



Peningkatan Disolusi Etoricoxib dengan Pembentukan Dispersi Padat Menggunakan Kollidon® VA 64

William Ratna Prawira^{1*}, Sundani Nurono Soewandhi², Timbul Partogi Haposan Simorangkir³, Yuda Prasetya Nugraha⁴

Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Indonesia^{1,2,3}
Farmasi Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia, Indonesia³

Email: 20721023@mahasiswa.itb.ac.id

ABSTRAK

Kata Kunci:

Etoricoxib; Kollidon® VA 64; Spray Drying

Etoricoxib merupakan salah satu golongan anti inflamasi selektif COX-2 yang diklasifikasikan dalam BSC kelas II. Pada penelitian ini dilakukan usaha peningkatan kelarutan etoricoxib melalui metode dispersi padat dengan menggunakan Kollidon® VA 64. Percobaan ini diawali dengan uji pendahuluan untuk mencari optimasi perbandingan antara etoricoxib dengan Kollidon® VA 64. Setelah dilakukan uji didapatkan perbandingan ETO-KOL-3 (1:3) adalah yang optimal. Kemudian dilakukan pembuatan dispersi padat dengan menggunakan metode penguapan pelarut yang terbagi tiga yaitu pengeringan pelarut pada suhu ruang, pengeringan pelarut dengan laju pemanasan dan pengeringan pelarut dengan Spray Drying. Hasil dispersi padat kemudian dikarakterisasi dengan Powder X-Ray Diffractometry (PXRD), Differensial Scanning Calorimetry (DSC) dan Scanning Electron Microscope (SEM). Hasil PXRD dari ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD memiliki derajat kristalinitas sebesar 37,62, 36,72 dan 35,55. Hasil DSC ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD memiliki Tg sebesar 72,78, 80,87 dan 88,48°C. Hasil SEM ETO-KOL-3-SR dan ETO-KOL-3-SE memiliki bentuk lempeng irregular tetapi ETO-KOL-3-SD memiliki bentuk spherical. Hasil disolusi ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD pada media dapar fosfat pH 6,8 memiliki persen disolusi $53,39 \pm 0,34$ %, $63,05 \pm 0,24$ % dan $72,60 \pm 0,19$ %. Pada penelitian ini dapat dibuktikan bahwa pembentukan dispersi padat etoricoxib dengan Kollidon® VA 64 dengan metode Spray Drying merupakan salah satu pendekatan yang potensial untuk meningkatkan laju disolusi etoricoxib.

ABSTRACT

Keywords:

Etoricoxib; Kollidon® VA 64; Spray Drying

Etoricoxib is one of the COX-2 selective anti-inflammatory groups classified in BSC class II. In this study, an attempt was made to increase the solubility of etoricoxib through a solid dispersion method using Kollidon® VA 64. This experiment began with a preliminary test to find the optimal comparison between etoricoxib and Kollidon® VA 64. After the test, it was found that the ETO-KOL-3 (1:3) ratio was optimal. Then, a solid dispersion was made using a solvent evaporation method which was divided into three, namely drying the solvent at room temperature, drying the solvent with a heating rate and drying the solvent with Spray Drying. The results of the solid dispersion were then characterized by Powder X-Ray Diffractometry (PXRD), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Scanning Electron Microscope (SEM). The PXRD

results of ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE and ETO-KOL-3-SD have a degree of crystallinity of 37.62, 36.72 and 35.55. The DSC results of ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE and ETO-KOL-3-SD have a T_g of 72.78, 80.87 and 88.48°C. The SEM results of ETO-KOL-3-SR and ETO-KOL-3-SE have an irregular plate shape but ETO-KOL-3-SD has a spherical shape. The dissolution results of ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE and ETO-KOL-3-SD in phosphate buffer media pH 6.8 have a dissolution percentage of $53.39 \pm 0.34\%$, $63.05 \pm 0.24\%$ and $72.60 \pm 0.19\%$. In this study, it can be proven that the formation of solid dispersion of etoricoxib with Kollidon® VA 64 by Spray Drying method is one of the potential approaches to increase the dissolution rate of etoricoxib.

Corresponden Author: William Ratna Prawira

Email: 20721023@mahasiswa.itb.ac.id

Artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi



Pendahuluan

Etoricoxib merupakan salah satu obat anti inflamasi golongan inhibitor COX-2 selektif dengan kelarutan dalam air yang rendah sebesar 0,05 mg/mL (Mitra et al, 2014). Etoricoxib diklasifikasikan ke dalam BCS kelas II. Untuk obat yang dikonsumsi secara oral, proses biofarmasetika yang akan dialami meliputi liberasi, disolusi, difusi, hingga absorpsi. Obat dengan keterbatasan kelarutan pada umumnya akan memiliki *rate-limiting step* pada proses disolusi. Sesuai persamaan Noyes-Whitney, kecepatan disolusi erat kaitannya dengan kelarutan dari suatu obat. Beberapa pendekatan telah dilakukan untuk memperbaiki kelarutan etoricoxib antara lain pembentukan garam, pembentukan sediaan nano, pembentukan kokristal, maupun pembentukan dispersi padat (Arfan dkk., 2022; Balka & Tripura, 2019; Das dkk., 2011; Dave dkk., 2019; Kesharwani et al., 2016; Malviya dkk., 2020; Prakash Bhattacharyya & Mazumder, 2015; Salama et al., 2020; Sulaiman et al., 2022; Wang et al., 2022). Etoricoxib juga diketahui memiliki polimorfisme. Etoricoxib dalam bentuk padatan memiliki 5 bentuk polimorf. Etoricoxib bentuk I merupakan polimorf yang diketahui stabil dan digunakan secara komersial (Redondo dkk., 2017).

Polimer yang dapat meningkatkan kelarutan zat aktif contohnya yaitu Kollidon® VA 64. Kollidon® VA 64 adalah vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer yang larut dalam air dan alkohol. Kollidon® VA 64 dapat membantu menstabilkan bahan aktif dalam bentuk amorf, sehingga kelarutan dapat ditingkatkan. Aplikasi utama Kollidon® VA 64 yaitu soluble binder untuk granulasi, drybinder dalam teknologi kempa langsung, filmforming agent dalam sprays, sebagai poreformer dalam coating, taste-masking applications, serta pelarut dalam proses HME (*Hot Melt Extrusion*) (Mehatha dkk., 2014). Kollidon® VA 64 cukup banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan berbagai macam zat aktif, terutama perannya dalam sistem dispersi padat suatu zat aktif. Kollidon® VA 64 sebagai pembawa dalam dispersi padat dapat menjaga obat dalam bentuk amorf karena viskositas yang lebih tinggi dan interaksi antara obat dan polimer seperti ikatan hidrogen.

Istilah dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks inert pada keadaan padat yang dibuat dengan metode peleburan (fusi), pelarut atau peleburan dan pelarutan. Dispersi padat digunakan untuk banyak obat seperti

ritonavir (Mamatha dkk., 2017). Dari berbagai metode, dispersi padat merupakan metode yang paling berhasil dalam meningkatkan pelarutan dan ketersediaan hayati zat aktif yang sulit larut karena sederhana, ekonomis, dan menguntungkan. Percobaan dispersi padat dilakukan pada pertama kali oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961. Namun, istilah dispersi padat didefinisikan oleh Chiou dan Riegelman pada tahun 1971 sebagai “dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert pada wujud padat yang dibuat dengan metode peleburan (fusi), pelarut, atau metode peleburan pelarut” (Nair et al, 2020). Pembentukan dispersi padat adalah salah satu strategi peningkatan disolusi yang paling banyak dipelajari. Meski demikian, hanya sedikit produk di pasaran yang menggunakan dispersi padat (Suhagia dkk., 2006). Dispersi padat merupakan salah satu teknik yang paling menjanjikan. Dispersi padat secara tradisional telah digunakan sebagai metode yang efektif untuk meningkatkan sifat disolusi dan ketersediaan hayati obat yang sulit larut dalam air (Mohammadi dan Kumar, 2019).

