

PEMBENTUKAN SISTEM DISPERSI PADAT PERMUKAAN CELECOXIB DENGAN PEMBAWA COLLOIDAL SILICON DIOXIDE DALAM PENINGKATAN KELARUTAN OBAT

Ayu Riyani¹, Danang Novianto Wibowo^{2*}

¹ Program studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim
Jalan Raya Manyaran-Gungpati KM 15, Gunungpati, Semarang 50224.

² Bagian Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim
Jalan Raya Manyaran-Gungpati KM 15, Gunungpati, Semarang 50224.

*Email: danang.wibowo@unwahas.ac.id

Abstrak

Celecoxib memiliki kelarutan yang rendah di dalam air. Colloidal silicon dioxide digunakan sebagai pembawa yang dapat meningkatkan kelarutan obat. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peningkatan kelarutan celecoxib dalam dispersi padat permukaan dengan colloidal silicon dioxide. Dispersi padat permukaan (DPP) celecoxib dibuat dengan metode pelarutan menggunakan bahan pembawa colloidal silicon dioxide rasio 1:1, 1:2 dan 1:3. Uji kelarutan dilakukan dengan menggunakan shaking waterbath dengan suhu 30°C selama 8 jam. Data yang diperoleh berupa nilai kelarutan yang dianalisis secara deskriptif dan dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis dan dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney untuk melihat ada perbedaan. Hasil penelitian menunjukkan sistem dispersi padat permukaan dengan menggunakan pembawa colloidal silicon dioxide meningkatkan kelarutan celecoxib dibandingkan dengan celecoxib murni dan campuran fisik dengan kadar celecoxib murni sebesar 8,7906 µg/mL. Pada dispersi padat permukaan rasio 1:1, 1:2, 1:3 berturut-turut sebesar 12,6394; 14,0147; 14,7433 µg/mL. Berdasarkan hasil tersebut dispersi padat permukaan dengan rasio 1:3 menunjukkan kelarutan yang paling tinggi. Data yang dianalisis menggunakan statistika terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antara hasil kelarutan sistem dispersi padat permukaan, celecoxib murni, dan campuran fisik.

Kata kunci: Celecoxib, Colloidal Silicon Dioxide, Dispersi Padat Permukaan, Kelarutan.

PENDAHULUAN

Kelarutan suatu obat merupakan faktor penting dalam studi preformulasi. Kelarutan dapat didefinisikan sebagai banyaknya zat terlarut dalam satuan pelarut tertentu. Secara kuantitatif mengacu pada konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu. Kelarutan dapat disebut sebagai kolaborasi spontan antara dua zat untuk menciptakan dispersi homogen pada tingkat molekuler. Zat terlarut dapat disebut berada pada kesetimbangan dengan pelarut dalam larutan jenuh (Sinko, 2006). Kelarutan obat yang rendah dapat menjadi kendala saat obat dilakukan pengembangan formula menjadi suatu bentuk sediaan. Resiko terbesar adalah penyerapan yang bervariasi dalam saluran cerna atau gastrointestinal. Kelarutan yang rendah akan mempengaruhi penyerapan obat dan menyebabkan ketersediaan hayati obat dalam darah menjadi rendah (Parikh, 2005).

Kelarutan obat dapat ditingkatkan dengan berbagai metode seperti pengecilan ukuran partikel, nanosuspense, penambahan surfaktan, pembentukan garam, pengaturan pH, hydrotropy, disperse padat, kokristal, kompleks inklusi dan pembentukan amorf (Ainurofiq et al., 2021). Prosedur peningkatan kelarutan obat dalam air ini diharapkan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat sehingga meningkatkan efek terapi pada penggunaan oral (Bhalani et al., 2022).

