraction* (XRPD). Uji dilakukan menggunakan *x-ray diffractometer* dengan $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54 \text{ \AA}$) dan *nickel filter*. Serbuk dispersi padat masing-masing ditimbang sebanyak 150 mg, kemudian diletakkan pada tempat bahan yang berbentuk silinder pipih. Pembacaan dilakukan dalam jarak sudut difraksi dari 5° sampai dengan 80° , lalu diatur pada sudut 2° dan kecepatan 0,02%. Tegangan dan arus masing-

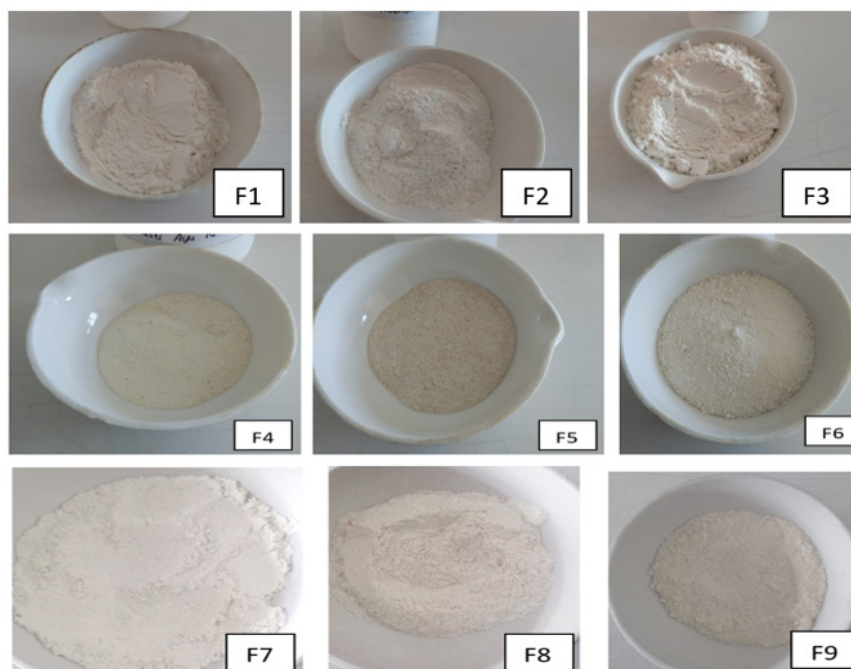
masing adalah 40 kV dan 30 mA.¹⁰ Perbandingan yang digunakan yaitu celecoxib murni, glukosamin HCl, PVP, PEG 6000, masing-masing dilakukan dengan prosedur yang sama.

3. Hasil

Hasil dispersi padat celecoxib diperoleh berupa serbuk halus berwarna putih hingga putih kekuningan dan tidak berbau (Gambar 1). Adapun hasil analisis kadar air serbuk yang diperoleh untuk masing-masing formula adalah sebesar 1%.

Hasil uji disolusi celecoxib dalam kondisi murni, dan dalam sistem dispersi padat serta campuran fisik menunjukkan bahwa profil disolusi yang lebih tinggi terdapat pada celecoxib dalam sistem dispersi padat dibandingkan dengan campuran fisik dan obat murni. Kadar celecoxib dan parameter disolusi celecoxib dapat dilihat pada Tabel 2.

Gambar 2A menunjukkan pelarutan celecoxib murni, campuran fisik dan dispersi padat dengan pembawa glukosamin HCl. Hasil DE_{60} menunjukkan perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$) antara celecoxib murni dengan campuran fisik dan dispersi padat. Perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$) juga terjadi pada perbedaan rasio dispersi padat celecoxib-glukosamin HCl. DE_{60} dispersi padat dengan rasio 1:2 berbeda secara signifikan dengan rasio 1:1 dan 2:1, tetapi pada rasio 1:1 dan 2:1 tidak ada perbedaan yang signifikan.



