Majalah Farmasi Indonesia, 13(1), 50-54, 2002

PREFORMULASI SEDIAAN FUROSEMIDA MUDAH LARUT

A Preformulation of a Water Soluble Furosemide Dosage Form

Yandi Syukri [*], Tedjo Yuwono [**] dan Lukman Hakim [**]
[*] Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta
[**] Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Sistem dispersi padat furosemida yang sukar larut dalam air dan polivinilpirolidon disiapkan melalui metode pelarut dengan perbandingan 1 : 1; 1 : 3; 1 : 5; 1 : 7 dan 1 : 9 dalam upaya meningkatkan kelarutan dan disolusi furosemida. Peningkatan kelarutan furosemida dilakukan dengan metode kelarutan menggunakan *shaking waterbath*. Uji kelarutan memperlihatkan bahwa PVP dengan berbagai kadar dan pada suhu yang berbeda meningkatkan kelarutan furosemida secara bermakna ($P < 0,05$).

Uji disolusi sistem dispersi padat furosemida dilakukan menggunakan alat disolusi dengan kecepatan putar 50 rpm. Kadar furosemida terlarut ditentukan secara spektrofotometri UV. Uji ini memperlihatkan peningkatan jumlah furosemida yang terlarut secara bermakna ($P < 0,05$), tetapi terjadi penundaan waktu pelepasan awal.

Kata Kunci : dispersi padat, kelarutan, disolusi, furosemida.

ABSTRACT

Solid dispersion system of water-insoluble furosemide in polyvinylpirolidon (PVP) was prepared by a solvent method in various ratios of 1 : 1, 1 : 3, 1 : 5, 1 : 7 and 1 : 9 of the drug and PVP, respectively in order to improve furosemide solubility and dissolution. The improvement of furosemide solubility was studied by a solubility method in a shaking waterbath. The solubility test showed that various concentrations of PVP and temperature gave statistically significant increased of furosemida solubility ($P < 0,05$).

The dissolution study of furosemide solid dispersion system was done using a dissolution tester at the rotation rate of 50 rpm. Furosemide concentration released was determined spectrophotometrically using a UV spectrofometer. This test showed a significant increased of furosemida solubility ($P < 0,05$), but with a prolonged of releasing time.

Key Word : solid dispersion, solubility, dissolution, bioavailability.

PENDAHULUAN

Karakter disolusi obat menjadi langkah penentu dalam formulasi, pada umumnya obat yang kelarutannya dalam air kecil, merupakan suatu problem dalam industri farmasi (Ansel, 1989). Berbagai pendekatan telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi suatu obat. Salah satunya dengan teknologi dispersi padat. Dengan dispersi padat bahan obat yang sukar larut dalam air akan didispersikan kedalam suatu matrik yang mudah larut sehingga akan mengurangi ukuran partikel, atau diusahakan terjadinya kompleksasi dan terbentuknya polimorfi yang lebih mudah larut (Chiou dan Riegelman, 1971).

Syukri, *et al,. (2000)* melaporkan bahwa pembentukan dispersi padat furosemida – urea dengan nyata dapat meningkatkan laju disolusi furosemida. Pan *et al.*, (2000) juga meneliti bahwa pembentukan dispersi padat piroksikam dengan PVP dengan nyata dapat meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati proksikam.

Furosemida merupakan obat diuretik turunan sulfonamida yang praktis tidak larut dalam air sehingga obat tersebut hanya diabsorpsi 60 % akibatnya mempunyai ketersediaan hayati yang kurang baik (Kelly *et al.*, 1974). Untuk itu dilakukan usaha memodifikasi karakteristik pelarutan furosemida dengan

metode dispersi padat. Penetapan parameter termodinamika terjadinya kompleksasi akibat pembentukan dispersi padat dilakukan dengan uji kelarutan, sedangkan untuk melihat gambaran peningkatan ketersediaan hayatinya dilakukan uji disolusi secara in-vitro. Sebagai sediaan pembanding digunakan Lasix® yang diserbuk dan dimasukkan dalam kapsul.

METODOLOGI

Bahan

Bahan yang digunakan meliputi serbuk furosemida (*FIS – Fabbrica Italiana Sintetici)* dan PVP 49.000 (*Basf)* diperoleh dari PT. Indofarma, keduanya berkualitas farmasetik dan sebagai pembanding digunakan tablet Lasix® (PT. Hoechst Indonesia).