Celecoxib merupakan obat dengan kelarutan yang rendah di dalam air. termasuk dalam *Bhiopharmaceutical Classification system* (BCS) II dan memiliki kelarutan dalam air yang sangat rendah dan permeabilitasnya tinggi. Oleh karena itu, bioavailabilitas oralnya sangat buruk (Lee et al., 2013). Berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi celecoxib, salah satunya adalah pembentukan sistem dispersi padat. Celecoxib dibuat dalam bentuk dispersi padat dengan HPMC dan cyclodextrin untuk meningkatkannya disolusinya (Cappello et al., 2007). Teknik dispersi padat telah terbukti dapat meningkatkan laju pelarutan celecoxib dengan pembawa HPMC yang dikombinasi dengan PEG dan PVP (Wibowo and Sukmawati, 2022). Dispersi padat celecoxib dengan kombinasi HPMC dan PEG 6000 dilaporkan dapat meningkatkan disolusi celecoxib (Kartalina and Wibowo, 2022) dan mampu meningkatkan kelarutan jenuh celecoxib

(Wibowo et al., 2021). Terdapat 3 tipe pada teknik dispersi padat yaitu *binary solid dispersion*, *ternary solid dispersion* dan *surface solid dispersion* atau yang dikenal dengan dispersi padat permukaan (DPP). Teknik dispersi padat yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi obat yang memiliki kelarutan yang rendah. Teknik DPP dilakukan tanpa melarutkan pembawa, tetapi hanya melarutkan obat yang kemudian dicampur dalam pembawa yang sesuai dan pelarut diuapkan sehingga obat akan terdispersi dipermukaan pembawa. Baerbagai macam pembawa dapat digunakan seperti mikrokristalin selulosa, koloidal silikon dioksida dan *sodium starch glicolate* (Khatry et al., 2013).

Teknik dispersi padat permukaan telah banyak digunakan dalam meningkatkan kelarutan obat. Olmesartan telah dilaporkan dapat meningkat kelarutannya dengan pembentukan dispersi padat permukaan menggunakan pembawa PVP K30 dan poloxamer 407 (Daihom et al., 2022). Dispersi padat permukaan juga digunakan untuk meningkatkan laju disolusi glimepiride dengan pembawa crospovidone, pregelatinised starch, croscarmellose sodium dan Avicel PH 101 (Kiran et al., 2009). Pembawa *colloidal silicon dioxide* mampu meningkatkan disolusi fenobirat dengan perbandingan 1:2 melalui pembentukan system dispersi padat permukaan (Hosmani et al., 2024). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatkan kelarutan jenuh celecoxib dalam pelarut air dengan pembentukan sistem dispersi padat permukaan menggunakan pembawa koloidan silikon dioksida.

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Celecoxib (salus), *colloidal silicon dioxide*, aquades bebas CO₂, etanol 96% (teknis), kalium dihidrogen fosfat.

Alat penelitian

Neraca analitik (Ohaus type Pioneer), alat-alat gelas (pyrex), mortar dan stemper, magnetik stirer (SCILOGEX type MS-H280-Pro), oven, moisture content analyzer, spektrofotometer Uv-Vis (Shimadzu UV-1800 240V), ayakan no 40, dan rotary evaporator (HEIDOLPH type Heizbad Hei-VAP), pipet ukur 5 mL (Pyrex), shaking waterbath.

Prosedur Penelitian

1. Pembentukan dispersi padat permukaan celecoxib

Pembuatan dispersi padat permukaan celecoxib dengan metode pelarutan menggunakan bahan pembawa *colloidal silicon dioxide* dengan rasio (1:1, 1:2, dan 1:3 b/b) dapat dilihat pada tabel I.

Tabel I. Formula dispersi padat permukaan dengan pembawa *colloidal silicon dioxide* (1:1, 1:2, dan 1:3)

No.	Bahan	Bobot bahan (g)		
		1:1	1:2	1:3
1.	Celecoxib	5	5	5
2.	<i>Colloidal silicon dioxide</i>	5	10	15

Celecoxib ditimbang sebanyak 5g dilarutkan dalam etanol 96% sebanyak 300 mL. Ditimbang *colloidal silicon dioxide* sebanyak 5g dengan rasio 1:1, *colloidal silicon dioxide* ditimbang sebanyak 10 g untuk rasio 1:2, dan *colloidal silicon dioxide* ditimbang 15 g untuk rasio 1:3. Masing-masing campuran tersebut dihomogenkan menggunakan *magnetic stirer* dilakukan selama 30 menit pada kecepatan 1000 rpm kemudian dilanjutkan ultrasonikasi getaran 40 Khz selama 30 menit. Campuran diuapkan dengan *rotary evaporator* pada suhu 50°C hingga diperoleh massa kental. Selanjutnya dilakukan pengeringan dalam oven dengan suhu 60°C hingga kering, lalu diayak dengan ayakan no. 60 dan disimpan dalam wadah tertutup .

