

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)

DANANG NOVIANTO WIBOWO^{1*}, ANITA SUKMAWATI²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim

²Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

Diterima 24 Juli 2020, Disetujui 15 Maret 2022

Abstrak: Celecoxib adalah obat yang memiliki kelarutan yang rendah dan dikategorikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II sehingga perlu dibuat dalam dispersi padat sebagai upaya untuk memperbaiki kelarutan obat. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju pelarutan celecoxib pada sistem dispersi padat celecoxib dengan polimer Hidroksipropil metilselulosa (HPMC) yang dikombinasikan dengan polivinil pirolidon (PVP) dan polietilenglikol (PEG) 6000. Dispersi padat celecoxib (DPC) dibuat dengan matriks HPMC-PVP dengan rasio 1:2 dan 2:1 serta HPMC-PEG 6000 dengan rasio 1:2 dan 2:1. Uji laju pelarutan DPC dievaluasi menggunakan metode disolusi dan uji karakteristik fisik DPC dievaluasi menggunakan metode *X-ray Powder Diffraction* (XRPD). Nilai laju pelarutan tertinggi ditunjukkan pada DPC dengan pembawa HPMC-PVP 1:2 sebesar 0,808 mg/cm²/menit. Nilai tersebut lebih tinggi jika dibandingkan dengan celecoxib murni (0,400 mg/cm²/menit). Hasil evaluasi derajat kristalin serbuk dispersi padat celecoxib dengan berbagai perbandingan pembawa menggunakan metode *X-ray Diffraction* menunjukkan terjadinya penurunan intensitas puncak interferansi fase kristalin. Sistem dispersi padat celecoxib dapat meningkatkan laju pelarutan celecoxib sebesar dua kali dibanding celecoxib murni. Nilai laju pelarutan tertinggi ditunjukkan pada dispersi padat celecoxib dengan rasio 1:2 HPMC-PVP sebagai matrix.

Kata kunci: celecoxib, Dispersi Padat, HPMC, PVP, PEG 6000.

Abstract: Celecoxib has poor solubility and categorized as Biopharmaceutical Classification System (BCS) class II drug therefore, it prepared into the solid dispersion system in order to enhance drug solubility. This study aims to determine physical characteristic and the dissolution rate of celecoxib in solid dispersion systems using Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymers combined with polyvinyl pyrrolidone (PVP) and polyethylene glycol (PEG) 6000. Celecoxib solid dispersions (CSDs) were prepared with HPMC-PVP in ratio of 1:2 and 2:1 and HPMC-PEG 6000 in ratio 1:2 and 2:1. The dissolution rate of CSDs were evaluated using dissolution method and physical characteristics were evaluated using the *X-ray Powder Diffraction* (XRPD). The result showed that the CSD containing HPMC-PVP 1:2 as a matrix had the highest dissolution rate (0.808 mg/cm²/minute). The dissolution rate was higher than pure celecoxib (0.400 mg / cm² / minute). The characterisation of the crystalline degree of celecoxib solid dispersions (CSDs) using the *X-ray Diffraction* showed a decrease in the peak intensity of the interference of the crystalline phase. The solid dispersion system using HPMC-PVP 1:2 could enhance the rate of dissolution of celecoxib twice highest than pure celecoxib. The highest dissolution rate value was found in celecoxib solid dispersion with 1:2 HPMC-PVP as a matrix.

Keywords: celecoxib, Solid Dispersion, HPMC, PVP, PEG 6000.

*Penulis korespondensi
Email: danangnwbibowo@gmail.com

PENDAHULUAN

CELECOXIB merupakan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) yang bekerja secara selektif terhadap penghambatan enzim siklooksigenase 2. Celecoxib biasa digunakan sebagai obat untuk rheumatoid arthritis dan osteoarthritis⁽¹⁾. Celecoxib adalah senyawa yang masuk ke dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II. Obat yang masuk ke dalam BCS kelas II merupakan obat yang memiliki permeabilitas yang baik, tetapi kelarutannya buruk. BCS merupakan pengklasifikasian obat berdasarkan permeabilitas dan kelarutannya⁽²⁾. Buruknya kelarutan akan mempengaruhi bioavailabilitas obat⁽³⁾. Metode peningkatan kelarutan obat sering digunakan untuk obat-obat yang memiliki kelarutan yang buruk. Salah satu metode yang biasa digunakan adalah dispersi padat⁽⁴⁾.