Gambar 1. Hasil dispersi padat celecoxib (F1) pembawa glukosamin rasio 1:1, (F2) pembawa glukosamin rasio 1:2, (F3) pembawa glukosamin rasio 2:1, (F4) pembawa glukosamin dan PEG 6000 rasio 1:1:1, (F5) pembawa glukosamin dan PEG 6000 rasio 1:2:1, (F6) pembawa glukosamin dan PEG 6000 rasio 1:1:2, (F7) pembawa glukosamin dan PVP rasio 1:1:1, (F8) pembawa glukosamin dan PVP rasio 1:2:1, (F9) pembawa glukosamin dan PVP rasio 1:1:2

Tabel 2. Kadar Celecoxib dan Parameter Disolusi Celecoxib

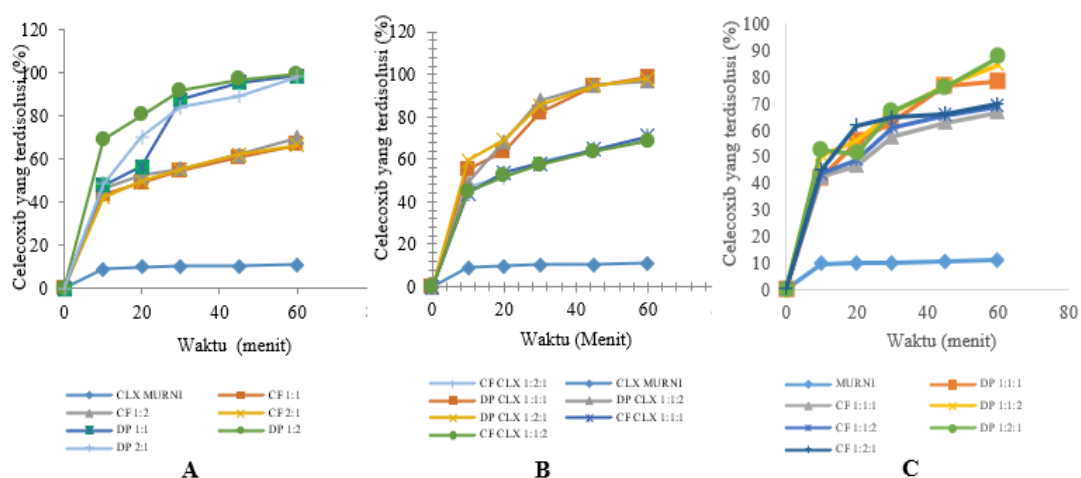
Formula	Pembawa	Rasio obat: pembawa	Kadar celecoxib (mg)	Q ₄₅ (%)	DE ₆₀ (%)
Murni	-	-	-	10,54 ± 0,52	9,31 ± 0,26
DP F1	Glukosamin HCl	1:1	99,53 ± 0,39	94,58 ± 1,74	71,67 ± 0,43
DP F2		1:2	99,41 ± 0,21	96,29 ± 0,28	80,76 ± 0,63
DP F3		2:1	99,15 ± 0,29	88,43 ± 5,07	71,90 ± 4,73
CF F1		1:1	99,15 ± 0,29	60,19 ± 3,53	50,45 ± 2,08
CF F2		1:2	99,34 ± 0,47	61,45 ± 2,24	52,09 ± 0,82
CF F3		2:1	99,15 ± 0,60	61,44 ± 2,99	50,56 ± 3,01
DP F4	Glukosamin HCl : PEG 600	1:1:1	99,10 ± 0,19	94,33 ± 3,18	72,90 ± 1,99
DP F5		1:1:2	99,60 ± 0,22	95,15 ± 1,60	73,87 ± 1,39
DP F6		1:2:1	99,10 ± 0,32	94,78 ± 2,06	75,14 ± 0,95
CF F4		1:1:1	99,35 ± 0,28	64,55 ± 3,05	53,46 ± 1,74
CF F5		1:1:2	99,16 ± 0,43	63,56 ± 1,82	52,61 ± 0,40
CF F6		1:2:1	99,04 ± 0,22	64,16 ± 1,58	50,40 ± 5,24
DP F7	Glukosamin HCl: PVP	1:1:1	98,34 ± 0,37	76,90 ± 1,21	59,05 ± 0,42
DP F8		1:1:2	99,53 ± 0,10	76,46 ± 0,66	61,43 ± 0,66
DP F9		1:2:1	99,89 ± 0,11	75,96 ± 1,78	61,25 ± 1,89
CF F7		1:1:1	99,41 ± 0,47	62,83 ± 1,70	50,85 ± 0,98
CF F8		1:1:2	99,77 ± 0,28	65,50 ± 0,76	53,16 ± 0,76
CF F9		1:2:1	99,66 ± 0,32	66,42 ± 0,95	56,66 ± 0,75

Pembentukan dispersi padat dapat meningkatkan disolusi celecoxib dengan nilai DE₆₀ tertinggi pada rasio celecoxib-glukosamin HCL 1:2 yaitu 80,76±0,63 %.