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan dispersi padat untuk meningkatkan laju disolusi etoricoxib dengan berbagai metode pengeringan. Pertama pengeringan pada suhu ruang, kedua pengeringan dengan laju pemanasan dan ketiga pengeringan menggunakan alat spray drying. Pengeringan pada suhu ruang hanya menggunakan pengadukan tanpa menggunakan suhu pemanasan dalam prosesnya. Pengeringan dengan laju pemanasan menggunakan pengadukan dan suhu dalam mempercepat proses pengeringan. Dan untuk spray drying menggunakan proses pengeringan yang relatif singkat. Sehingga dalam penelitian ini dapat diamati perbedaan profil disolusi dan karakterisasi berbagai metode pengeringan yang hasil akhirnya adalah untuk meningkatkan kelarutan.

Metode Penelitian

Alat

Powder X-ray Diffraction (PXRD) Rigaku Japan, Differential Scanning Calorimeter (DSC) Shimadzu Japan, Scanning Electron Microscope, pH meter Mettler Toledo USA, UV-Vis Spectrophotometer PG Instruments T92+ UK, shaking water baths, dissolution tester 3 Hanson Research SR8-Plus, timbangan analitik, ayakan mesh, mikropipet, hot plate & magnetic stirrer, kuvet, dan peralatan gelas laboratorium lainnya.

Bahan

Etoricoxib dari Pharmazell (India) Private Limited yang disumbangkan oleh PT Dexa Medica. Kollidon® VA 64, sumbangan dari PT Nutrindo Interfarma Sejahtera (BASF). Colloidal silica anhydrous, kalium dihidrogen fosfat, natrium klorida, etanol pro analisis, akuades.

Metode

Pembuatan Kurva Kalibrasi Larutan Baku Etoricoxib

Baku zat aktif etoricoxib sebanyak 10 mg dilarutkan ke dalam 100 ml larutan dapar phospat pH 6,8 sehingga menjadi 100 ppm. Dari larutan tersebut kemudian dibuat suatu seri konsentrasi dengan rentang 1-10 ppm, kemudian diukur serapan pada panjang gelombang maksimum menggunakan spektrofotometer UV dengan masing-masing medium disolusi sebagai blanko.

Pembuatan Campuran Fisik Etoricoxib-Kollidon® VA 64

Timbang 1 gram Etoricoxib sebanyak 5 seri, kemudian masing masing seri ditambahkan Kollidon® VA 64 sebanyak 1 gram (1:1), 2 gram (1:2), 3 gram (1:3), 4 gram (1:4) dan 5 gram (1:5). Kemudian masing masing campuran di vortex agar lebih merata.

Pembuatan Dispersi Padat

Untuk perbandingan 1:3 w/w, timbang sebanyak 1 gram etoricoxib kemudian timbang sebanyak 3 gram Kollidon® VA 64. Sebanyak 100 mL etanol dimasukan dalam gelas kimia 250 mL, masukan Kollidon® VA 64, Etoricoxib, magnetic stirrer dan letakan diatas hot plate. Untuk solvent evaporasi pada suhu ruang, nyalakan stirer di kecepatan 200 rpm dan tunggu sampai terbentuk slurry kemudian divakum dan didiamkan dalam desikator sampai mengering. Untuk solvent evaporasi menggunakan suhu, nyalakan stirer di kecepatan 200 rpm dan suhu hot plate diatur 70°C tunggu sampai terbentuk slurry kemudian divakum dan didiamkan dalam desikator sampai mengering. Untuk Spray Drying larutan dalam gelas kimia langsung di masukan pada alat Spray Drying pada suhu 70°C kemudian diamkan dalam desikator. Ketiga hasil dispersi padat di ayak menggunakan 40 mesh dan dilakukan pengujian.

Karakterisasi

Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Sebanyak 5-10 mg sampel ditimbang dan dimasukkan ke dalam Differential Scanning Calorimeter (Shimadzu DSC-60 Plus, Japan). Kemudian, alat dipanaskan dan dipindai pada kecepatan pemanasan 10 °C/min dalam kondisi aliran nitrogen (50 mL/min) pada rentang 25-250°C. Kemudian diukur perubahan kalor pada setiap suhu pemanasan.

Powder X-ray diffractometry (PXRD)

Analisis difraksi sinar-X dilakukan menggunakan Rigaku Japan. Sumber X-ray merupakan radiasi Cu-K α (15 mA, 40 kV). Range (2 θ) dari 5°-45° dengan kecepatan sapuan 10° setiap menit.

Scanning Electron Microscopy (SEM)

Morfologi permukaan sampel dievaluasi menggunakan SEM SU3500, Alat diatur pada kecepatan akselerasi voltase sebesar 15 kV. Sampel kering disebarkan pada carbon tab (double adhesive carbon coated tape) yang menempel pada aluminium stubs. Stub sampel kemudian dilapisi dengan lapisan tipis emas. Sampel kemudian dipindai dan didokumentasikan dalam berbagai perbesaran.

Evaluasi

Uji Kelarutan

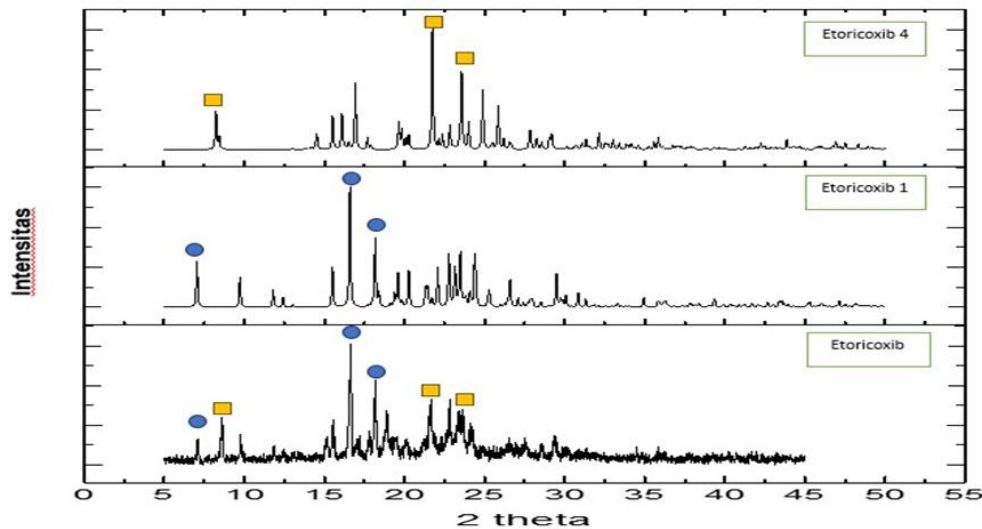
Uji kelarutan dilakukan dengan alat *Shaker Tester* dengan kecepatan 50 rpm pada suhu 37°C. Sampel dimasukan dalam gelas kimia 250 mL yang berisi 100 mL dapar fosfat pH 6,8. Setelah 48 jam dilakukan sampling dari masing masing gelas kimia sebanyak 10 mL. Sampel disaring menggunakan kertas Whatman filter 0,45 μ m. Selanjutnya sampel diukur serapannya menggunakan Spektrofotometri UV pada panjang gelombang 235 nm. Kadar dihitung berdasarkan serapan yang diperoleh.

Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan dengan alat *Dissolution Tester* (Vision G2 Elite 8™, Hanson Research, USA, USP Dissolution Test Type II Apparatus) dengan kecepatan 50 rpm pada suhu 37°C. Sampel dimasukan dalam tabung disolusi berisi 900 mL dapar fosfat pH 6,8. Setelah 5, 10, 15, 30, 45 dan 60 menit dilakukan sampling dari masing masing vessel sebanyak 10 mL. Sampel disaring menggunakan kertas Whatman filter 0,45 μ m. Selanjutnya sampel diukur serapannya menggunakan Spektrofotometri UV pada panjang gelombang 235 nm. Kadar yang terdisolusi dihitung berdasarkan absorbansi yang diperoleh.

Hasil dan Pembahasan

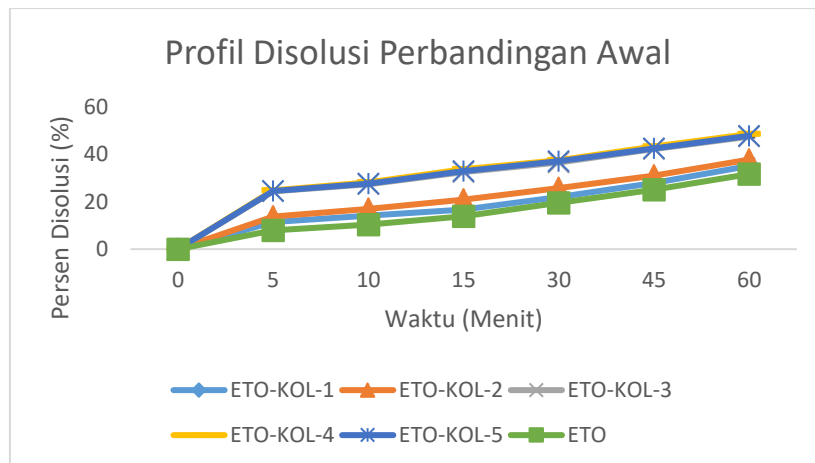
Pada Desain rencana penelitian tahap I dilakukan yang paling pertama adalah karakterisasi awal dari bahan baku dengan menggunakan alat PXRD dan DSC. Hasil analisa PXRD dari bahan Etoricoxib Gambar 1 dibandingkan dengan data di The Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC). Difraktogram Etoricoxib menghasilkan puncak tajam pada $7,15^\circ$, $8,30^\circ$, $9,78^\circ$, $16,63^\circ$, $18,21^\circ$, $21,65^\circ$ dan $22,83^\circ$ 2θ sehingga dapat disimpulkan bahwa bahan baku Etoricoxib yang dimiliki merupakan campuran dari Bentuk I dan Bentuk IV. Hasil Analisa DSC pada Gambar 5 menunjukkan puncak endotermik etoricoxib terletak pada suhu $130,77^\circ\text{C}$. Nilai puncak endotermik etoricoxib menunjukkan titik leleh yang sesuai dengan acuan, dalam hal ini etoricoxib memiliki rentang titik leleh pada $130\text{-}136^\circ\text{C}$ sesuai pada Certificate of Analysis bahan baku.



Gambar 1 Karakterisasi PXRD dari baku Etoricoxib

Untuk karakterisasi dari Kollidon® VA 64 menggunakan alat PXRD dan DSC. Hasil Analisa PXRD dari bahan Kollidon® VA 64 pada Gambar 3 memiliki bentuk amorf yang sesuai dengan bentuk Kollidon® VA 64 (Dantas et al., 2021). Hasil Analisa DSC dari bahan Kollidon® VA 64 pada Gambar 5 memiliki Tg di suhu $101,63^\circ\text{C}$, hasil ini sesuai dengan Technical Documentation BASF.

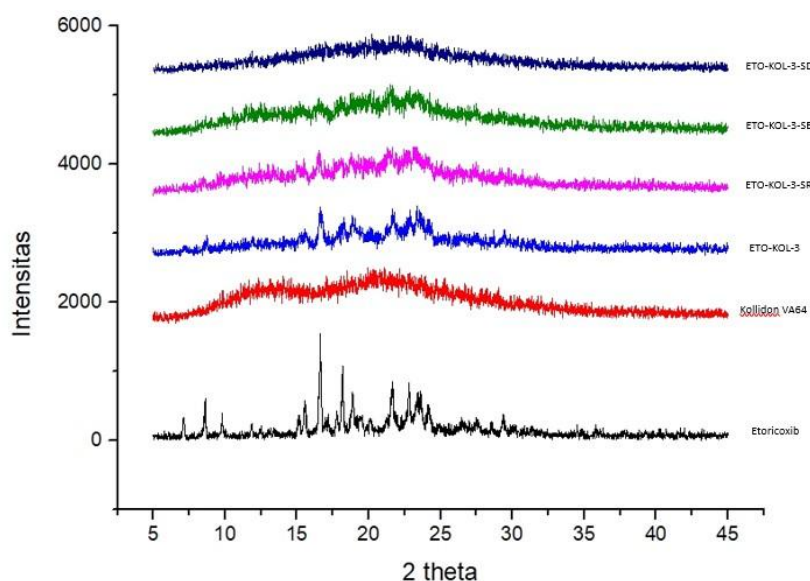
Setelah dipastikan karakterisasi dari Etoricoxib dan Kollidon® VA 64 maka pada tahap I dilakukan uji pendahuluan disolusi terhadap campuran fisik serbuk dari Etoricoxib dan Kollidon® VA 64. Tujuan dari uji pendahuluan ini adalah untuk melakukan orientasi perbandingan awal untuk mendapatkan perbandingan yang optimal. Bahwa molekul obat dan polimer bercampur secara homogen tetapi tidak terjadi ikatan kimia atau fisik yang signifikan antara keduanya. Dalam konteks ini, etoricoxib dan Kollidon® VA 64 hanya tersebar secara fisik tanpa pembentukan ikatan hidrogen atau interaksi hidrofobik yang kuat.



Gambar 2 Profil disolusi perbandingan campuran fisik ETO-KOL-1 (1:1), ETO- KOL-2 (1:2), ETO-KOL-3 (1:3), ETO-KOL-4 (1:4) dan ETO-KOL-5 (1:5)

Dari Gambar 2 hasil disolusi Etoricoxib baku $31,70 \pm 0,08\%$ dan dilihat hasil disolusi campuran fisik ETO-KOL-1 $35,17 \pm 0,24\%$, ETO-KOL-2 $37,82 \pm 0,42\%$, ETO-KOL-3 $47,52 \pm 0,39\%$, ETO-KOL-4 $48,64 \pm 0,30$ dan ETO-KOL-5 $47,88 \pm 0,33$. Perbandingan ETO-KOL-3 yang paling optimal karena dengan penambahan Kollidon® VA 64 tidak terjadi penambahan secara signifikan dari kelarutan Etoricoxib. Hal ini dapat disebabkan karena kelarutan intrinsik dari Etoricoxib sudah terbatas sehingga Kollidon® VA 64 tidak dapat meningkatkan disolusi etoricoxib. Kelarutan dari perbandingan ETO-KOL-3 dapat meningkat dibandingkan Etoricoxib baku hal ini dapat disebabkan oleh Kollidon® meningkatkan kemampuan air untuk menyebar dan membasahi partikel obat, bahkan tanpa terjadi ikatan kimiawi. Ini memungkinkan akses yang lebih baik ke permukaan partikel obat, yang memfasilitasi proses disolusi. Efek pembasahan oleh Kollidon® dapat meningkatkan mobilitas molekuler etoricoxib, yang memungkinkan molekul obat untuk berdifusi lebih cepat ke dalam larutan. Kollidon® membantu mencegah aglomerasi partikel obat. Ini menjaga partikel terpisah satu sama lain, meningkatkan luas permukaan yang terpapar oleh pelarut dan, akibatnya, meningkatkan laju disolusi.