Teknologi sistem dispersi merupakan metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, sehingga meningkatkan laju disolusinya⁽⁵⁾. Disolusi celecoxib dapat ditingkatkan dengan metode dispersi padat menggunakan beberapa pembawa seperti siklodekstrin⁽⁶⁾, polivinil pirolidon (PVP) dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC) secara tunggal maupun kombinasi⁽⁷⁾. Penggunaan polimer kombinasi mempunyai kemampuan disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan polimer tunggal. Dispersi padat celecoxib-PVP-HPMC pada perbandingan 1:1:2 mempunyai persen disolusi sebesar 97%⁽⁷⁾. Polimer lain yang dapat digunakan sebagai dispersi padat adalah kombinasi polietilen glikol (PEG) 6000 dan hidroksipropil metilselulosa (HPMC). Dispersi padat dengan kombinasi PEG 6000 dan HPMC perbandingan 1:1 terbukti dapat memberikan persentase kadar karbamazepin yang terdisolusi pada menit ke 60 sebesar 94,75%⁽⁸⁾.

Hidroksipropil metilselulosa digunakan sebagai polimer dalam sistem dispersi padat untuk menambah kelarutan suatu obat. HPMC sering digunakan dalam bentuk kombinasi. Kombinasi HPMC dengan PEG 6000 dapat meningkatkan disolusi itrakonazol. Perbandingan 20% itrakonazol dalam polimer, dengan perbandingan polimer PEG 6000/HPMC (5/85 b/b)⁽⁹⁾. Dispersi padat celecoxib dengan PVP sebagai polimer dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3 menunjukkan peningkatan laju disolusi pada waktu 120 menit sebesar 58%, 68%, dan 79% dari laju disolusi celecoxib tanpa dispersi padat sebesar 32% dalam waktu 120 menit. PVP juga digunakan sebagai polimer untuk dispersi padat kurkumin. Dispersi padat kurkumin-PVP dengan perbandingan 1:7 dan 1:10 dapat meningkatkan disolusi kurkumin hingga 100%

dalam waktu 90 menit dibandingkan dengan kurkumin tanpa dispersi padat yang hanya kurang dari 2% dalam waktu 90 menit⁽¹⁰⁾. Dispersi padat karbamazepin dengan PEG 6000 juga menunjukkan persen disolusi yang lebih besar daripada karbamazepin tanpa dispersi padat⁽¹¹⁾.

Penelitian terkait sistem dispersi padat celecoxib dengan berbagai polimer telah diteliti, tetapi perbandingan sistem dispersi padat celecoxib dengan matriks HPMC yang dikombinasikan dengan dengan PVP dan PEG 6000 untuk menevaluasi peningkatan laju pelarutan belum pernah dilaporkan sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan laju pelarutan celecoxib pada sistem dispersi padat celecoxib dengan berbagai kombinasi polimer.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Celecoxib (*Pharmaceutical grade*, Salus Nutra Inc.-China), polivinil pirolidon (PVP) (*Pharmaceutical grade*, Ashland Inc.-U.S.A), polietilenglikol (PEG) 6000 (*Pharmaceutical grade*, Pan Asia Chemicals Corporation-Taiwan), hidroksipropil metilselulosa (HPMC) (*Pharmaceutical grade*, Orison Chemicals Limited - China), etanol 96% teknis (Brataco - Indonesia), akuades, *tribasic sodium phosphate* (*analytical grade*, Avantor - U.S.A), *sodium lauril sulfate* (SLS) (*Pharmaceutical grade*, Bratacem - Indonesia).

METODE. Pembuatan Dispersi Padat. Sistem dispersi padat dibuat dengan metode pelarutan berdasarkan perbandingan komposisi formula. Formula dispersi padat celecoxib menggunakan polimer HPMC yang dikombinasikan dengan polimer PEG 6000 dan PVP. Formula dispersi padat celecoxib dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Formula dispersi padat celecoxib.