2. Pembuatan campuran fisik dengan pembawa *colloidal silicon dioxide*

Pembuatan campuran fisik celecoxib dengan pembawa *colloidal silicon dioxide* dibuat dengan formula (1:1, 1:2, dan 1:3 b/b). Celecoxib 2g dengan *colloidal silicon dioxide* sebanyak 2g pada rasio (1:1), campurkan celecoxib 2g dengan *colloidal silicon dioxide* sebanyak 4g untuk rasio (1:2), campurkan celecoxib sebanyak 2g dengan *colloidal silicon dioxide* sebanyak 6g pada rasio (1:3)

(Wibowo et al., 2021). Masing-masing formula tersebut dicampurkan kedalam mortir dan diaduk hingga homogen kemudian diayak menggunakan ayakan no 40, disimpan dalam wadah tertutup.

3. Penetapan kadar air

Penetapan kadar air dilakukan 3 rasio dispersi padat permukaan dengan cara menimbang serbuk sebanyak 1g kemudian dimasukkan kedalam alat *moisture content analyzer* selama 10 menit, hasil % kadar air akan terlihat pada alat.

4. Penetapan kadar celecoxib

a. Pembuatan larutan stok

Ditimbang celecoxib sebanyak 100 mg kemudian dilarutkan menggunakan etanol 96% sebanyak 15ml dan aquadest sampai tanda batas (Kartalina and Wibowo, 2022).

b. Penetapan panjang gelombang maksimal

Diambil larutan stok celecoxib sebanyak 0,1 mL kemudian diencerkan dengan aquadest pada labu ukur sampai tanda batas 10 mL. Kemudian diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV dengan panjang gelombang 254 nm. Blanko yang digunakan yaitu aquadest panjang gelombang yang diperoleh menunjukkan serapan tertinggi dan stabil dari suatu larutan (Kartalina and Wibowo, 2022).

c. Penetapan kurva kalibrasi celecoxib

Dibuat larutan stok dari 100 mg celecoxib yang dilarutkan dalam etanol 96 % sebanyak 15ml dan aquadest. Deret kurva baku dibuat dari berbagai seri konsentrasi yaitu 6 ppm, 8 ppm, 10 ppm, 12 ppm, 14 ppm dan 16 ppm. Masing-masing seri konsentrasi diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimal celecoxib yang sudah diperoleh (Gandjar and Rohman, 2007).

d. Penetapan kadar dispersi padat permukaan dan campuran fisik

Sampel berupa celecoxib murni, dispersi padat permukaan dan campuran fisik celecoxib ditimbang seksama sejumlah bahan yang setara dengan 100 mg celecoxib. Masing-masing serbuk dilarutkan dalam sedikit etanol 96% kemudian ditambah aquadest hingga volume 100 mL pada labu takar. Larutan kemudian diaduk menggunakan magnetic stirer selama 30 menit, diultrasonikasi selama 30 menit dan disaring. Larutan sampel diambil sebanyak 0,1 mL kemudian diencerkan dengan aquadest hingga 10 mL pada labu takar dan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi. Sampel larutan dibaca menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 254 nm. Kadar celecoxib dalam sampel ditentukan berdasarkan kurva kalibrasi yang telah didapatkan (Kartalina and Wibowo, 2022).