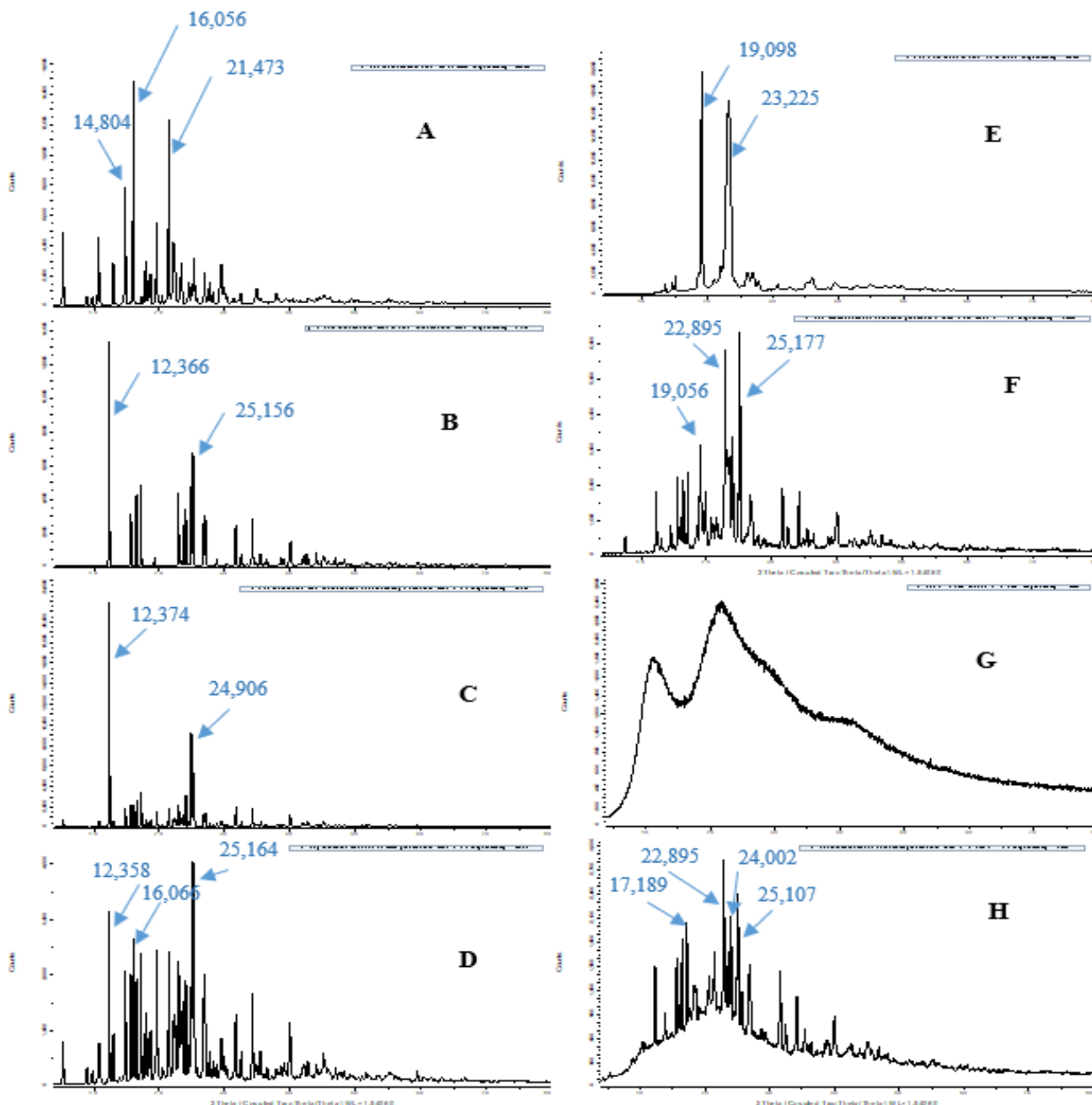
Gambar 2B menunjukkan pelarutan celecoxib murni, campuran fisik dan dispersi padat dengan pembawa glukosamin HCL-PEG 6000. Hasil DE₆₀ menunjukkan perbedaan yang signifikan (P<0,05) antara celecoxib murni dengan campuran fisik dan dispersi padat. Tetapi tidak ada perbedaan yang signifikan pada nilai DE₆₀ masing-masing rasio dispersi padat celecoxib-glukosamin HCL- PEG 6000. Nilai DE₆₀ tertinggi pada

dispersi padat dengan rasio celecoxib-glukosamin HCL-PEG 6000 1:1:2 yaitu 75,14±0,95 %.