Bahan	Bobot Bahan (g)			
	F1	F2	F3	F4
Celecoxib	10	10	10	10
HPMC	10	20	10	20
PVP	-	-	20	10
PEG 6000	20	10	-	-

Dispersi padat dipersiapkan dengan celecoxib-HPMC-PEG 6000 perbandingan (1:1:2) dan (1:2:1). Celecoxib sebanyak 10 g dilarutkan dalam 200 mL pelarut etanol 96%, 10 g PEG 6000 dilarutkan dalam 200 mL etanol 96% dan 20 g HPMC dilarutkan dalam 100 mL air (perbandingan 1:1:2). Celecoxib sebanyak 10 g dilarutkan dalam 200 mL pelarut etanol 96%, 20 g PEG 6000 dilarutkan dalam 200 mL etanol 96% dan 10g 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. Sistem dispersi padat celecoxib-HPMC-PVP dibuat dengan metode metode yang sama dengan sistem dispersi padat celecoxib-HPMC-PEG 6000.

Pembuatan Campuran Fisik Celecoxib dan Polimer. Campuran fisik dibuat dengan komposisi formula yang sama dengan dispersi padat. Campuran fisik terdiri dari campuran fisik celecoxib dengan polimer HPMC dan PVP dengan rasio 1:2 dan 2:1 serta polimer HPMC dan PEG 6000 dengan rasio 1:2 dan 2:1. Celecoxib dan polimer yang digunakan pada masing-masing formula di campur kedalam mortir dan diaduk dengan mortir. Campuran tersebut kemudian diayak dan disimpan didalam desikator. Celecoxib murni, campuran fisik dan dispersi padat celecoxib, dilakukan uji laju pelarutan dan uji karakteristik fisik menggunakan XRD.

Uji Laju Pelarutan. Laju pelarutan celecoxib dilakukan dalam 3 tahap yaitu pembuatan pelet celecoxib, campuran fisik celecoxib dan dispersi padat celecoxib, pembuatan kurva kalibrasi untuk penetapan kadar celecoxib dengan spektrofotometri, dan uji disolusi untuk mengetahui laju pelarutan celecoxib. Pelet dibuat dengan cara serbuk celecoxib murni, campuran fisik, dan dispersi padat di kempa dan terbentuk pelet dengan bobot setara dengan 100 mg celecoxib. Campuran fisik celecoxib dan dispersi padat dicetak dengan ukuran jari-jari (r) pelet 0,75 cm dengan luas permukaan pelet 1,77 cm², sedangkan celecoxib murni dicetak dengan ukuran jari-jari (r) pelet 0,35 cm dengan luas permukaan pelet 0,39 cm². Kurva kalibrasi dibuat dengan melarutkan celecoxib murni pada konsentrasi 4, 7, 10, 13 dan 16 µg/mL. dan diukur serapannya pada alat spektrofotometer dengan panjang gelombang 253,2 nm. Persamaan kurva kalibrasi dengan persamaan $Y=0,04724 X + 0,03137$ dengan nilai koefisien korelasi (r) 0,998799. Pelet celecoxib murni, campuran fisik celecoxib dan dispersi padat celecoxib di disolusi dengan media disolusi sesuai dengan ketentuan *Food and Drug Administration*⁽¹²⁾ yaitu *tribasic sodium phosphate* 0,04M (pH 12) dan ditambah dengan *sodium lauryl sulfate* 1% sebanyak 1000 mL dan menggunakan alat tipe 2 yaitu *paddle*.

Media disolusi diatur suhunya pada 37°C. Pelet yang sudah dicetak dimasukkan ke dalam bejana disolusi dan diputar pada kecepatan 50 rpm selama 60 menit. Cuplikan sampel diambil pada menit ke 10, 20, 30, 45, dan 60 sebanyak 5 mL. Setiap pengambilan sampel digantikan dengan media disolusi yang baru.