Setelah didapatkan perbandingan ETO-KOL-3 adalah perbandingan optimal, maka di lakukan pembuatan dispersi padat dengan menggunakan metode solvent evaporasi dengan menggunakan pelarut Etanol Absolut yang kemudian pengeringannya dibagi menjadi tiga. Pertama dengan diaduk kemudian di keringkan pada suhu ruang, kedua dengan diaduk dan diberikan laju pemanasan dan ketiga di keringkan dengan alat *Spray Drying*.



Gambar 3. Pola Difraktogram PXRD dari Etoricoxib, Kollidon® VA 64, ETO-KOL-3, ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD

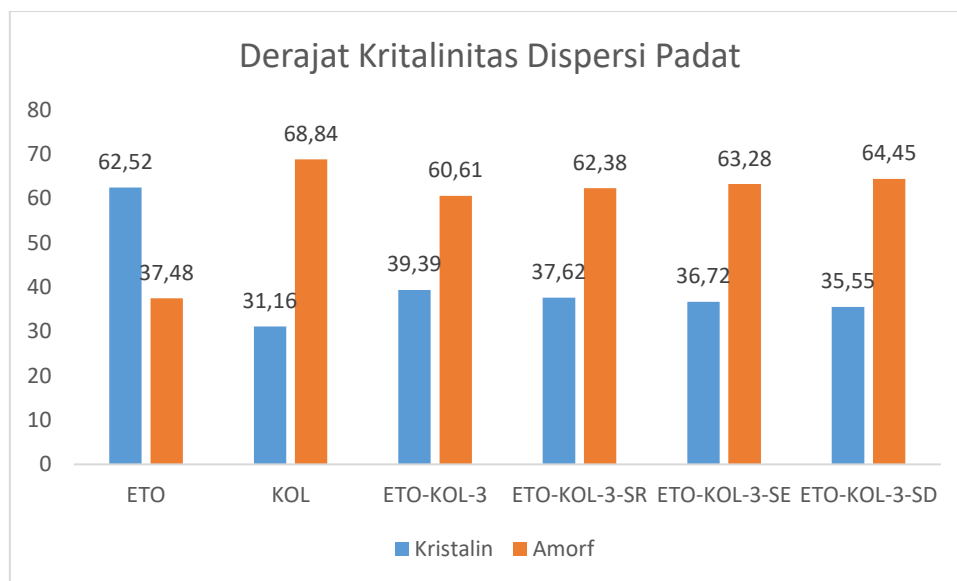
Hasil PXRD dari Gambar 3 dapat dilihat bahwa hasil dispersi padat memiliki puncak khas seperti etoricoxib baku pada $7,15^\circ$, $8,30^\circ$, $9,78^\circ$, $16,63^\circ$, $18,21^\circ$, $21,65^\circ$ dan $22,83^\circ$ 2θ , semakin cepat metode pengeringannya akan menghasilkan bentuk yang semakin amorf. ETO-KOL-3-SD sudah merupakan bentuk amorf karena puncak-puncak khas dari etoricoxib sudah hampir hilang.

Dari hasil tersebut dapat dilihat terjadi penurunan derajat kristalinitas dari masing-masing metode pengeringan tetapi memiliki pola Difraktogram yang mirip. Pada hasil ETO-KOL-3-SR masih terdapat puncak-puncak khas kristal dari Etoricoxib, pada hasil ETO-KOL-3-SE puncak khas Etoricoxib juga masih terlihat tetapi dengan penurunan derajat kristalinitas dan pada hasil ETO-KOL-3-SD sudah merupakan bentuk amorf. Diharapkan dengan bentuk amorf ini dapat meningkatkan kelarutan dari Etoricoxib. Proses pembuatan dispersi padat tidak mengubah struktur dari etoricoxib baku, tetapi secara langsung etoricoxib terdispersi secara homogen dalam Kollidon® VA 64.

Metode pengeringan memberikan dampak terhadap pembentukan dispersi amorf yaitu dengan cara melibatkan penghilangan pelarut dari sistem. Selama proses ini, perubahan suhu dan kelembaban dapat mempengaruhi struktur dan tata letak molekuler zat aktif dan bahan pembawa. Dalam kondisi pengeringan yang tepat, molekul zat aktif cenderung mengalami kristalisasi yang teratur ulang. Jika kondisi tidak tepat, atau jika kecepatan pengeringan terlalu cepat, maka pembentukan amorf bisa lebih mungkin terjadi.

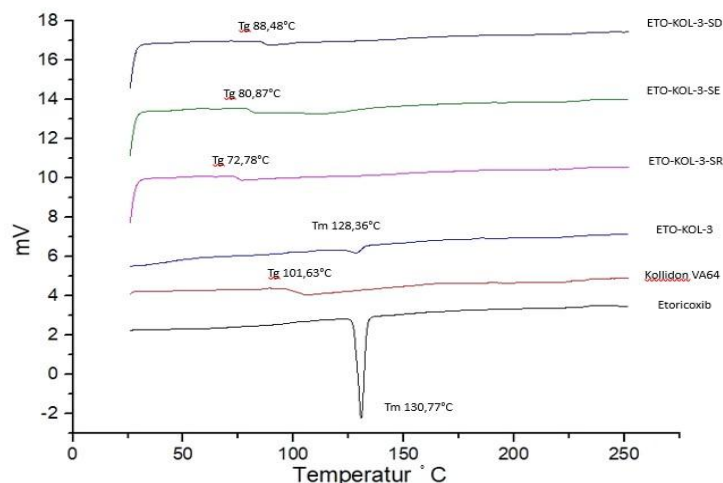
Derajat kristalinitas dari hasil PXRD Gambar 4 dispersi padat di hitung menggunakan software Match! pada Panjang gelombang $1,54060 \text{ \AA}$ di $5 - 40^\circ (2\theta)$ didapatkan hasil untuk kristalin ETO 62,52, KOL 31,16, ETO-KOL-3 39,39, ETO-KOL-3-SR 37,62, ETO-KOL-3-SE 36,72 dan ETO-KOL-3-SD 35,55. Sementara amorf ETO 37,48, KOL 68,84, ETO-KOL-3 60,61, ETO-KOL-3-SR 62,38, ETO-KOL-3-SE 63,28 dan ETO-KOL-3-SD 64,45.

Fenomena penurunan derajat kristalinitas terhadap kelarutan dari hasil dispersi padat yaitu menghasilkan struktur yang lebih terbuka dan kurang teratur, yang menyebabkan peningkatan ketersediaan permukaan obat. Dengan penurunan derajat kristalinitas, jarak difusi menjadi lebih pendek, mempercepat proses disolusi dan meningkatkan kelarutan. Molekul pelarut lebih mudah menembus struktur yang kurang teratur, meningkatkan pelarutan obat. Dispersi amorf memiliki kelarutan yang lebih tinggi daripada bentuk kristal, karena molekul obat tidak terkunci dalam struktur kristal yang padat.