Gambar 2C menunjukkan pelarutan celecoxib murni, campuran fisik dan dispersi padat dengan pembawa glukosamin HCL-PVP. Hasil DE₆₀ menunjukkan perbedaan yang signifikan (P<0,05) antara celecoxib murni dengan campuran fisik dan dispersi padat. Perbedaan yang signifikan (P<0,05) juga terjadi pada masing-masing rasio dispersi padat celecoxib-glukosamin HCL-PVP. DE₆₀ dispersi padat dengan rasio 1:1:1 berbeda secara signifikan dengan rasio 1:1:2 dan rasio 1:2:1. Pembentukan dispersi padat



Gambar 2. Grafik profil disolusi celecoxib murni, dispersi padat dan campuran fisik (A) pembawa glukosamin HCl (B) pembawa glukosamin HCl dan PEG 6000 (C) pembawa glukosamin HCl dan PVP



Gambar 3. Difraktogram (A) celecoxib murni, (B) Glukosamin HCl, (C) Campuran fisik celecoxib-glukosamin HCl (1:3), (D) Dispersi padat celecoxib-glukosamin HCl (1:2), (E) PEG 6000, (F) Dispersi padat celecoxib-glukosamin HCl-PEG 6000 (1:1:2), (G) PVP, (H) Dispersi padat celecoxib-glukosamin HCl-PVP (1:1:2)

dapat meningkatkan disolusi celecoxib dengan nilai DE_{60} tertinggi pada rasio celecoxib-glukosamin HCl-PVP 1:1:2 yaitu $61,43 \pm 0,66$ %.

Hasil difraktogram pada celecoxib murni, glukosamin HCl, PEG 6000 dan PVP, serta dispersi padat celecoxib dengan masing-masing dapat dilihat pada Gambar 2.

Gambar 3 menunjukkan hasil difraktogram pada celecoxib murni memiliki pola difraksi yang tinggi. Puncak difraktogram tertinggi ada pada derajat 16,056 dan terdapat puncak lain pada 21,473 dan 14,804.

Hasil difraktogram celecoxib yang tinggi dan lancip menunjukkan bahwa celecoxib murni memiliki sifat kristal dengan persen kristalinitas 86,3%. Difraktogram glukosamin HCl memiliki pola difraksi yang tinggi dan tajam. Puncak difraktogram tertinggi pada derajat 12,366 dan puncak lain pada 25,156. Berdasarkan pola difraksi, glukosamin HCl memiliki sifat kristal dengan persen kristalinitas 90,0%. Pembentukan sistem dispersi padat menyebabkan perubahan penurunan persen kristalinitas celecoxib menjadi 82,7%. Hasil difraktogram pada dispersi padat celecoxib dengan pembawa glukosamin HCl (1:3) memiliki pola difraksi

yang lebih rendah dibanding dengan celecoxib murni. Puncak difraktogram tertinggi pada derajat 25,164 dan terdapat puncak lain pada 12,358 dan 16,066.

Hasil difraktogram pada campuran fisik celecoxib dengan pembawa glukosamin HCl (1:3) juga memiliki pola difraksi yang lebih rendah dibanding dengan celecoxib murni. Puncak difraktogram tertinggi pada derajat 12,374 dan terdapat puncak lain pada 24,906. Difraktogram pada campuran fisik menunjukkan puncak tertinggi mirip dengan puncak yang ditunjukkan pada glukosamin murni. Jumlah rasio glukosamin yang tinggi mengakibatkan puncak difraktogram yang terbentuk dipengaruhi oleh struktur kristal glukosamin HCl. Pembentukan dispersi padat celecoxib-glukosamin HCl (1:3) menyebabkan pembentukan kokristal dari celecoxib dengan glukosamin sebagai koformer. Peristiwa ini dapat dilihat pada hasil difraktogram dimana terjadi perubahan kristalinitas pada sistem dispersi padat dan pembentukan puncak yang baru yang tajam tetapi tidak terjadi perubahan *baseline*.²² Ko-kristal merupakan pembentukan kompleks kristalin dari dua molekul yang berbedda seperti celecoxib dan glukosamin HCl.²³