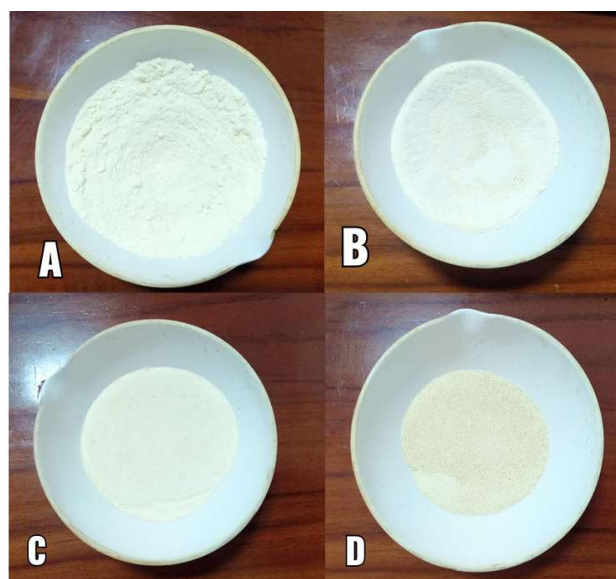
Kadar zat aktif dianalisis menggunakan metode spektrofotometri pada panjang gelombang 253,20 nm. Hasil serapan (absorbansi) dimasukkan kedalam persamaan kurva kalibrasi $Y=0,04724 X + 0,03137$ untuk memperoleh kadar celecoxib terlarut.

Laju kelarutan celecoxib diperoleh dari *slope* atau kemiringan kurva antara banyaknya celecoxib yang terlarut tiap luas permukaan pelet vs waktu disolusi. Semakin tinggi kemiringan kurva maka semakin tinggi laju kelarutan celecoxib. *Slope* atau kemiringan kurva yang diperoleh merupakan laju pelarutan celecoxib.

X-ray Powder Diffraction (XRPD). Analisis *X-ray Powder Diffraction* (XRPD) dilakukan menggunakan *X-ray diffractometer* dengan $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$) dan *nickel filter*. Serbuk yang akan dialisis ditimbang 150 mg, dan diletakkan pada silinder pipih. Pemindaian dilakukan dalam jarak sudut difraksi dari 5° sampai dengan 80° dengan sudut 2° dan kecepatan 0,02%. Tegangan dan arus masing-masing adalah 40 kV dan 30 mA. Sebagai pembanding juga dilakukan dengan prosedur yang sama pada campuran fisik celecoxib-polimer dan celecoxib murni.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Dispersi Padat Celecoxib. Dispersi padat celecoxib berbentuk serbuk halus, tidak berbau dan berwarna putih hingga kekuningan. hasil organoleptis dispersi padat celecoxib terdapat pada gambar 1. Hasil organoleptis tersebut sesuai dengan bahan yang digunakan yaitu celecoxib dan pembawa yang digunakan yaitu kombinasi HPMC dengan PVP atau PEG.



Gambar 1. Hasil dispersi padat celecoxib (A) dengan polimer HPMC-PVP rasio 1:2, (B) dengan polimer HPMC-PVP rasio 2:1, (C) dengan polimer HPMC-PEG 6000 rasio 1:2, (D) dengan rasio polimer HPMC-PEG 6000 rasio 2:1.

Laju pelarutan celecoxib dapat dilihat pada tabel 2. Hasil tersebut menunjukkan bahwa dispersi padat dapat meningkatkan laju pelarutan dan disolusi suatu obat. Hasil laju pelarutan celecoxib tertinggi ditunjukkan oleh dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP (1:2) karena memiliki nilai *slope* tertinggi. Nilai laju pelarutan dapat digunakan untuk mengklasifikasikan suatu obat masuk kedalam kelas laju pelarutan tinggi atau rendah. Nilai 0,1 mg/cm²/menit merupakan batas dimana suatu obat memiliki laju pelarutan yang tinggi atau rendah⁽¹³⁾.