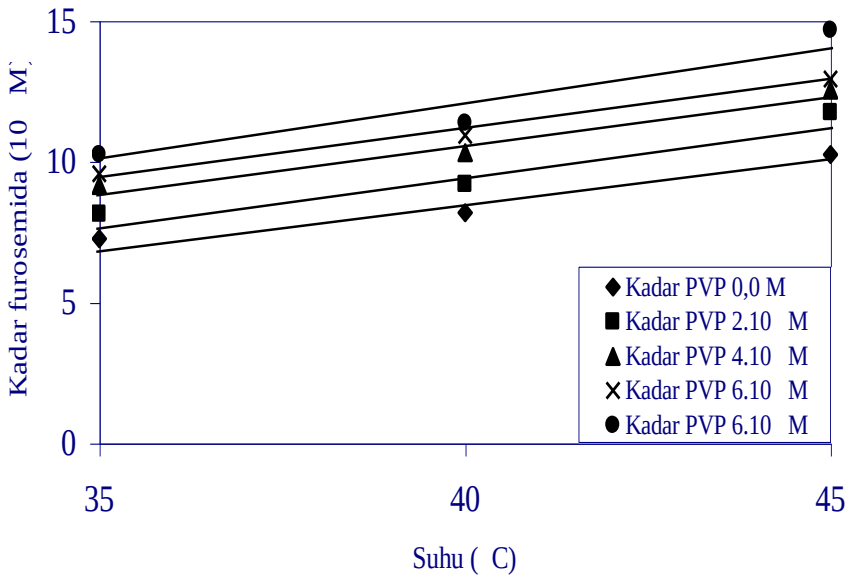
Cara Kerja

Uji kelarutan dilakukan menggunakan *shaking waterbath* dalam medium dapar fosfat pH 5,8 (μ = 0,2 M) yang mengandung PVP 0 % ; 1% ; 2% ; 3% dan 4% pada suhu percobaan (35, 40 dan 45 ^{o}C ± 0,5 ^{o}C). Cuplikan diambil setelah larutan menjadi jenuh pada selang waktu tertentu selama pengocokan, disaring dan diuji kadarnya, menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksi- mumnya.

Uji disolusi preformulasi furosemida dan sediaan pembanding dilakukan dalam medium disolusi dapar fosfat pH 5,8 yang suhunya diatur 37 ± 0,5^{0} C kemudian diputar dengan kecepatan 50 rpm. Kadar furosemida terlarut ditentukan kadarnya secara spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimumnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil kelarutan furosemida dalam berbagai kadar PVP menggunakan pelarut dapar fosfat pH 5,8 (μ = 0,2 M) pada suhu percobaan terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Grafik pengaruh suhu terhadap kelarutan furosemida

Pada masing-masing suhu yaitu 35, 40 dan 45 ^{o}C kelarutan meningkat dengan meningkatnya kadar PVP yang memberikan persamaan garis linear (Tabel I).

Tabel I. Persamaan garis linear peningkatan kelarutan furosemida pada berbagai kadar PVP pada masing-masing suhu.

Suhu (^{o}C)	Persamaan garis linear
35	$Y = 7{,}39 \cdot 10^{-4} + 0{,}371\ X$ (r = 0,9905)
40	$Y = 8{,}38 \cdot 10^{-4} + 0{,}405\ X$ (r = 0,9844)
45	$Y = 1{,}04 \cdot 10^{-3} + 0{,}501\ X$ (r = 0,9787)

Untuk analisis variansi terhadap peningkatan kelarutan pada masing-masing suhu dengan kadar PVP yang berbeda digunakan analisis statistika non parametrik *Kruskal - Wallis* pada $\alpha = 0{,}05$ menggunakan program perangkat lunak *Statistical Product and Service Solutions (SPSS)* dengan membandingkan data pada masing-masing suhu (Santoso, 2000). Uji ini memberikan hasil yang lebih kecil dari 0,05 ($P < 0{,}05$) dari masing-masing suhu, berarti variansi dari masing-masing suhu menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Dengan memberikan variasi kadar PVP 0,0 M, 2.10^{-4} M, 4.10^{-4} M, 6.10^{-4} M dan 8.10^{-4} M memberikan perbedaan yang bermakna dalam peningkatan kelarutan furosemida pada suhu yang sama.

Untuk analisis variansi terhadap peningkatan kelarutan pada masing-masing kadar PVP dengan suhu yang berbeda digunakan analisis statistika non parametrik *Kruskal-Wallis* pada $\alpha = 0{,}05$ sama seperti diatas (Santoso, 2000). Uji ini juga memberikan perbedaan yang bermakna ($P < 0{,}05$), berarti variansi dari masing-masing kadar menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pemberikan variasi suhu 35, 40 dan 45 ^{o}C ternyata menghasilkan perbedaan yang bermakna dalam peningkatan kelarutan furosemida pada kadar PVP yang sama.

Pembentukan kompleks pada suhu 35, 40 dan 45 ^{o}C menghasilkan suatu kurva garis lurus dari hubungan antara kelarutan furosemida dan PVP dalam berbagai kadar yang ditambahkan. Tipe pembentukan kompleks yang ditunjukkan dengan garis lurus ini disebut kompleks tipe A (tipe 1 : 1) (Yalkowsky, 1981).