Gambar 4. Derajat kristalinitas dari ETO, KOL, Campuran fisik 1:3, ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD

Kemudian dilakukan Analisa DSC dan didapatkan hasil sesuai Gambar 5 Etoricoxib baku memiliki titik lebur 130,77°C dan Kollidon® VA 64 memiliki suhu transisi kaca pada 101,63°C. Sementara itu campuran fisik dengan perbandingan ETO-KOL-3 memiliki titik lebur pada 128,36°C. Penurunan ini dapat terjadi walaupun tidak ada interaksi kimia yang kuat, kehadiran molekul Kollidon® VA 64 di antara molekul-molekul etoricoxib dapat menyebabkan gangguan dalam struktur kristal etoricoxib. Gangguan ini mengurangi energi yang diperlukan untuk memutuskan ikatan-ikatan dalam kristal, sehingga menurunkan titik lebur keseluruhan campuran. Distribusi molekul polimer dalam matriks kristal etoricoxib dapat menyebabkan pelunakan struktur kristal.



Gambar 5. Pola Thermogram DSC dari Etoricoxib, Kollidon® VA 64, ETO-KOL-3, ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD

Dari hasil tersebut dapat dilihat terjadinya penurunan Tg dari masing masing produk, Tg ETO-KOL-3-SR sebesar 72,78°C, ETO-KOL-3-SE sebesar 80,87°C dan ETO-KOL-3-SD sebesar 88,48°C. Hal ini dapat terjadi karena campuran obat etoricoxib dengan Kollidon® VA 64 akan membentuk sistem yang homogen, di mana molekul obat terdispersi dalam matriks polimer. Adanya interaksi pada dispersi padat ini dapat termasuk ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, atau interaksi antara gugus fungsional di kedua komponen.

Pada hasil DSC juga dapat dilihat fenomena menghilangnya titik lebur dari Etoricoxib hal ini dapat terjadi karena Homogenitas molecular yaitu Etoricoxib terdispersi dalam matriks Kollidon® VA 64 dengan homogen melalui proses. Proses ini menghasilkan distribusi yang merata dari etoricoxib di dalam matriks polimer. Dalam dispersi padat amorf, struktur kristal dari etoricoxib diubah menjadi bentuk amorf. Ini berarti molekul etoricoxib tersebar secara acak dalam matriks polimer, tanpa pola kristal yang teratur. Hilangnya titik lebur dapat meningkatkan kelarutan etoricoxib dalam matriks polimer. Ini karena molekul obat tidak lagi terikat dalam struktur kristal yang kaku, memungkinkan mereka lebih mudah berinteraksi dengan pelarut.

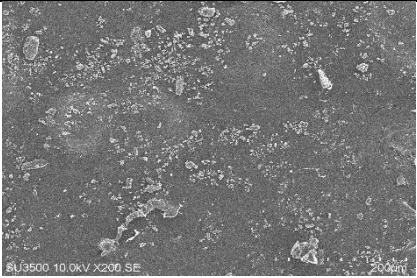
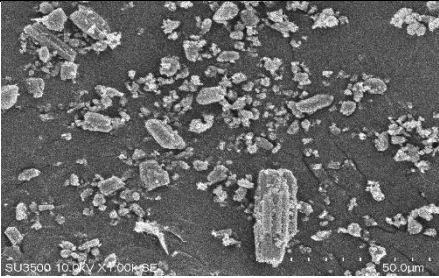
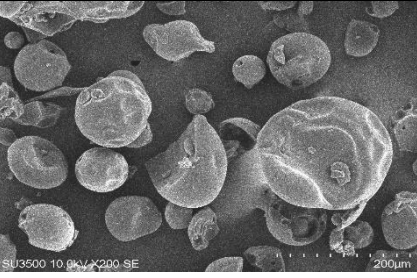
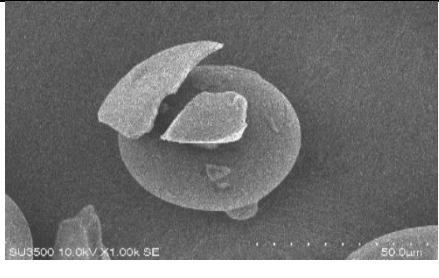
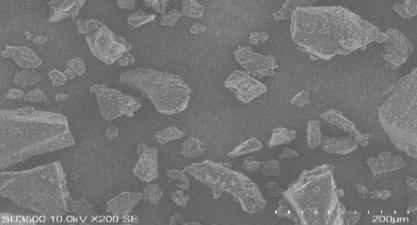
Suhu transisi gelas (Tg) adalah suhu di mana polimer atau campuran amorf berpindah dari keadaan kaku dan rapuh menjadi keadaan yang lebih lunak dan fleksibel. Suhu Tg dengan metode solvent evaporasi ETO-KOL-3-SR dan ETO-KOL-3-SE memiliki Tg lebih rendah di bandingkan dengan suhu Tg dengan metode spray drying pada ETO-KOL-3-SD, hal ini disebabkan bagian panjang molekul polimer akan membeku lebih cepat dalam proses spray drying sehingga struktur kaca yang kaku dan getas terbentuk pada suhu tinggi, dengan demikian Tg produk spray drying paling tinggi

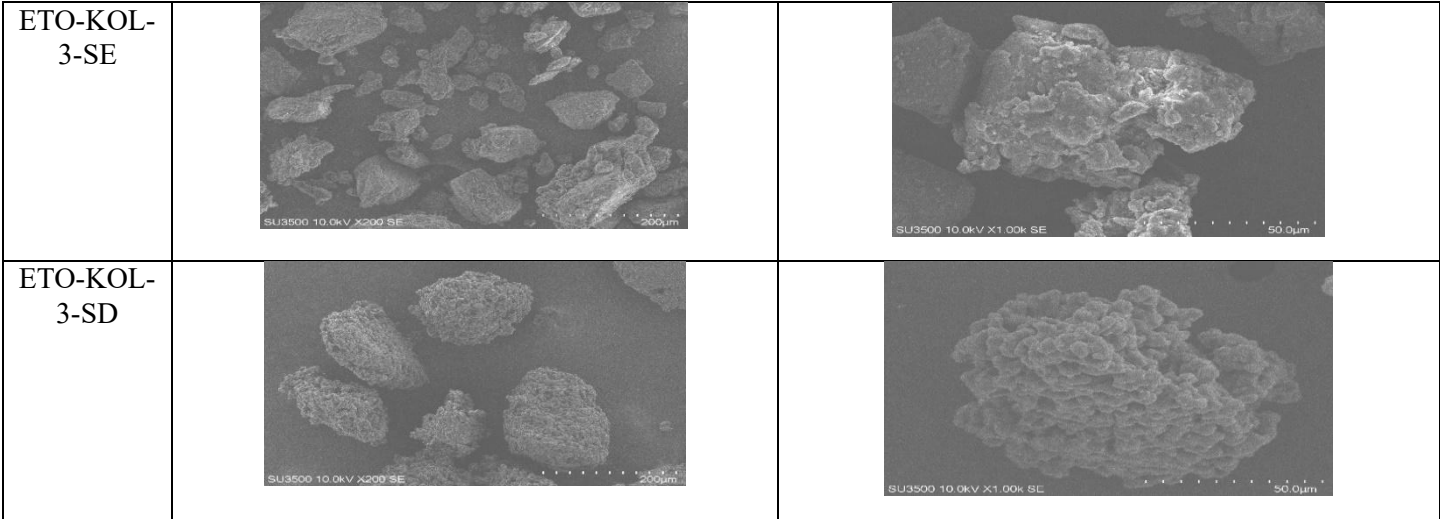
Kemudian dilakukan Analisa SEM dan didapatkan hasil sesuai Gambar 6 Morfologi dari Etoricoxib baku, ETO-KOL-3-SR dan ETO-KOL-3-SE adalah berbentuk lempeng irregular. Sementara untuk Kollidon® VA 64 dan ETO-KOL-3-SD berbentuk *spherical*. Bentuk dari ETO-KOL-3-SR dan ETO-KOL-3-SE lempeng irregular dengan dilapisi oleh Kollidon® VA 64 yang menandakan bahwa Kollidon® VA 64 mampu melapisi Etoricoxib. Bentuk ETO-KOL-3-SR dengan Penguapan yang lebih lambat cenderung menghasilkan partikel dengan bentuk yang lebih teratur. Bentuk ETO-KOL-3-SE dengan penguapan cepat dapat menyebabkan kristalisasi cepat dan pembentukan partikel dengan bentuk yang lebih irregular. Mekanisme pembentukan bentuk lempeng irregular, nukleasi dan pertumbuhan kristal dapat menjadi penyebab ketika pelarut menguap, bahan terlarut mengalami nukleasi dan kristalisasi. Proses ini tidak selalu seragam, terutama jika terjadi penguapan cepat atau terdapat ketidakseimbangan dalam distribusi suhu dan konsentrasi. Ketidakteraturan dalam distribusi molekul