Tabel 2 menunjukkan bahwa laju pelarutan tertinggi adalah dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP (1:2) dengan nilai 0,808 ±

0,0185 mg/cm²/menit. Nilai tersebut lebih tinggi jika dibandingkan dengan celecoxib murni dengan nilai laju pelarutan 0,400±0,0054 dan campuran fisik celecoxib HPMC-PVP (1:2) dengan nilai laju pelarutan 0,596±0,0331. Berdasarkan hasil uji statistik, laju pelarutan celecoxib menunjukkan nilai signifikansi 0,01 ($p < 0,05$) yang berarti tiap formula pada sistem dispersi padat celecoxib dan celecoxib murni memiliki perbedaan. Dispersi padat dengan rasio HPMC-PVP (1:2) juga lebih efektif dibandingkan dengan rasio HPMC-PVP (2:1). Sistem dispersi padat dapat meningkatkan laju pelarutan celecoxib. Hasil ini karena dipengaruhi oleh kristalinitas dan ukuran partikel obat⁽⁷⁾. Selanjutnya hasil dispersi padat dengan laju kelarutan paling tinggi dilakukan formulasi menjadi tablet.

Tabel 2. Formula dispersi padat celecoxib.

Sistem dispersi padat	Laju pelarutan (mg/cm ² /menit)
Celecoxib Murni	0,400 ±0,0054
CFC HPMC-PVP 1:2	0,596 ±0,0331
CFC HPMC-PVP 2:1	0,034 ±0,0006
CFC HPMC-PEG 1:2	0,419 ±0,0258
CFC HPMC-PEG 2:1	0,046 ±0,0027
DPC HPMC-PVP 1:2	0,808 ±0,0185
DPC HPMC-PVP 2:1	0,466 ±0,0068
DPC HPMC-PEG 1:2	0,773±0,0356
DPC HPMC-PEG 2:1	0,742 ±0,1840

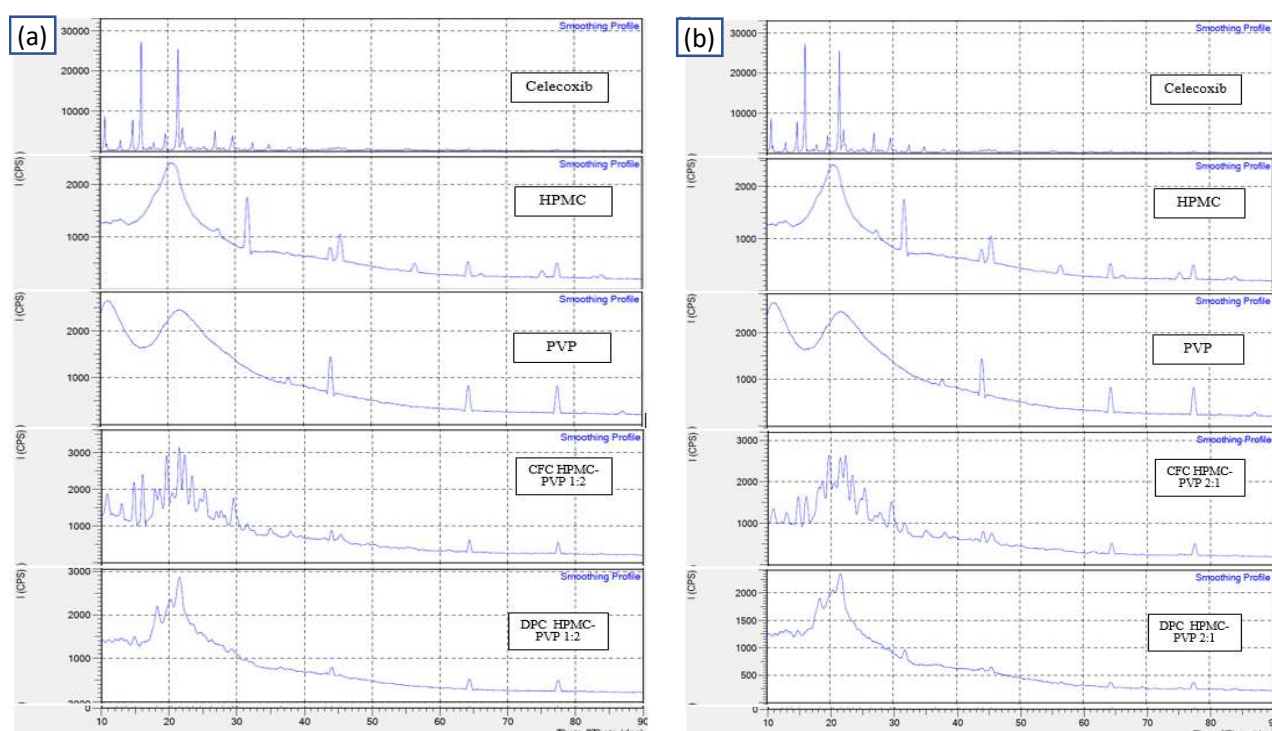
Keterangan:

CFC : Campuran Fisik Celecoxib dengan Pembawa

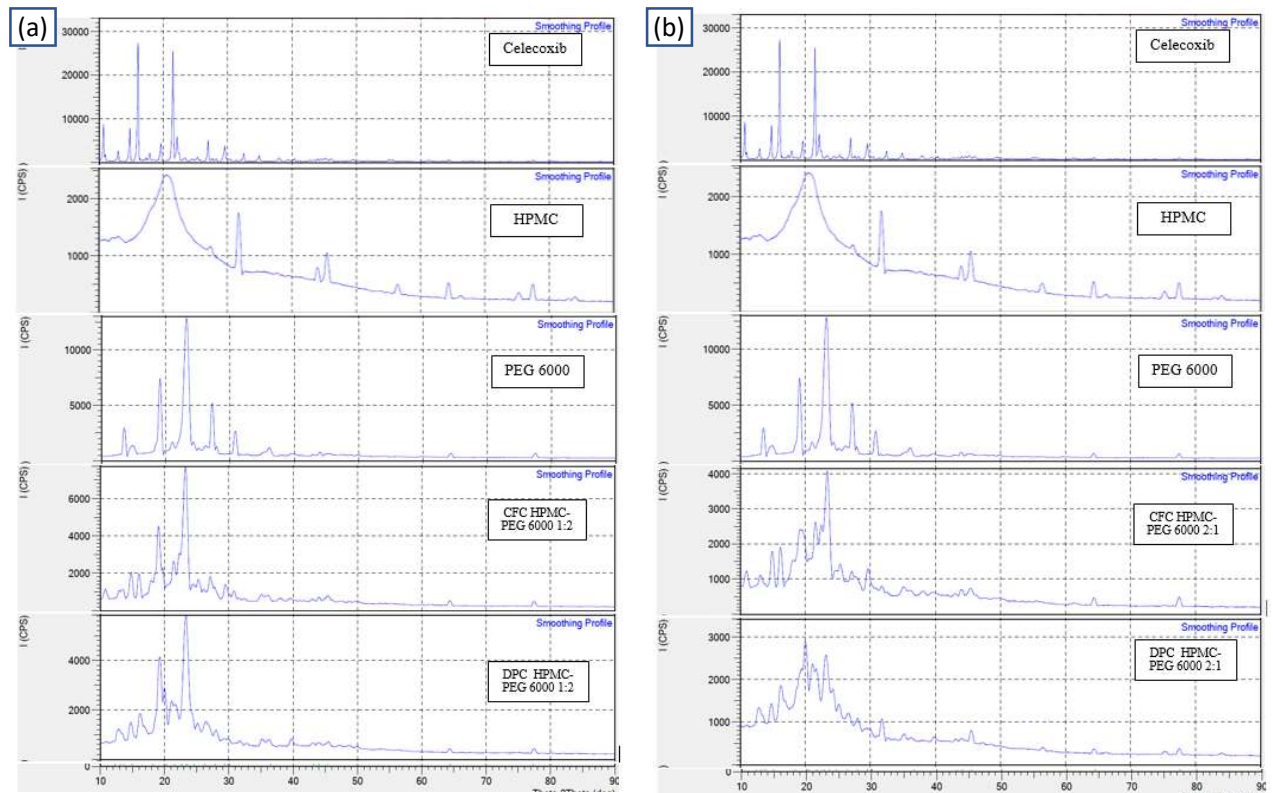
DPC : Dispersi Padat Celecoxib dengan Pembawa

Hasil X-ray Diffraction (XRD). Hasil evaluasi derajat kristalin serbuk dispersi padat celecoxib dengan berbagai perbandingan pembawa menggunakan metode X-ray Diffraction menunjukkan terjadinya penurunan intensitas puncak interferansi fase kristalin. Pola difraksi sinar X dapat dilihat pada gambar 2 dengan pembawa HPMC-PVP dan gambar 3 dengan pembawa HPMC-PEG 6000.