Dari analisis pembentukan kompleks dengan metode kelarutan dapat ditentukan besarnya tetapan stabilitas kompleks (K) serta parameter termodinamika pada proses pembentukannya, meliputi beda energi bebas (ΔF), beda entalpi (ΔH) dan beda entropi (ΔS) yang masing-masing harganya, (Tabel II).

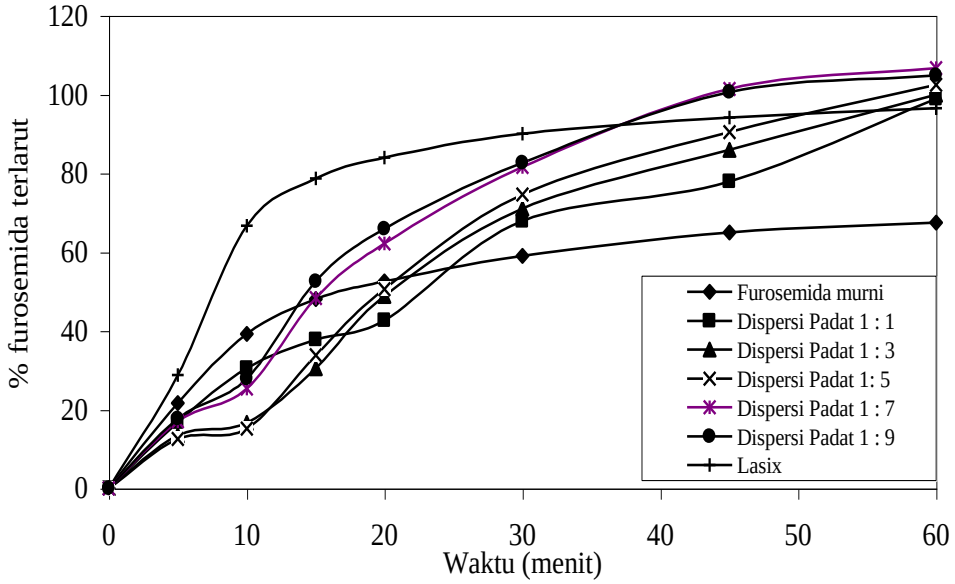
Tabel II. Harga tetapan stabilitas kompleks dan parameter-parameter termodinamika pada berbagai suhu percobaan

Suhu (^{o} K)	Tetapan Stabilitas Kompleks / K (M^{-1})	Parameter Termodinamika		
		ΔH (kal mol^{-1})	ΔF (kal mol^{-1})	ΔS (kal mol^{-1} der^{-1})
308	797	3661	-4089	25
313	813	3661	-4168	25
318	961	3661	-4340	25

Pada penetapan parameter termodinamika ΔF dari masing-masing suhu percobaan diperoleh harga negatif dan ΔS mempunyai harga positif. Ini berarti bahwa interaksi antara furosemida dan PVP terjadi secara spontan dengan meningkatnya derajat ketidakteraturan, sehingga interaksi antara furosemida dan PVP mempunyai probabilitas yang besar.

Harga ΔH yang positif dari percobaan ini menunjukkan bahwa proses interaksi yang terjadi antara furosemida dan PVP memerlukan panas (endotermik). Hal ini dapat ditunjukkan dari hasil percobaan ini bahwa kenaikan suhu akan meningkatkan kelarutan karena proses pelarutan memerlukan panas (Gambar 1).

Profil disolusi furosemida dari masing-masing formula meliputi furosemida murni, dispersi padat furosemida dan PVP 1 : 1; 1 : 3; 1 : 5; 1 : 7 dan 1 : 9 serta Lasix® dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Profil disolusi furosemida dari masing-masing formula

Jumlah furosemida yang terlarut sampai menit 60 dari dispersi padat lebih tinggi dibandingkan kontrol dan formula pembanding (Gambar 2). Pada dispersi padat furosemida – PVP 1 : 1, 1 : 3 dan 1 : 5 kenaikannya mendekati linear, hal ini kemungkinan disebababkan karena terbentuknya gel sebagai penghalang difusi pada saat berkontak dengan larutan sehingga dibutuhkan waktu yang relatif lama untuk menembusnya. Demikian pula pada dispersi padat furosemida – PVP 1 : 7 dan 1 : 9 tapi gel yang terbentuk lapisannya relatif tidak setebal pada dispersi padat furosemida – PVP 1 : 1, 1 : 3 dan 1 : 5 sehingga waktu yang dibutuhkan untuk menembus lapisan difusi relatif lebih rendah.

