

KETERSEDIAAN HAYATI RELATIF FUROSEMIDA DALAM BENTUK DISPERSI PADAT

A COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF FUROSEMIDE IN SOLID DISPERSIONS FORMS

Yandi Syukri^{*)}, Lukman Hakim^{**)} dan Tedjo Yuwono^{**)}

^{*)} Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

^{**)} Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Furosemida merupakan obat diuretik dengan kelarutan yang sangat kecil dalam air, dimana kelarutannya bisa ditingkatkan melalui pembentukan dispersi padat dengan polivinilpirolidon (PVP). Sistem dispersi padat disiapkan dengan metode pelarut dengan perbandingan 1 : 5 dan 1 : 7 antara obat dan PVP dalam upaya meningkatkan ketersediaan hayati furosemida.

Ketersediaan hayati dispersi padat furosemida – PVP dibandingkan terhadap furosemida tunggal (kontrol) dan Lasix[®] (pembanding). Percobaan dilakukan dalam suatu rancangan *cross over* dengan dosis tunggal peroral yang diberikan pada kelinci jantan putih (n = 6). Kadar furosemida dalam darah ditentukan secara spektrofotometri dengan metode ekstraksi.

Parameter yang digunakan untuk membandingkan masing-masing formula adalah luas daerah dibawah kurva $AUC_{0-\infty}$, kadar puncak obat dalam darah C_{max} dan waktu untuk mencapai kadar puncak obat dalam darah T_{maks} .

Ketersediaan hayati dispersi padat ternyata lebih tinggi dibandingkan furosemida murni ($P < 0,05$). Sebaliknya, tidak memberikan perbedaan yang bermakna dibandingkan Lasix[®] ($P > 0,05$). Dispersi padat furosemida – PVP 1 : 7 merupakan formula terbaik karena menghasilkan dengan ketersediaan hayati furosemida yang paling tinggi dan bioekivalen dengan formula Lasix[®].

Kata Kunci : Dispersi padat, kelarutan, disolusi, ketersediaan hayati, furosemida.

ABSTRACT

Furosemide is a poorly soluble diuretic drug, the solubility of which can be enhanced by solid dispersion with polyvinylpyrrolidone (PVP). The solid dispersion system was prepared by a solvent method in various ratios of 1 : 5 and 1 : 7 of the drug and PVP, respectively, in order to improve furosemide bioavailability.

The bioavailability of furosemide - PVP solid dispersion was compared with pure furosemide (control) and Lasix[®] (reference). The study was done in a cross over design with a single-dose peroral that administered to the white male rabbits (n = 6). Furosemide blood levels were determined spectrophotometrically by an extraction method.

The area under the blood concentration-time curve $AUC_{0-\infty}$, peak blood concentration C_{max} and time to reach peak blood concentration T_{max} were used to compare their bioavailabilities.

The solid dispersion systems produced a higher extent of bioavailability than pure furosemide ($P < 0,05$). On the contrary, no statistically significant difference about the extent of bioavailability between solid dispersion and Lasix[®] ($P > 0,05$). Finally, furosemide – PVP solid dispersion (1 : 7) was the best formulation with the highest extent of bioavailability and bioequivalence with the Lasix[®] formula.

Key Word : Solid dispersion, solubility, dissolution, bioavailability, furosemide.

PENDAHULUAN

Obat-obat yang proses disolusinya menjadi langkah penentu, umumnya terjadi pada obat-obat yang kelarutannya kecil dalam air, merupakan masalah dalam industri farmasi (Shargel dan Yu, 1993). Berbagai pendekatan masalah telah dilakukan oleh peneliti untuk meningkatkan kelarutan, kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati suatu obat. Salah satu diantaranya adalah dengan teknologi dispersi padat yang pernah dilaporkan memberikan hasil yang baik. Dengan dispersi padat bahan obat yang sukar larut dalam air akan didispersikan kedalam suatu matrik yang mudah larut sehingga akan mengurangi ukuran partikel dan memungkinkan terjadinya kompleksasi dan terbentuknya polimorfi yang lebih mudah larut. Peristiwa ini akan dapat meningkatkan kelarutan, mempercepat proses disolusi dan meningkatkan ketersediaan hayati suatu obat (Chiou dan Riegelman, 1971).

Furosemida merupakan diuretik turunan sulfonamida yang praktis tidak larut dalam air dan pernah dilaporkan mempunyai ketersediaan hayati yang kurang baik sedangkan polivinilpirolidon (PVP) merupakan pembawa stabil yang larut dalam air dan telah banyak digunakan sebagai pembawa dalam dispersi padat (Akbuga *et al.*, 1988).

Untuk itu dilakukan usaha untuk memodifikasi karakteristik pelarutan furosemida dengan metode dispersi padat. Profil ketersediaan hayati furosemida dilakukan pada kelinci jantan. Parameter yang diamati adalah t_{max} , C_{maks} , dan AUC. Sebagai sediaan pembanding digunakan Lasix[®].