selama penguapan dapat menyebabkan pertumbuhan kristal yang tidak seragam, menghasilkan bentuk lempeng yang irregular.

Bentuk ETO-KOL-3-SD yang *spherical* disebabkan karena metode pengeringan spray drying yaitu Atomizer menyemprotkan larutan dalam bentuk tetesan kecil. Proses atomisasi yang baik menghasilkan tetesan yang seragam, yang penting untuk membentuk partikel dengan ukuran yang seragam dan berbentuk *spherical*. Tetesan yang terbentuk masuk ke dalam ruang pengeringan di mana udara panas menyebabkan penguapan cepat pelarut. Keuntungan dari bentuk *spherical* ini adalah partikel *spherical* memiliki sifat aliran yang lebih baik, memfasilitasi proses pengisian kapsul atau tablet. Bentuk *spherical* dengan ukuran partikel yang seragam dapat meningkatkan laju disolusi obat. Partikel *spherical* cenderung lebih stabil secara fisik dan kimia karena distribusi tekanan yang merata di seluruh partikel.

Permukaan dari ETO-KOL-3-SR yang halus disebabkan karena proses pengeringan dilakukan dalam waktu yang lama sehingga kristalnya dapat Menyusun dirinya. Permukaan ETO-KOL-3-SE yang terlihat kasar disebabkan karena proses pengeringan menggunakan laju pemanasan sehingga proses pengeringan berlangsung lebih cepat sehingga proses rekristalisasi tidak seragam. Permukaan ETO-KOL-3-SD juga kasar ini karena setelah terbentuk droplet dan masuk keruang pemanasan, langsung seketika dilakukan proses pengeringan sehingga permukaan nya menjadi kasar.

	200x	10.000x
Etoricoxib		
Kollidon® VA 64		
ETO-KOL- 3-SR		



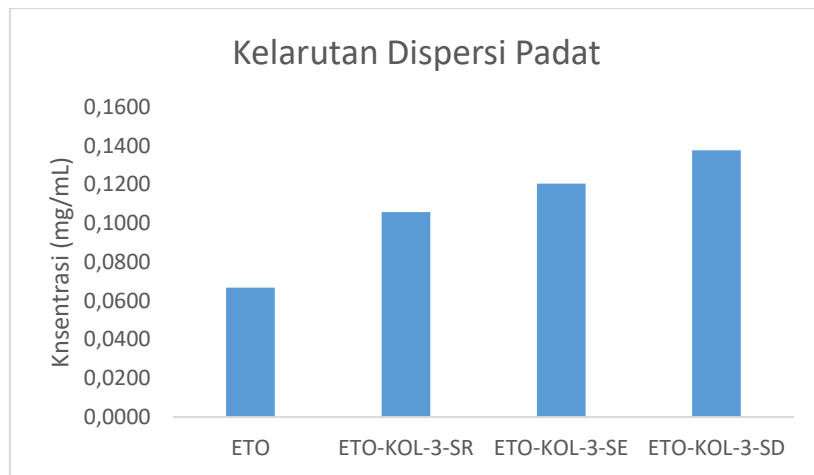
Gambar 6. Hasil Analisa SEM dari Etoricoxib, Kollidon® VA 64, ETO-KOL-3, ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD

Area permukaan adalah total luas permukaan eksternal dari suatu partikel. Partikel dengan permukaan kasar memiliki lebih banyak tonjolan dan lekukan, yang meningkatkan area permukaannya dibandingkan dengan partikel yang halus dengan volume yang sama. Permukaan kasar sering kali menunjukkan daerah amorf yang lebih banyak dibandingkan dengan permukaan halus. Daerah amorf ini memiliki energi permukaan yang lebih tinggi dan lebih reaktif terhadap pelarut.

Untuk menghitung ukuran partikel menggunakan salah satu software ImageJ. Nilai ukuran partikel ini dapat digunakan sebagai skrining awal. Beberapa keterbatasan dari pengukuran ukuran partikel menggunakan SEM misalnya sampling yang tidak representatif dan sulitnya untuk menghitung pada kejadian aglomerasi. Ukuran partikel etoricoxib, Kollidon® VA 64, ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD berkisar antara 17,459, 87,945, 119,179, 61,051 dan 8,186 µm.

Dari hasil SEM pada ETO-KOL-3-SD terbentuk aglomerat dari partikel-partikel kecil hasil dispersi padat. Hal ini dapat disebabkan karena pengeringan yang sangat cepat dapat menyebabkan pembentukan kulit padat di sekitar tetesan dengan bagian dalam yang masih cair, yang dapat menyebabkan aglomerasi ketika partikel basah saling bersentuhan. Setelah atomisasi, tetesan basah dapat bertabrakan satu sama lain sebelum benar-benar kering, menyebabkan mereka bergabung dan membentuk aglomerat. Sifat fisikokimia polimer dan API, seperti kecenderungan membentuk ikatan hidrogen atau interaksi antarmolekul, dapat mempengaruhi pembentukan aglomerat. Aglomerasi juga diduga terjadi akibat ukuran partikel yang kecil sehingga energi permukaan yang besar dan meningkatkan gaya Tarik menarik antar partikel (Vollath, 2020).

Pengaruh ukuran partikel dengan aglomerasi seperti partikel yang lebih kecil memiliki luas permukaan yang lebih besar. Gaya van der Waals adalah gaya tarik menarik lemah yang ada antara semua molekul. Gaya ini menjadi signifikan pada skala nano dan mikro. Pada partikel yang sangat kecil, gaya van der Waals antar partikel meningkat karena jarak antar partikel yang lebih dekat dan luas permukaan yang lebih besar. Partikel kecil cenderung mengurangi energi permukaan dengan saling menempel, yang menyebabkan aglomerasi. Partikel kecil mengalami gerak Brownian yang lebih intens, gerak acak ini meningkatkan kemungkinan tabrakan antar partikel, yang dapat menyebabkan aglomerasi.