5. Uji kelarutan

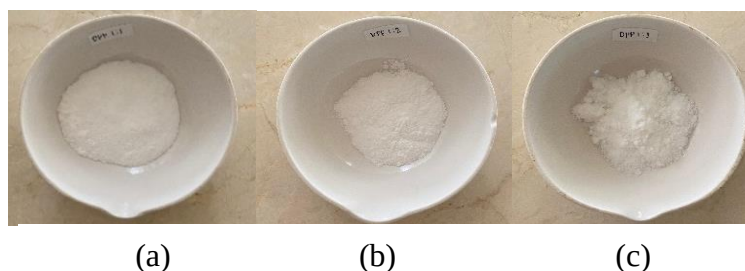
Uji kelarutan dilakukan dengan menimbang seksama 100 mg serbuk sampel berupa celecoxib murni, dispersi padat permukaan celecoxib dan campuran fisik. Sampel serbuk kemudian dimasukkan ke dalam 30 mL air dan dikocok menggunakan *shaking waterbath* dengan suhu 30 °C selama 8 jam. Cuplikan diambil sampel diambil sebanyak 3 mL pada jam ke 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, dan 8, kemudian dilakukan penetapan kadar. Kadar celecoxib dianalisis dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 254 nm. Hasil absorbansi dihitung menggunakan kurva baku celecoxib. (Wibowo et al., 2021).

Analisis Data

Data yang diperoleh hasil dispersi padat permukaan adalah hasil uji kelarutan. Hasil uji kelarutan berupa kadar celecoxib yang terlarut tiap jam cuplikan sampel. Kadar celecoxib diuji secara deskriptif dan kadar celecoxib terlarut jam ke 8 dianalisis secara statistik dengan uji normalitas Shapiro Wilk dan homogenitas Levene's test. Data terdistribusi normal dan varian data tidak homogen ($<0,05$) maka dilanjutkan dengan uji non parametrik menggunakan Kruskal-wallis dan Mann-Whitney untuk mengetahui pengaruh *colloidal silicon dioxide* terhadap dispersi padat permukaan celecoxib.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Dispersi padat permukaan celecoxib dengan pembawa *colloidal silicon dioxide* pada perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3 memiliki bentuk serbuk halus, tidak berbau dan berwarna putih (gambar 1). Hasil tersebut diperoleh karena komponen terbesar penyusunnya yaitu *colloidal silicon dioxide* yang memiliki bentuk serbuk, dan berwarna putih serta tidak berbau (Rowe et al., 2009). Rendemen yang didapatkan pada masing-masing rasio (1:1) 86,05%, (1:2) 85,65%, dan (1:3) 86,01%. Hasil rendemen tersebut dipengaruhi oleh kekentalan pada dispersi padat permukaan sebelum pelarut diuapkan dengan alat rotary evaporator, sehingga ketika akan diambil dari alat, beberapa serbuk menempel. Selain itu kehilangan komponen bahan juga terjadi saat proses pencampuran dan pemindahan larutan.



Gambar 1. Dispersi Padat Permukaan Celecoxib dengan Pembawa *Colloidal Silicon Dioxide*.

Penetapan kadar celecoxib menggunakan metode spektrofotometri. Sampel dibaca serapan cahaya pada panjang gelombang maksimal 254 nm. Penetapan panjang gelombang maksimal ini bertujuan untuk melihat parameter selektifitas pada metode penetapan kadar. Panjang gelombang maksimal 254 nm menunjukkan panjang gelombang dengan serapan paling tinggi (maksimal) dari celecoxib. Penetapan kadar celecoxib dilakukan dengan persamaan kurva baku $y = 0.05005x + 0.03604$ dengan nilai r yaitu 0,99974. Hasil nilai r mendekati 1 menunjukkan bahwa terdapat linieritas antara kadar dan serapan cahaya (absorbansi). Hal ini sesuai dengan hukum Lambert-Berr yang menyatakan bahwa konsentrasi larutan berbanding lurus (linier) terhadap serapan cahaya (absorbansi) (Gandjar and Rohman, 2007). Hasil dari penetapan kadar celecoxib pada dispersi padat permukaan dengan pembawa *colloidal silicon dioxide* pada perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3 masing-masing nilai recovery yang diperoleh adalah 99,22%, 99,24%, dan 99,46%. Kandungan celecoxib dalam dispersi padat permukaan menunjukkan nilai diatas 90%, berarti celecoxib mampu terdispersi secara homogen pada proses pembentukan dispersi (Kartalina and Wibowo, 2022).