METODOLOGI

Bahan : Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi : serbuk furosemida (*FIS – Fabbrica Italiana Sintetici*) dan PVP 49.000 (*BASF*) diperoleh dari PT. Indofarma, tablet Lasix[®] (PT. Hoechst Indonesia), Metanol (Merck), dapar kalium fosfat, asam klorida (Merck), etilasetat (Merck) dan akuadestilata (Fak. Farmasi UGM). Subjek uji : kelinci jantan domestik umur 3 bulan berat 1,6 – 1,8 kg.

Cara kerja : Dispersi padat dibuat dengan metode pelarut, dimana furosemida dan PVP dengan perbandingan 1 : 5 dan 1 : 7 dilarutkan secara bersama dalam metanol kemudian pelarut diuapkan. Dispersi padat yang terbentuk digerus sampai tingkat kehalusan yang relatif sama (*mesh* 40/50). Kemudian disetarakan kandungan furosemidanya (40 mg) dan dimasukkan ke dalam cangkang kapsul.

Uji ketersediaan hayati furosemida pada kelinci jantan ($n = 6$) diteliti dengan menggunakan rancangan *Latin Square Cross Over* dengan 4 macam perlakuan, yaitu furosemida tunggal (kontrol), tablet Lasix[®] (formula pembanding) serta dispersi padat furosemida – PVP 1 : 5 dan 1 : 7 (formula uji).

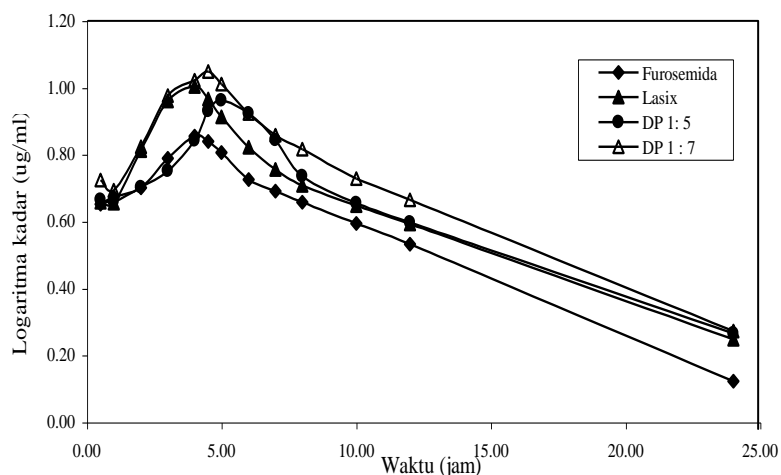
Kadar furosemida dalam darah ditetapkan menurut cara Kelly (1974) yang dimodifikasi Hakim (1996) sebagai berikut : darah utuh (250 μ l) + HCl 0,1 N 50 μ l kemudian cairan disari dengan etilasetat (3,0 ml) dengan vortex selama 2 menit. Lapisan fase organik (2,0 ml) dituang ketabung lain, ditambah larutan dapar kalium fosfat 0,1 M pH 8 (2,5 ml), di-vortex selama 2 menit dan di-sentrifuge (2500 rpm, 10 menit). Lapisan etilasetat dibuang dan sisa larutan diasamkan dengan HCl 0,5 N (1,0 ml). Kemudian dicari panjang gelombang eksitasi dan emisi maksimum dengan menggunakan spektrofotometer (Hitachi F-4000).

Parameter ketersediaan hayati meliputi $C_{p_{maks}}$, t_{maks} diperoleh langsung dari kurva hubungan antara konsentrasi obat dan waktu sedangkan AUC diperoleh dengan metoda trapezoidal.

Ketersediaan hayati relatif dari masing-masing formula uji (dispersi padat furosemida – PVP 1 : 5 dan 1 : 7) serta formula pembanding ditentukan dengan menjadikan furosemida (kontrol) sebagai standar pembanding.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penetapan parameter ketersediaan hayati terlebih dahulu ditetapkan kadar furosemida dalam darah kelinci yang didapatkan pada masing-masing formula pada sederet waktu tertentu dan pola kuvanya, sebagaimana tersaji pada gambar 1.



Gambar 1. Kurva log kadar purata furosemida lawan waktu pada masing-masing formula ; furosemida sebagai kontrol, Lasix[®] sebagai pembandingan, dispersi padat (DP) furosemida – PVP 1 : 5 dan 1 : 7 sebagai formula uji (dosis furosemida disetarakan 40 mg/kelinci) lawan waktu setelah diberikan dalam bentuk kapsul pada kelinci (n = 6) secara oral.