Hasil difraksi sinar X pada celecoxib murni menunjukkan bentuk kristal yang tajam dan tinggi. Puncak tertinggi pada derajat 2theta 16,097 dan puncak yang lain pada 21,5138 dan 10,7530. HPMC murni diperoleh puncak yang landai dan lebar. Puncak



Gambar 2. Pola difraksi sinar X pada campuran fisik dan dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC dan PVP (a) perbandingan 1:2 dan (b) perbandingan 2:1.



Gambar 3. Pola difraksi sinar X pada campuran fisik dan dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC dan PEG 6000 (a) perbandingan 1:2 dan (b) perbandingan 2:1.

tertinggi pada derajat 2θ 20,4196; 31,7543 dan 45,4558. PVP murni juga memiliki puncak yang landai dan lebar. Puncak tertinggi pada derajat 2θ 21,7721; 44,0030 dan 22,2710. Puncak pada PEG 6000 memiliki bentuk yang lebih tajam dibanding HPMC dan PVP tetapi memiliki intensitas yang landai. Puncak tertinggi pada derajat 2θ 23,2401; 19,1555 dan 27,2502.

Pola difraksi sinar X pada campuran fisik celecoxib dengan pembawa HPMC dan PVP pada berbagai perbandingan masih menunjukkan puncak-puncak tajam pada kurva. Bentuk kurva antara perbandingan HPMC-PVP 1:2 dan 2:1 memiliki bentuk yang sama. Puncak tertinggi campuran fisik celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP 1:2 pada derajat 2θ 21,5408; 22,3226; dan 19,6951. Sedangkan puncak tertinggi campuran fisik celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP 2:1 pada derajat 2θ 22,3309; 19,7351 dan 21,4927.

Pola difraksi sinar X dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC dan PVP memiliki kurva yang lebih rendah dibandingkan dengan celecoxib murni. Bentuk kristal yang landai dan lebar menandakan bahwa dispersi padat yang terbentuk dapat mengubah susunan kristal celecoxib menjadi bentuk amorf. Puncak tertinggi dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP 1:2 pada derajat 2θ

21,5326; 20,3155; dan 18,2582. Sedangkan puncak tertinggi dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP 2:1 pada derajat 2θ 21,6922; 20,4352 dan 18,4180.

Pola difraksi sinar X pada campuran fisik celecoxib dengan pembawa HPMC dan PEG 6000 pada berbagai perbandingan juga menunjukkan puncak-puncak tajam pada kurva. Puncak tertinggi campuran fisik celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP 1:2 pada derajat 2θ 23,2340; 19,1387; dan 22,3508. Sedangkan puncak tertinggi campuran fisik celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP 2:1 pada derajat 2θ 23,3313; 21,5925 dan 22,4506.

Pola difraksi sinar X dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC dan PEG 6000 juga memiliki kurva yang lebih landai dibandingkan dengan celecoxib murni. Bentuk kristal yang landai dan lebar menandakan bahwa dispersi padat yang terbentuk dapat mengubah susunan kristal celecoxib menjadi bentuk amorf. Puncak tertinggi dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC-PEG 6000 1:2 pada derajat 2θ 23,3364; 19,2892 dan 19,9961. Sedangkan puncak tertinggi dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC-PEG 6000 2:1 pada derajat 2θ 19,7280; 23,2501 dan 21,1535.

Hasil difraksi sinar X pada dispersi padat celecoxib dengan berbagai pembawa menunjukkan

bahwa bentuk kristal celecoxib murni berubah menjadi amorf dengan adanya sistem dispersi padat. Sampel yang bersifat amorf akan memberikan pola difraksi sinar X yang lebar, seperti pada pola difraksi sinar X dispersi padat celecoxib. Sedangkan, bahan yang berwujud kristalin seperti pada celecoxib murni akan menghasilkan puncak-puncak yang tajam⁽¹⁴⁾.