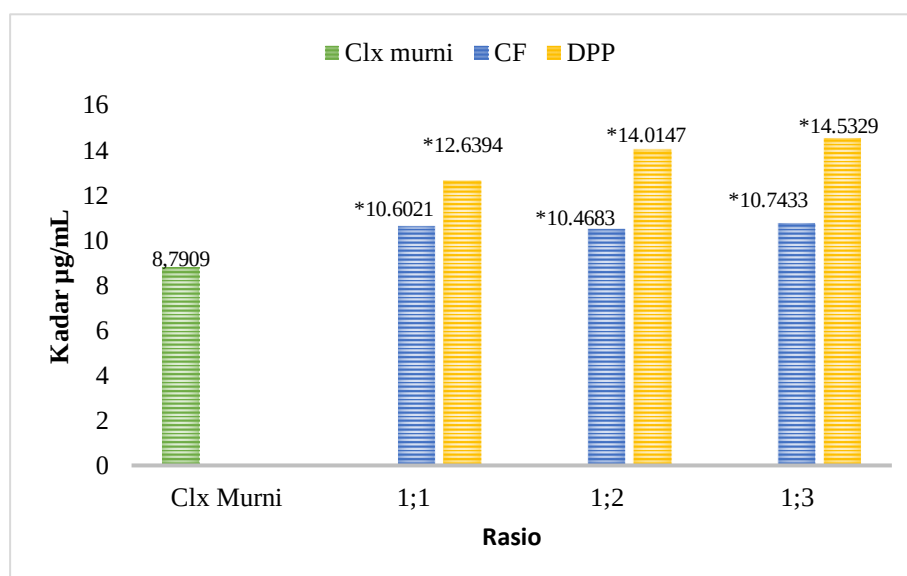
Hasil uji kelarutan menunjukkan adanya peningkatan kelarutan dari jam pertama hingga jam ke 8. Kelarutan celecoxib akan meningkat seiring waktu hingga pelarut sudah jenuh dengan celecoxib. Hasil uji kelarutan celecoxib dapat dilihat pada tabel II.

Tabel II. Kadar Celecoxib Terlarut

Sampel	Kadar celecoxib terlarut ($\mu\text{g/mL}$)							
	Jam ke 1	Jam ke 2	Jam ke 3	Jam ke 4	Jam ke 5	Jam ke 6	Jam ke 7	Jam ke 8
Celecoxib Murni	5,5651 $\pm$ 1,12	5,9914 $\pm$ 0,72	6,6274 $\pm$ 0,55	6,7912 $\pm$ 0,61	6,9877 $\pm$ 0,45	7,3241 $\pm$ 0,67	8,0826 $\pm$ 0,14	8,7906 $\pm$ 0,05
DPP (1:1)	8,1872 $\pm$ 2,80	8,8006 $\pm$ 2,39	9,6231 $\pm$ 1,76	10,4769 $\pm$ 2,25	11,0017 $\pm$ 1,80	11,7090 $\pm$ 2,10	12,1180 $\pm$ 2,07	12,6394 $\pm$ 1,71
DPP (1:2)	7,5352 $\pm$ 0,61	8,9888 $\pm$ 0,81	9,3680 $\pm$ 1,01	10,5822 $\pm$ 1,59	11,1849 $\pm$ 1,20	12,0627 $\pm$ 0,88	13,2002 $\pm$ 0,55	14,0147 $\pm$ 1,13
DPP (1:3)	8,8020 $\pm$ 0,35	9,4606 $\pm$ 0,58	9,9268 $\pm$ 0,55	10,7893 $\pm$ 0,86	11,4686 $\pm$ 1,07	12,3151 $\pm$ 1,34	13,5359 $\pm$ 2,29	14,5329 $\pm$ 3,26

CF (1:1)	6,9105 ± 1,58	7,5605 ± 1,22	8,3830 ± 0,99	9,0310 ± 0,66	9,4932 ± 0,86	10,0733 ± 0,90	10,2591 ± 0,82	10,6021 ± 0,73
CF (1:2)	7,7503 ± 0,16	8,1925 ± 0,12	8,6987 ± 0,14	9,1636 ± 0,15	9,4785 ± 0,10	9,8482 ± 0,12	10,3197 ± 0,15	10,4683 ± 0,21
CF (1:3)	8,1952 ± 0,12	8,6514 ± 0,03	8,8672 ± 0,04	9,3700 ± 0,14	9,7370 ± 0,09	10,1312 ± 0,07	10,5555 ± 0,15	10,7433 ± 0,08

Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa dispersi padat permukaan celecoxib memiliki kelarutan yang lebih tinggi dibandingkan dengan campuran fisik dan celecoxib murni. Perbandingan kadar celecoxib terlarut dalam dispersi padat permukaan dan campuran fisik pada semua perbandingan menunjukkan bahwa sistem dispersi padat permukaan dapat meningkatkan kelarutan celecoxib lebih tinggi dibanding campuran fisik. Kadar celecoxib terlarut dalam dispersi padat permukaan dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3 dijam ke 8 menunjukkan nilai berturut-turut 12,6394 µg/mL; 14,0147 µg/mL; 14,5329 µg/mL. Berdasarkan dari hasil tersebut dispersi padat permukaan celecoxib dengan pembawa *colloidal silicon dioxide* dengan perbandingan 1:3 menunjukkan hasil yang paling tinggi. Grafik kadar celecoxib terlarut dapat dilihat dalam gambar 1.



Gambar 1. Grafik kadar celecoxib terlarut

Keterangan

CLX : Celecoxib

DPP : Dispersi Padat Permukaan

CF : Campuran Fisik

*) : Terdapat Perbedaan Dengan Celecoxib Murni

Gambar 1 menunjukkan bahwa dispersi padat permukaan dan campuran fisik celecoxib dengan pembawa *colloidal silicon dioxide* memiliki kelarutan jenuh yang lebih tinggi dari pada celecoxib murni. Dispersi padat permukaan terbukti dapat meningkatkan kelarutan suatu obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Hasil uji statistik nilai kadar celecoxib murni, dispersi padat permukaan, dan campuran fisik diuji dengan Kruskal-Wallis diperoleh nilai signifikansi yaitu (0,000) <0,05 hal ini menunjukkan bahwa adanya penambahan pembawa *colloidal silicon dioxide* dalam dispersi padat permukaan memberikan pengaruh kelarutan celecoxib, kemudian dilanjut dengan uji beda Mann-Whitney. Dari hasil uji statistik masing-masing rasio celecoxib murni, dispersi padat permukaan, dan campuran fisik mampu meningkatkan kelarutan.

Kelarutan celecoxib yang rendah pada air sekitar 2µg/ml (Jansook et al., 2023) dapat ditingkatkan dengan teknik dispersi padat. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya pada sistem dispersi padat celecoxib dengan pembawa HPMC dan PEG 6000 (Wibowo et al., 2021). Pengembangan teknik dispersi padat menjadi dispersi padat permukaan menunjukkan hasil yang sama yaitu peningkatan kelarutan dari obat. Sistem dispersi padat permukaan terbukti dapat meningkatkan kelarutan suatu obat melalui mekanisme pengecilan ukuran partikel, perubahan kristalinitas bahan menjadi amorf, mengurangi agregasi, dan peningkatan pembasahan bahan (Craig, 2002). Pada proses pembuatan dispersi padat permukaan, celecoxib dilarutkan dalam etanol kemudian dicampur dengan pembawa *colloidal silicon dioxide*. Pelarut diuapkan hingga celecoxib terjadi rekristal dipermukaan *colloidal silicon dioxide*. Peristiwa ini mengakibatkan perubahan kristalinitas dari celecoxib dan menurunkan ukuran partikelnya. *Colloidal silicon dioxide* merupakan bahan yang mampu menyerap air dan bersifat hidrofil, kemampuan penyerapan air pada *colloidal silicon dioxide* mampu membantu celecoxib dalam peningkatan pembasahan (Khatry et al., 2013).

Pada penelitian masih terdapat beberapa keterbatasan seperti belum dilakukan pengujian lebih lanjut terkait stabilitas secara kimia. Perlu dilakukan pengaplikasian sistem dispersi padat dalam bentuk sediaan seperti kapsul dan pengujian farmakodinamik melalui aktifitas antiinflamasi.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sistem dispersi padat permukaan dengan menggunakan pembawa *colloidal silicon dioxide* dapat meningkatkan kelarutan celecoxib nilai kelarutan terbesar pada rasio 1:3 yaitu sebesar $14,5329 \pm 3,26$ µg/mL dibanding pada celecoxib murni $8,7906 \pm 0,05$.