Difraktogram PEG 6000 memiliki pola difraksi yang lancip dan tinggi. Puncak difraktogram tertinggi pada derajat 19,098 dan puncak lain pada 23,225 dengan persen kristalinitas 69%. Pembentukan sistem dispersi padat menyebabkan perubahan sifat kristal. Hasil difraktogram pada dispersi padat celecoxib-glukosamin HCl-PEG 6000 (1:1:2) membentuk puncak difraktogram tertinggi pada derajat 25,177 dan terdapat puncak lain pada 22,895 dan 19,056. Dispersi padat celecoxib mengalami penurunan kristalinitas menjadi 73,2%. Hasil difraktogram dispersi padat menunjukkan terjadi pembentukan puncak yang baru yang tajam dan terdapat perubahan *baseline* dimana terdapat pola yang melayang pada dasar kurva. Pola difraksi yang terbentuk menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat celecoxib dengan pembawa glukosamin HCl yang dikombinasi dengan PEG 6000 mengakibatkan perubahan fasa berupa padatan semi kristal.²²

Difraktogram PVP memiliki pola difraksi yang landai dan rendah yang berarti pvp memiliki sifat padatan amorf dengan persen kristalinitas 15,8%. Hasil difraktogram pada dispersi padat celecoxib-glukosamin HCl-PVP (1:1:2) membentuk puncak difraktogram tertinggi pada derajat 22,895 dan terdapat puncak lain pada 25,107, 17,189 dan 24,002. Dispersi padat celecoxib mengalami penurunan kristalinitas menjadi 28,2%.

4. Pembahasan

Penetapan kadar zat aktif celecoxib dilakukan untuk mengetahui kandungan celecoxib dalam dispersi

padat dan campuran pada setiap perbandingan. Berdasarkan hasil penetapan kadar (Tabel 2) zat aktif celecoxib dalam dispersi padat dan campuran fisik memenuhi persyaratan kandungan zat aktif sebesar 98%-102%.²⁴ Hal ini menunjukkan bahwa celecoxib homogen dalam dispersi padat dan campuran fisik.

Hasil disolusi celecoxib menunjukkan perbedaan metode pembuatan dan rasio pembawa yang digunakan. Disolusi efisiensi (DE_{60}) digunakan untuk menggambarkan persentase celecoxib yang terlarut hingga menit ke-60. Hasil nilai DE_{60} zat aktif murni celecoxib memiliki nilai yang lebih rendah dari formula dispersi padat dan campuran fisik. Dispersi padat dengan rasio 1:2 memiliki nilai DE_{60} yang paling tinggi yaitu 80,76% dibandingkan dengan celecoxib murni, campuran fisik dan formula dispersi padat yang lain.

Parameter Q_{45} digunakan untuk menunjukan jumlah obat yang terdisolusi pada menit ke-45. Persyaratan nilai Q_{45} dapat dikatakan baik jika zat aktif melarut tidak kurang dari 75% pada menit ke-45.²⁵ Berdasarkan tabel di atas menunjukkan di menit ke-45 pelepasan obat pada masing-masing perbandingan formula dispersi padat lebih dari 75%, sedangkan untuk celecoxib murni dan formula campuran fisik kurang dari 75%, sehingga formula yang dibuat dengan sistem dispersi padat dapat dikatakan meningkatkan disolusi celecoxib.

Berdasarkan hasil grafik profil disolusi celecoxib murni, dispersi padat celecoxib dan campuran fisik celecoxib menunjukkan perbedaan kenaikan laju disolusi. Pada menit ke-10 menunjukkan kadar zat terlarut paling rendah karena kapsul yang berisi sampel membutuhkan waktu untuk terlarut dalam media disolusi, menit ke-20 sampai menit ke-60 zat aktif sudah terlepas dari kapsul dan terdisolusi sehingga memberikan peningkatan jumlah zat terlarut.