Obat dapat berbentuk lebih dari satu bentuk kristal atau disebut sebagai polimorf. Beberapa polimorf memiliki bentuk yang identik tetapi menunjukkan kinetika pelarutan yang berbeda-beda. Pada umumnya bentuk kristal lebih kaku, keras dan secara termodinamika lebih stabil daripada obat dalam bentuk amorf. Sedangkan obat dalam bentuk amorf menunjukkan kecepatan pelarutan yang lebih cepat daripada obat dalam bentuk kristal⁽¹⁵⁾. Pada sistem dispersi padat, kristal celecoxib terdispersi pada pembawa yang digunakan sehingga memperkecil ukuran kristalnya. Pengecilan ukuran partikel menyebabkan luas permukaan celecoxib yang kontak dengan pelarut semakin besar dan meningkatkan laju pelarutan celecoxib.

Pada penelitian tersebut belum diketahui ikatan yang terjadi antara polimer dengan zat aktif sehingga perlu dilakukan pengujian lebih lanjut untuk mengetahui gugus fungsi yang terbentuk dengan analisis menggunakan spektrum Inframerah. Selain itu, perlu dilakukan analisis menggunakan DSC dan SEM untuk mengetahui morfologi permukaan dispersi padat.

SIMPULAN

Sistem dispersi padat celecoxib dapat meningkatkan laju pelarutan celecoxib. Nilai laju pelarutan tertinggi ditunjukkan pada dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC-PVP (1:2) yaitu sebesar $0,808 \pm 0,0185$ mg/cm²/menit. Derajat kristalin serbuk dispersi padat celecoxib dengan berbagai perbandingan pembawa menggunakan metode *X-ray Diffraction* menunjukkan terjadinya penurunan intensitas puncak interferensi fase kristalin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldenberg MM. Celecoxib: A COX-2 inhibitor for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 1999;21(5):405–17.
2. Yazdani M, Briggs K, Jankovsky C, Hawi A. The “High Solubility” Definition of the Current FDA Guidance on Biopharmaceutical Classification System May Be Too Strict for Acidic Drugs. *Pharm Res*. 2004;21(2):293–9.
3. Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res*. 2005;22(1):11–23.
4. Chaudhari SP, Dugar RP. Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2017;41:68–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.010>
5. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci*. 1971;60(9):1281–302.
6. Jansook P, Kulsirachote P, Loftsson T. Cyclodextrin solubilization of celecoxib: solid and solution state characterization. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* [Internet]. 2018;90(1–2):75–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10847-017-0769-6>
7. Lee JH, Kim MJ, Yoon H, Shim CR, Ko HA, Cho SA, et al. Enhanced dissolution rate of celecoxib using PVP and/or HPMC based solid dispersions prepared by spray drying method. *J Pharm Investig*. 2013;43:205–13.
8. Wahyuni R, Halim A, Siska F. Studi Sistem Dispersi Padat Karbamazepin Menggunakan Campuran Polimer PEG 6000 dan HPMC dengan Metoda Pelarutan. *Pros Semin Nas dan Work “Perkembangan Terkini Sains Farm dan Klin IV” tahun 2014*. 2014;220–7.
9. Janssens S, De Armas HN, Robert SJ, Mooter G Van Den. Characterization of Ternary Solid Dispersions of Itraconazole, PEG 6000, and HPMC 2910 E5. *J Pharm Sci* [Internet]. 2007;99(5):2386–2398. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.22007/full%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967780>
10. Paradkar A, Ambike AA, Jadhav BK, Mahadik KR. Characterization of kurkumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *Int J Pharm*. 2004;271(1–2):281–6.
11. Zerrouk N, Chemtob C, Arnaud P, Toscani S. In Vitro and In Vivo Evaluation of Carbamazepine-PEG 6000 Solid Dispersion. *Int J Pharm*. 2001;225:49–62.
12. FDA. Dissolution Method [Internet]. 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/CDER/dissolution/dsp_SearchResults.cfm
13. Yu LX, Carlin AS, Amidon GL, Hussain AS. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. *Int J Pharm*. 2004;270(1–2):221–7.
14. Nugrahani I. Analisis dan Rekayasa Bahan Padat Farmasi. Bandung: ITP Press; 2020. 93–100 p.
15. Shargel, L. Wu-Pong, S. dan Yu ABC. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan. 5th ed. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga; 2010. 5, 724, 730, 736 p.