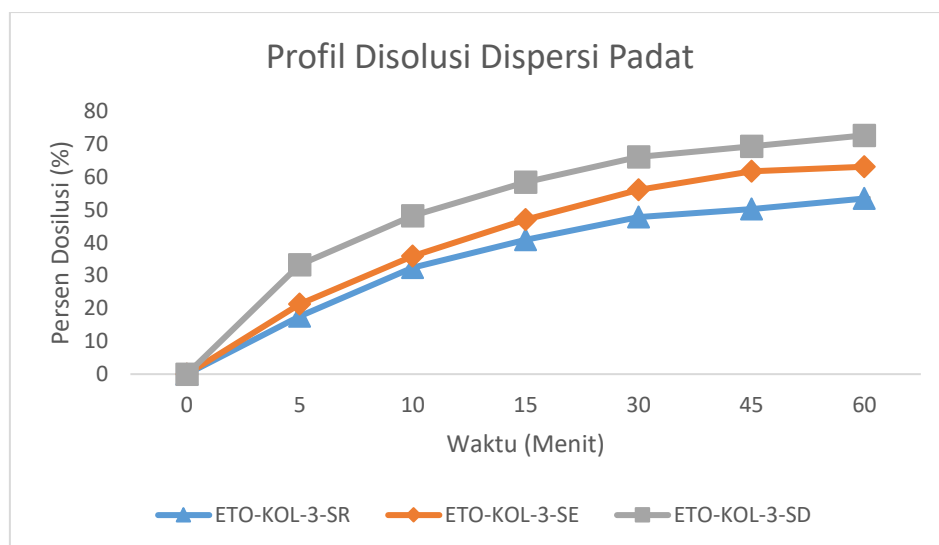


Gambar 7. Uji kelarutan etoricoxib baku, ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD

Hasil studi kelarutan pada Gambar 7 menjelaskan bahwa kelarutan Etoricoxib baku adalah sebesar $0,0667 \pm 0,001$ mg/mL. Sedangkan untuk kelarutan hasil dispersi padat ETO-KOL-3-RS, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD sebesar $0,106 \pm 0,002$, $0,121 \pm 0,001$, $0,138 \pm 0,001$ mg/mL.

Dari hasil ini dapat dilihat bahwa peningkatan uji kelarutan pada hasil dispersi padat lebih baik dibandingkan dengan Etoricoxib baku karena dalam bentuk kristal, etoricoxib memiliki struktur yang sangat teratur dan stabil, yang membuatnya kurang larut dalam air. Dispersi padat dengan Kollidon® VA 64 mengubah etoricoxib dari bentuk kristal menjadi bentuk amorf, yang memiliki energi lebih tinggi dan lebih mudah larut. Kollidon® VA 64 meningkatkan pembasahan permukaan partikel etoricoxib, yang memfasilitasi kontak yang lebih baik dengan cairan pelarut, sehingga mempercepat proses disolusi. Kollidon® VA 64 dapat membentuk ikatan hidrogen dengan etoricoxib, yang dapat mencegah molekul etoricoxib dari rekristalisasi, menjaga mereka dalam bentuk amorf yang lebih mudah larut.

Kemudian dari ketiga hasil dispersi padat, hasil dari ETO-KOL-3-SD memberikan kelarutan lebih baik dibandingkan ETO-KOL-3-SR dan ETO-KOL-3-SE karena Spray Drying memberikan kecepatan pengeringan yang tinggi membantu mencegah kristalisasi obat dan lebih efektif dalam mempertahankan obat dalam bentuk amorf, yang lebih mudah larut. Sedangkan solvent evaporasi yang lebih lambat dapat memberikan waktu bagi molekul obat untuk mengkristal, mengurangi jumlah obat dalam bentuk amorf.



Gambar 8. Profil disolusi hasil dispersi padat ETO-KOL-3-SR, ETO-KOL-3-SE dan ETO-KOL-3-SD

Hasil uji disolusi dapat dilihat pada Gambar 8 Hasil uji disolusi pada menit ke 60 pada ETO-KOL-3-SR adalah sebesar $53,39 \pm 0,34$ %, hasil uji disolusi ETO-KOL-3-SE adalah sebesar $63,05 \pm 0,24$ % dan hasil uji disolusi ETO-KOL-3-SD adalah sebesar $72,60 \pm 0,19$ %. Hasil disolusi dari SD memberikan hasil terbesar hal ini sesuai dengan hasil dari karakterisasi SD yang sudah dilakukan sebelumnya yaitu memiliki struktur yang amorf, memiliki Tg yang lebih rendah dan didukung dengan bentuk *spherical* yang semakin mempercepat laju disolusi. Laju disolusi ETO-KOL-3-SD meningkat sekitar 2,3 kali bila dibandingkan dengan Etoricoxib baku.

Fenomena ini disebabkan karena Etoricoxib dalam dispersi padat berada dalam keadaan amorf, bukan kristalin. Struktur amorf memiliki energi permukaan yang lebih tinggi dan kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan struktur kristalin. Kollidon® VA 64 dapat berinteraksi dengan molekul etoricoxib melalui ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, yang dapat mencegah pengkristalan kembali (*recrystallization*) dari etoricoxib. Proses *spray drying* memastikan bahwa etoricoxib terdistribusi secara homogen dalam matriks polimer, sehingga setiap partikel obat memiliki akses yang lebih baik terhadap medium disolusi.

Keterbatasan dalam Penelitian

1. **Keterbatasan dalam Mengoptimalkan Perbandingan Etoricoxib dan Kollidon® VA 64:** Penelitian ini hanya mencari optimasi perbandingan antara etoricoxib dan Kollidon® VA 64 dengan menggunakan perbandingan 1:3 (ETO-KOL-3). Meskipun hasilnya menunjukkan bahwa perbandingan ini optimal, tidak ada penelitian lanjutan tentang apakah perbandingan ini dapat ditingkatkan atau tidak.
2. **Keterbatasan dalam Menggunakan Metode Pengeringan:** Penelitian ini menggunakan tiga metode pengeringan: pengeringan pada suhu ruang, pengeringan dengan laju pemanasan, dan pengeringan dengan *Spray Drying*. Namun, tidak ada penelitian yang lebih mendalam tentang efektivitas masing-masing metode pengeringan dalam meningkatkan disolusi *etoricoxib*.
3. **Keterbatasan dalam Karakterisasi:** Penelitian ini hanya menggunakan alat karakterisasi seperti PXRD, DSC, dan SEM untuk mengkarakterisasi dispersi padat. Meskipun hasil karakterisasi menunjukkan perbedaan yang signifikan antara metode pengeringan yang berbeda, tidak ada penelitian lanjutan tentang bagaimana perbedaan ini mempengaruhi disolusi etoricoxib dalam jangka waktu yang lebih lama.
4. **Keterbatasan dalam Menggunakan Media Dapar Fosfat pH 6,8:** Penelitian ini menggunakan media dapar fosfat pH 6,8 untuk uji disolusi. Meskipun media ini relevan dengan kondisi biologis tubuh manusia, tidak ada penelitian yang lebih mendalam tentang bagaimana perubahan pH dapat mempengaruhi disolusi *etoricoxib*.
5. **Keterbatasan dalam Jangka Waktu Uji Disolusi:** Penelitian ini hanya melakukan uji disolusi selama 60 menit. Meskipun hasilnya menunjukkan bahwa metode *Spray Drying* dapat meningkatkan disolusi etoricoxib, tidak ada penelitian yang lebih mendalam tentang bagaimana disolusi etoricoxib dalam jangka waktu yang lebih lama.
6. **Keterbatasan dalam Menggunakan Alat dan Bahan:** Penelitian ini menggunakan alat dan bahan yang relatif standar, seperti alat PXRD, DSC, dan SEM. Meskipun alat-alat ini dapat memberikan hasil yang akurat, tidak ada penelitian yang lebih mendalam tentang bagaimana perubahan alat atau bahan dapat mempengaruhi hasil penelitian.