Hasil DE_{60} dengan pembawa glukosamin HCl tunggal memiliki hasil yang lebih tinggi daripada pembawa glukosamin HCl yang dikombinasi dengan PEG 6000 atau PVP. Sistem dispersi padat dapat meningkatkan disolusi celecoxib jika dibandingkan dengan campuran fisik dan celecoxib murni. Teknik pencampuran mempunyai peran untuk meningkatkan disolusi. Pada pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan, celecoxib dan pembawa sama-sama dalam keadaan terlarut, sehingga partikel celecoxib yang terbentuk lebih kecil berada di antara partikel pembawa yang hidrofil.^{26,27} Campuran fisik celecoxib menunjukkan peningkatan disolusi akan tetapi peningkatannya tidak lebih besar jika dibandingkan dengan dispersi padat. Proses pembuatan campuran fisik, pembawa hanya dicampur secara fisik dengan celecoxib sehingga mengurangi aglomerasi partikel

celecoxib dan meningkatkan keterbasahan serta tidak ada pengecilan ukuran partikel celecoxib maupun perubahan kristal celecoxib sehingga peningkatan disolusi yang diperoleh tidak sebesar sistem dispersi padat celecoxib.¹⁸

Glukosamin HCl terbukti mampu meningkatkan disolusi obat-obat yang sukar larut dalam air. Penggunaan glukosamin HCl pada sistem dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan obat, disolusi dan permeabilitas sehingga akan meningkatkan bioavailabilitas obat.¹⁵ Disolusi celecoxib dalam sistem dispersi meningkat disebabkan karena perubahan kristal habit celecoxib. Perubahan kristalinitas celecoxib dapat dilihat berdasarkan hasil pengujian dengan metode X-Ray Diffraction. Hasil difraktogram celecoxib dalam sistem dispersi padat dengan berbagai pembawa dapat dilihat pada Gambar 3. Pembentukan sistem dispersi padat menyebabkan perubahan padatan kristal menjadi padatan amorf dilihat dari pembentukan puncak yang baru yang lebih landai dan terdapat perubahan *baseline* dimana terdapat pola yang melayang pada dasar kurva. Perubahan sifat kristal celecoxib pada sistem dispersi padat ini seperti pada pembentukan sistem dispersi padat pada penelitian sebelumnya, pembentukan sistem dispersi padat celecoxib dengan berbagai pembawa juga merubah sifat kristal celecoxib menjadi amorf.²⁰ Padatan amorf akan memberikan pola difraksi sinar X yang lebar. Sedangkan, padatan kristal seperti pada menunjukkan puncak yang tajam seperti pada sampel celecoxib murni.^{15,28}

Pergeseran puncak dan penurunan intensitas yang terlihat pada difraktogram menunjukkan berkrangnya kristalinitas obat akibat adanya interaksi terhadap polimer. Interaksi antara obat dan polimer yang diakibatkan oleh adanya ikatan hidrogen akan membuat kisi kristal obat menjadi lebih renggang sehingga puncak difraktogram (2θ) menjadi bergeser. Hilangnya puncak atau penurunan intensitas pada difraktogram menunjukkan keteraturan kristal melemah, fraksi amorf meningkat dan terdispersinya obat dalam matriks polimer. Ketika kristalinitas menurun, maka permukaan obat lebih mudah terbasahkan, interaksi molekul obat dengan air meningkat dan disolusi obat lebih besar.^{1,29}

Suatu obat yang kelarutannya rendah dalam air cenderung berbentuk kristal, sehingga saat dalam keadaan amorfnya obat tersebut akan memiliki kelarutan yang lebih tinggi. Hal ini dikarenakan obat dalam keadaan amorf tidak memerlukan energi untuk memutuskan kisi kristal selama proses disolusi. Dalam dispersi padat, obat berada pada keadaan larutan supersaturasi sehingga dapat dispekulasikan bahwa jika obat mengalami presipitasi maka ia berada pada bentuk metastabil dimana memiliki kelarutan

yang lebih tinggi dibandingkan bentuk stabilnya.^{20,29,23} Pada sistem solid dispersion, polimer berperan krusial dalam meningkatkan disolusi melalui stabilisasi obat dalam fase amorf, penurunan energi aktivasi disolusi, serta pembentukan dan pemeliharaan kondisi supersaturasi.^{26,30}

Hasil dispersi padat celecoxib dengan berbagai pembawa menyebabkan perubahan bentuk kristal yang berbeda-beda, hal ini disebabkan karena perbedaan karakteristik kristal masing-masing pembawa. Terbentuknya padatan ko-kristal, semi kristalin, dan amorf pada dispersi padat celecoxib dengan pembawa glukosamin HCl baik tunggal maupun yang kombinasi PEG 6000 atau PVP perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk melihat ikatan yang terjadi antara celecoxib dengan pembawa.

5. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pembentukan sistem dispersi padat dapat meningkatkan disolusi celecoxib dengan pembawa glukosamin HCl tunggal maupun dikombinasi dengan PEG 6000 atau PVP dengan nilai DE_6 pada dispersi padat celecoxib dengan pembawa Glukosamin HCl rasio 1:2 sebesar $80,76 \pm 0,63\%$ dengan dispersi padat celecoxib-glukosamin HCL-PEG 6000 rasio 1:1:2 sebesar $75,14 \pm 0,95\%$, dan dispersi padat celecoxib-glukosamin HCL-PVP rasio 1:1:2 yaitu $61,43 \pm 0,66\%$. Pembentukan sistem dispersi padat dapat merubah kristal habit celecoxib sesuai dengan jenis pembawa yang digunakan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kemenristek Dikti melalui program Hibah PDP 2023 atas pendanaan yang telah diberikan.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa data yang dipublikasikan pada naskah ini tidak ada konflik kepentingan terhadap pihak manapun.

Daftar Pustaka

1. Bhujbal S V., Mitra B, Jain U, et al. Pharmaceutical amorphous solid dispersion: A review of manufacturing strategies. *Acta Pharm. Sin. B.* 2021;11(8):2505–2536.
2. Malkawi R, Malkawi WI, Al-Mahmoud Y, Tawalbeh J. Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future. *Adv. Pharmacol. Pharm. Sci.* 2022;2022.
3. Mukesh S, Joshi P, Bansal AK, et al. Amorphous Salts Solid Dispersions of Celecoxib: Enhanced Biopharmaceutical Performance and Physical Stability. *Mol Pharm* 2021;18(6):2334–2348.