DAFTAR PUSTAKA

- Ainurofiq, A. et al. (2021) 'A review on solubility enhancement methods for poorly water-soluble drugs', *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, 10(1), p. 137. Available at: https://doi.org/10.4103/jrptps.JRPTPS_134_19.
- Bhalani, D.V. et al. (2022) 'Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics', *Biomedicines*, 10(9), p. 2055. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>.
- Cappello, B. et al. (2007) 'Combined effect of hydroxypropyl methylcellulose and hydroxypropyl-β-cyclodextrin on physicochemical and dissolution properties of celecoxib', *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 59(3–4), pp. 237–244. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10847-007-9319-y>.
- Craig, D.Q.M. (2002) 'The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers', *International Journal of Pharmaceutics*, 231(2), pp. 131–144. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00891-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00891-2).
- Daihom, B.A. et al. (2022) 'Dissolution enhancement of olmesartan medoxomil through polymerbased surface solid dispersion and solidified surfactant techniques', *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35(6), pp. 1481–1493.
- Gandjar, I. and Rohman, A. (2007) *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Hosmani, A.H. et al. (2024) 'Development and Evaluation of Fenofibrate Surface Solid Dispersion for Improved Solubility and Dissolution Rate', *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 58(2), pp. 446–452. Available at: <https://doi.org/10.5530/ijper.58.2.50>.
- Jansook, P. et al. (2023) 'Celecoxib/Cyclodextrin Eye Drop Microsuspensions: Evaluation of In Vitro Cytotoxicity and Anti-VEGF Efficacy for Retinal Diseases', *Pharmaceutics*, 15(12), p. 2689. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122689>.
- Kartalina, E. and Wibowo, D.N. (2022) 'PENINGKATAN DISOLUSI CELECOXIB MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT DENGAN HPMC-PEG 6000', *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 18(2), p. 64. Available at: <https://doi.org/10.31942/jiffk.v18i2.5959>.
- Khatry, S., Sood, N. and Arora, S. (2013) 'Surface Solid Dispersion – A Review', *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 6(1), pp. 1915–1925. Available at: <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2013.6.1.1>.

- Kiran, T. *et al.* (2009) 'SURFACE SOLID DISPERSION OF GLIMEPIRIDE FOR ENHANCEMENT OF DISSOLUTION RATE', *International Journal of PharmTech Research*, 1, pp. 822–831.
- Lee, J.H. *et al.* (2013) 'Enhanced dissolution rate of celecoxib using PVP and/or HPMC-based solid dispersions prepared by spray drying method', *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 43(3), pp. 205–213. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40005-013-0067-2>.
- Patel, B., Parikh, R. and Swarnkar, D. (2012) 'Enhancement of dissolution of Telmisartan through use of solid dispersion technique surface solid dispersion', *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 4(5), p. 64. Available at: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.94142>.
- Rowe, R., Sheskey, P.J. and Quinn, M.E. (2009) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th edn. London: Pharmaceutical Press London, United Kingdom dan American Pharmaceutical Association.
- Sinko, P.J. (2006) *MARTIN - Farmasi Fisika dan Ilmu Farmasetika - Prinsip Kimia Fisika dan Biofarmasetika dalam Ilmu Farmasetika*. 5th edn. Jakarta: Penerbit Buku kedokteran EGC.
- Wibowo, D.N. and Sukmawati, A. (2022) 'Peningkatan Laju Pelarutan Celecoxib Menggunakan Dispersi Padat dengan Polimer HPMC yang Dikombinasi PVP dan PEG 6000', *JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*, 20(1), p. 81. Available at: <https://doi.org/10.35814/jifi.v20i1.887>.
- Wibowo, D.N., Ikhsan, M.N. and Kartalina, E. (2021) 'STUDI SISTEM DISPERSI PADAT CELECOXIB DENGAN POLIMER HPMC-PEG 6000 DALAM PENINGKATAN KELARUTAN OBAT', *Jurnal Ilmiah Cendekia Eksakta* [Preprint].