Dengan demikian, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang dapat diperbaiki dalam penelitian lanjutan, seperti optimasi perbandingan, penggunaan metode pengeringan yang lebih variatif, karakterisasi yang lebih mendalam, penggunaan media dapar fosfat pH yang berbeda, uji disolusi yang lebih lama, dan penggunaan alat dan bahan yang lebih canggih.

Kesimpulan

Pada uji disolusi pendahuluan didapatkan perbandingan optimal pada ETO-KOL-3 (1:3). Karakteristik hasil dispersi pada antara Etoricoxb dengan Kollidon® VA 64 secara umum akan mengalami penurunan derajat kristalinitas pada pengujian PXRD. Pada pengujian DSC secara umum hasil dispersi padat antara Etoricoxb dengan Kollidon® VA 64 memiliki penurunan Tg dan pada analisa SEM bentuk dari ETO-KOL-3-SR dan ETO-KOL-3-SE adalah berupa lempeng irregular sedangkan pada hasil ETO-KOL-3-SD berbentuk *spherical*. Hasil uji disolusi dari ketiga hasil dispersi padat mengalami peningkatan dibandingkan dengan Etoricoxib baku. Peningkatan disolusi tertinggi pada dispersi padat yang menggunakan metode pengeringan *Spray Drying*. Penelitian ini memiliki beberapa saran penelitian yang dapat diperbaiki dalam penelitian lanjutan, seperti optimasi perbandingan, penggunaan metode spray drying yang lebih variatif, karakterisasi yang lebih mendalam, penggunaan media dapar fosfat pH yang berbeda, uji disolusi yang lebih lama, dan penggunaan alat dan bahan yang lebih canggih.

Daftar Pustaka

- AnupThakre. (2012) Formulation and development of oral fast dissolving tablet of Etoricoxib scholar's research library, 4(4): 1169-1182.
- Arunkumar P, Indulekha S, Vijayalakshmi S, Srivastava R. Synthesis, Characterizations. (2016) in-vitro and in vivo evaluation of Etoricoxib-loaded Poly (Caprolactone) microparticles-a potential Intra-articular drug delivery system for the treatment of Osteoarthritis. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 27(4):303–16.
- Ashokraj Y, Daroi A, Gupta R, Khanolkar A, Kulkarni A, Laud S. (2016) Discriminatory dissolution method development and validation of etoricoxib Tablets. Dissolution Technologies. 23(2):30–4.
- Chowdary K. P., Veeraiah Enturi and T. V. Pallavi, Formulation Development of Etoricoxib Tablets by Wet Granulation and Direct Compression Methods Employing Starch Phosphate- A New Modified Starch, Der Pharmacia Lettre, 2011; 3(6): 163-172.
- Chowdary K. P. and Venugopal. K, Studies on effect of Superdisintegrants on Etoricoxib tablet formulations, Asian Journal of Pharmacy and Life Science, 2012; 2(2).
- George M, Joseph L, Mal Saini P, Nair JV. Enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drug etoricoxib using solid dispersion technique. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research. 2016; 6(4):42-43.
- Jat RK, Chhipa RC, Sharma S "Spectrophotometric quantification of Etoricoxib in bulk drug and tablets using hydrotropic agent" Phramacore., vol.1(2),96-102.,2010.
- Kshirsagar SJ, Ubhe A, Malshe J, Sengaokar V. A modified solvent method for preparation of solid dispersions. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2012;8(1):287–98. 4. Indian pharmacopoeia 2014. 7th edition. Vol.2. Indian Pharmacopoeia Commission. Etoricoxib Tablet. p. 1727.
- K.P.R. Chowdary, K. Surya Prakasa Rao and D. Madhuri, Formulation and evaluation of Etoricoxib tablets employing cyclodextrin-poloxamer 407 - pvpk30 inclusion complexes, International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology, 2011; 2(4).
- Kr SA, Ankita G, Mona A. Formulation and Characterization of nanostructured lipid carrier (nlc) based gel for topical delivery of etoricoxib. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2016; 6(2):4–13.
- Karekar P, Vyas V, Shah M, Sancheti P, Pore Y. Physicochemical investigation of the solid dispersion systems of etoricoxib with poloxamer 188. Pharmaceutical Development and Technology. 2009;14(4):373–9.
- P. Dani, V. Puri, AK Bansal (2014). Solubility advantage from amorphous etoricoxib solid dispersions. Drug Dev Ind Pharm. 40(1):92-101

- Pragatikumar B., Harish Gopinath, Farroq Ahmed, Abdul Parveen Sultana, RajeswariKola, Enhancement of dissolution rate of etoricoxib by solid dispersion technology, Journal of chemical and pharmaceutical sciences, 2012; 5(4).
- Rani AP, Kumar RS, Babu NS. Studies on solid dispersed etoricoxib with newer carriers. International Journal of Chemical Sciences. 2008; 6(4):1858–66.
- Rathi PB, Kale M, Soleymani J, Jouyban A. Solubility of etoricoxib in aqueous solutions of glycerin, methanol, polyethylene glycols 200, 400, 600, and propylene glycol at 298.2 K. Journal of Chemical and Engineering Data. 2018; 63(2):321–30.
- Suhagia, B. N., Patel, H. M., Shah, S. A., Rathod, I. S., & Parmar, V. K. (2006). Preparation and characterization of etoricoxib-polyethylene glycol 4000 plus polyvinylpyrrolidone K30 solid dispersions. *ACTA PHARMACEUTICA-ZAGREB*, 56(3), 285.
- S.SrinivasNaidu, Dr.M.Senthilkumar, S.Valarmathi, Dr.V.Sreenivasulu, N.Sureshbabu, Kammili Sudheer, Kasam Naveenkumar, Formulation and in-vitro evaluation of Etoricoxib Oral Fast Disintegrating Tablets, International Journal of Advances in pharmaceutical Research, 2012; 3(9): 1134 – 1140.
- S. Muralidhar, G.Devala Rao, B.Manohar Reddy, T.V.Narayana, Enhancement of dissolution rate and anti-inflammatory potential of Etoricoxib using solid dispersion technique, International Journal of Drug Formulation & Research, 2011; 2(2): 281-297.
- S.R. Shahi, G.R. Agrawal, N.V. Shinde, S.A. Shaikh, S.S. Shaikh, V.G. Somani, P.B. Shamkuvarand M.A. Kale, Formulation and in vitro evaluation of oro-dispersible tablets of Etoricoxib with emphasis on comparative functionality evaluation of three classes of Super disintegrants, Rasayan J. Chem., 2008; 1(2): 292-300.
- Singh I, Kaur B, Kumar P, Arora S. Masking the unpleasant taste of etoricoxib by crosslinked acrylic polymer-based ionexchange resin complexation. Polimery W Medycynie. 2010; 40(3):19–26.
- Suhagia BN, Patel HM, Shah SA, et al. Preparation and characterization of etoricoxib-polyethylene glycol 4000 plus polyvinylpyrrolidone K30 solid dispersions. Acta Pharm 2006;56:285–98.
- V.Rama Mohan Gupta, K Srikanth, B.SreeGiri Prasad, G.Naveen Kumar Reddy, B.Sudheer, In vivo evaluation of directly compressible spherical crystals of Celecoxib, Scholars Research Library Der Pharmacia Lettre, 2010; 2(4): 307-314.