4. Schittny A, Huwyler J, Puchkov M. Mechanisms of increased bioavailability through amorphous solid dispersions: a review. *Drug Deliv* 2020;27(1):110–127.
5. Vasconcelos T, Marques S, Neves J das, Sarmento B. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016;100:85–101.
6. Helsinta N, Halim A, Octavia MD, Rivai H. Review: Solid Dispersion of Fenofibrate Using Poly Ethylene Glycol 6000. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine* 2021;6(6):42–51.
7. Adebisi AO, Kaialy W, Hussain T, et al. Solid-state, triboelectrostatic and dissolution characteristics of spray-dried piroxicam-glucosamine solid dispersions. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;146:841–851.
8. Aprilianti HD, Umar S, Zaini E. PENGARUH PENYIAPAN DISPERSI PADAT ATORVASTATIN KALSIMUM-POLIVINILPIROLIDON K-30 (PVP K-30) TERHADAP KARAKTERISTIK, KELARUTAN DAN DISOLUSI. *Jurnal Farmasi Higea* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2026 Feb 26];43–2. Available from: www.jurnalfarmasihigea.org
9. Rusli D, Amelia K, Duante LJ, et al. Peningkatan sistem dispersi padat dan campuran fisik ramipril dengan kombinasi PEG 6000 dan HPMC menggunakan metode pelarutan. *PHARMASIPHA: Pharmaceutical Journal of Islamic Pharmacy* [homepage on the Internet] 2023;7(2):82–93. Available from: <https://ejournal.unida.gontor.ac.id/index.php/pharmasipha/issue/archive>
10. Motallae S, Taheri A, Homayouni A. Preparation and characterization of solid dispersions of celecoxib obtained by spray-drying ethanolic suspensions containing PVP-K30 or isomalt. *J Drug Deliv Sci Technol* 2018;46(May):188–196.
11. Rusdin A, Mohd Gazzali A, Ain Thomas N, et al. Advancing Drug Delivery Paradigms: Polyvinyl Pyrrolidone (PVP)-Based Amorphous Solid Dispersion for Enhanced Physicochemical Properties and Therapeutic Efficacy. *Polymers (Basel)*. 2024;16(2).
12. Fadhila M, Makmur I, Ade Viona S, Sari YN, Wahyuni S. Karakterisasi Sifat Fisikokimia Dispersi Padat Celecoxib-PEG 4000 dengan Perbandingan Tiga Formula menggunakan Metode Co-grinding. *Jurnal Farmasi Higea* 2022;14(1):20–27.
13. Tran P, Nguyen TN, Park JS. Co-carrier-based solid dispersion of celecoxib improves dissolution rate and oral bioavailability in rats. *J Drug Deliv Sci Technol* 2023;79.
14. Telange DR, Bhagat SB, Patil AT, Umekar MJ, Pethe AM, Raut NA, et al. Glucosamine HCl-based solid dispersions to enhance the biopharmaceutical properties of acyclovir. *J Excipients Food Chem.* 2019;10(3):65–81.
15. Telange DR, Bhagat SB, Patil AT, et al. Glucosamine HCl-based solid dispersions to enhance the biopharmaceutical properties of acyclovir. 2024;
16. Al-Hamidi H, Obeidat WM, Nokhodchi A. The dissolution enhancement of piroxicam in its physical mixtures and solid dispersion formulations using gluconolactone and glucosamine hydrochloride as potential carriers. *Pharm Dev Technol* 2013;20:74–83.
17. Kartalina E, Novianto Wibowo D. PENINGKATAN DISOLUSI CELECOXIB MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT DENGAN HPMC-PEG 6000. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik (JIFFK)* [homepage on the Internet] 2021;18(2):64–70. Available from: www.unwahas.ac.id/publikasiilmiah/index.php/ilmufarmasidanfarmasiklinik
18. Lee, Jung Hwan. Min Jeong Kim, Hyeon Yoon, Cho Rok Shim, Hyun Ah Ko, Sun Ah Cho, Dongwon Lee GK. Enhanced dissolution rate of celecoxib using PVP and/or HPMC based solid dispersions prepared by spray drying method. *J Pharm Investig* 2013;43:205–213.
19. Obaidat RM, Al-Taani B, Ailabouni A. Effect of different polymeric dispersions on In-vitro dissolution rate and stability of celecoxib class II drug. *Journal of Polymer Research* 2017;24(4).
20. Wibowo DN, Sukmawati A. Peningkatan Laju Pelarutan Celecoxib Menggunakan Dispersi Padat dengan Polimer HPMC yang Dikombinasi PVP dan PEG 6000 (Enhancement Drug Dissolution of Celecoxib by Solid Dispersion in HPMC Polymer Combined with PVP and PEG 6000). *JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA* 2022;20(1):81–86.
21. FDA. Dissolution Methods: Celecoxib [Homepage on the Internet]. U.S. Food & Drug Administration. 2010; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm
22. Putra OD, Nugrahani I, Ibrahim S, Uekusa H. Pembentukan Padatan Semi Kristalin dan Ko-kristal Parasetamol. *Jurnal Matematika & Sains* 2012;17(2):1–6.
23. Chettri A, Subba A, Singh GP, Bag PP. Pharmaceutical co-crystals: a green way to enhance drug stability and solubility for improved therapeutic efficacy. *J Pharm Pharmacol.* 2024;76(1):1–12. doi:10.1093/jpp/rgad097
24. USP. United States Pharmacopeia and National Formulary. 43rd ed. Washington, D.C: American Pharmaceutical Assosiation, 2020;
25. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan*. 5th ed. Surabaya: Airlangga University Press, 2012;
26. Ashwathy P, Anto AT, Sudheesh MS. A mechanistic review on the dissolution phase behavior and supersaturation stabilization of amorphous solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2021;47(1):1–11.
27. Telange DR, Bhaktani NM, Hemke AT, et al. Development and Characterization of Pentaerythritol-Eudragit RS100 Co-processed Excipients as Solid Dispersion Carriers for Enhanced Aqueous Solubility, In Vitro Dissolution, and Ex Vivo Permeation of Atorvastatin. *ACS Omega* 2023;8(28):25195–25208.
28. Nugrahani I. *Analisis dan Rekayasa Bahan Padat Farmasi*. Bandung: ITP Press, 2020;
29. Ma X, Williams RO. Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2019;50:113–124.
30. Maghsoodi M, Nokhodchi A, Pourasghari Azar H. The effect of some acrylic polymers on dissolution of celecoxib solid dispersion formulations. *Pharm Dev Technol* 2021;26(7):788–796.