Parameter yang digunakan untuk menganalisis data uji disolusi adalah waktu yang dibutuhkan untuk furosemida melarut 30% (T_{30}), 50% (T_{50}) dan 90% (T_{90}) (Tabel III).

Tabel III. Penetapan parameter uji disolusi (n = 5) pada masing-masing formula.

Formula	Parameter		
	T_{30} (menit)	T_{50}(menit)	T_{90}(menit)
Furosemida	7,70 ± 1,81	16,50 ± 2,50	-
Lasix®	5,35 ± 1,02	8,10 ± 1,16	31,10 ± 5,75
Dispersi Padat 1 : 1	10,08 ± 1,79	24,97 ± 2,08	54,31 ± 2,06
Dispersi Padat 1 : 3	15,15 ± 2,12	19,79 ± 1,55	50,08 ± 1,90
Dispersi Padat 1 : 5	17,20 ± 3,12	26,90 ± 3,60	49,30 ± 3,71
Dispersi Padat 1 : 7	11,80 ± 0,81	17,40 ± 2,08	35,10 ± 3,41
Dispersi Padat 1 : 9	10,50 ± 2,23	12,55 ± 1,78	34,35 ± 2,21

Lasix® memberikan nilai yang paling baik dengan nilai T yang paling kecil (Tabel III). Sedangkan formula dispersi padat cenderung memperpanjang nilai T, terutama pada T_{30} dan T_{50}. Perpanjangan waktu disolusi ini disebabkan oleh terbentuknya gel pada formula dispersi padat sebagai penghalang dalam difusi.

Analisis statistika variansi peningkatan laju disolusi pada masing-masing formula memberikan perbedaan yang bermakna terhadap masing-masing nilai parameter disolusi ($P < 0,05$). Jadi dengan perubahan formula dari furosemida dalam bentuk dispersi padat akan dapat meningkatkan laju disolusi furosemida secara bermakna.

Pada T_{90} dari formula furosemida tidak diperoleh data karena selama pengujian tidak diperoleh furosemida terdisolusi sampai 90 %. Dari analisis variansi yang dilakukan pada formula Lasix®, dispersi padat 1 : 1; 1 : 3; 1 : 5; 1 : 7 dan 1 : 9 dengan cara sama dengan diatas diperoleh bahwa ketiga formula ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P > 0,05$).

KESIMPULAN

PVP dengan kadar $2,0. 10^{-4}$, $4,0. 10^{-4}$, $6,0. 10^{-4}$ dan $8,0. 10^{-4}$ M mampu meningkatkan kelarutan furosemida secara bermakna ($P<0,05$). Pada suhu 35 ^{o}C PVP menyebabkan kenaikan kelarutan furosemida berturut-turut sebesar 12,14 ; 26,07 ; 32,00 dan 41,10 %. Pada suhu 40 ^{o}C memberikan kenaikan sebesar 12,09 ; 25,76 ; 33,46 dan 38,83 %. Pada suhu 45 ^{o}C kenaikannya sebesar 14,30 ; 21,79 ; 25,88 dan 42,61 %.

Pembentukan dispersi padat furosemida – PVP dapat meningkatkan disolusi furosemida secara bermakna ($P < 0,05$). Pada menit ke-60 dispersi padat furosemida – PVP 1 : 1, 1 : 3, 1 : 5, 1 : 7 dan 1 : 9 meningkatkan disolusi berturut-turut 46,44, 47,94, 51,72, 58,06 dan 55,32 % terhadap furosemida murni. Terbentuknya gel akibat dispersi padat menghalangi difusi sehingga cenderung memperpanjang waktu pelepasan awal furosemida.

DAFTAR PUSTAKA

Ansel, H.C., 1989, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, diterjemahkan oleh Ibrahim, F., edisi IV, UI Press, Jakarta pp. 124 – 134

Chiou, W.L., and Riegelman, S., 1971, Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, *J. Pharm. Sci*., *60* (9), 1281-1301

Kelly, M.R., Cutler, R.E., Forrey, A.W., and Kimpel, B.M., 1974, Pharmacokinetics of Orally Administered Furosemide, *Clin. Pharmacol. Ther*., *15*, 178-186

Pan, R. N., Chen, J. H., Chen, R. R. L., 2000, Enhancement of Dissolution and Bioavailability of Piroxicam in Solid Dispersion System, *Drug-Dev. Ind. Pharm*, *26*(9), 989 - 994

Santoso, S., 2000, *SPSS, Mengolah Data Statistika Secara Profesional*, Gramedia, Jakarta, 371 – 380

Syukri, Y., Ben, E.S., Salman, 2000, Studi Sistem Dispersi Padat Furosemida – Urea, *Eksakta*, Univ. Islam Indonesia, Yogyakarta

Yalkowsky, S. H., 1981, *Techniques of Solubilization of Drugs*, Marcel Dekker, New York, 135 – 143.