Dari gambar 1 dapat dilihat bahwa harga konsentrasi furosemida maksimum dalam darah ($C_{p_{maks}}$) dari Lasix[®] adalah $10,40 \pm 0,87 \mu\text{g/ml}$, dispersi padat (PVP 1: 5) dan (PVP 1 : 7) yang merupakan formula uji masing-masingnya adalah $9,64 \pm 0,70 \mu\text{g/ml}$ dan $11,94 \pm 0,68 \mu\text{g/ml}$, sedangkan furosemida tunggal (kontrol) adalah $7,43 \pm 0,46 \mu\text{g/ml}$. Analisis statistika menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ($P < 0,05$) antara furosemida tunggal (kontrol) dan formula uji. Jadi formula uji mampu meningkatkan absorpsi furosemida yang dapat dilihat pada peningkatan harga $C_{p_{maks}}$.

Harga waktu pencapaian konsentrasi furosemida maksimum dalam darah (t_{maks}) menunjukkan bahwa furosemida (kontrol) diabsorpsi lebih cepat ($4,17 \pm 0,11$ jam) yang berbeda secara bermakna ($P < 0,05$) dibandingkan dengan furosemida dalam dispersi padat (PVP 1 : 5) yaitu $5,08 \pm 0,20$ jam yang berarti dispersi padat tersebut memperlambat kecepatan absorpsi furosemida. Di lain pihak furosemida di dalam Lasix[®] t_{maks} nya adalah $4,25 \pm 0,17$ jam dan dispersi padat (PVP 1 : 7) adalah $4,42 \pm 0,15$ jam, yang menunjukkan kecepatan absorpsinya tidak bermakna ($P > 0,05$) terhadap furosemida (kontrol).

Luas daerah dibawah kurva dari jam ke-0 sampai 5 (AUC_{0-5}) merupakan daerah yang menggambarkan kecepatan dan jumlah selama proses absorpsi obat.. Dari data diperoleh AUC_{0-5} Lasix[®] adalah $41,52 \pm 4,25 \mu\text{g.jam/ml}$ dan dispersi padat 1 : 7 adalah $45,45 \pm 1,25 \mu\text{g.jam/ml}$. Hasil ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P < 0,05$) terhadap furosemida. Ini berarti bahwa furosemida di dalam Lasix[®] dan dispersi padat tersebut terabsorpsi lebih baik daripada furosemida tunggal. Dilain pihak, AUC_{0-5} furosemida dalam bentuk dispersi padat furosemida – PVP 1 : 5 adalah $35,79 \pm 1,30 \mu\text{g.jam/ml}$. Hasil ini menunjukkan bahwa absorpsinya lebih kecil dibandingkan furosemida tunggal ($P > 0,05$).

Data diatas memperlihatkan bahwa terjadi peningkatan jumlah obat utuh dan konsentrasi obat maksimum dalam darah, tetapi terjadi perlambatan laju pencapaian konsentrasi obat maksimum dalam darah pada formula pembandingan dan formula uji. Ini berarti bahwa faktor farmasetis, dalam hal ini rancangan bentuk sediaan, memberikan pengaruh yang besar dalam peningkatan ketersediaan hayati obat. Pembentukan dispersi padat pada formula uji terlihat dengan nyata dapat meningkatkan jumlah dan konsentrasi obat maksimum dalam darah dibandingkan furosemida tunggal. Jadi dengan dispersi padat, furosemida didispersikan ke dalam PVP yang merupakan pembawa yang larut air dalam bentuk molekular sehingga terjadi pengurangan ukuran partikel (Chiou dan Riegelman, 1971).

Analisis statistika menunjukkan bahwa harga konsentrasi furosemida maksimum dalam darah ($C_{p_{maks}}$) yang berasal dari sediaan dispersi padat (PVP 1: 5) dan (PVP 1 : 7) masing-masing tidak berbeda

bermakna ($P > 0,05$) terhadap $C_{p_{maks}}$ furosemida dari Lasix[®] (pembanding); berarti formula uji tidak mempengaruhi kecepatan absorpsi furosemida dibandingkan dengan Lasix[®] ($P > 0,05$).

Dari harga waktu pencapaian konsentrasi furosemida maksimum dalam darah (t_{maks}) menunjukkan bahwa furosemida di dalam Lasix[®] (pembanding) terabsorpsi lebih cepat dibandingkan absorpsi furosemida dari dispersi padat PVP 1 : 5 ($P < 0,05$). Dispersi padat furosemida – PVP 1 : 7 relatif tidak mempengaruhi kecepatan absorpsi furosemida ($P > 0,05$) seperti halnya pada Lasix[®] (pembanding), seperti terlihat pada tetapan harga t_{maks} obat tersebut.

Luas daerah dibawah kurva 0 sampai 5 jam (AUC_{0-5}) dari dispersi padat furosemida – PVP 1 : 7 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan Lasix[®] ($P < 0,05$) sedangkan pada dispersi padat furosemida – PVP 1 : 5 menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P > 0,05$).

Hasil diatas menunjukkan bahwa formula uji terutama dispersi padat furosemida – PVP 1 : 7 menunjukkan bioekivalensi dengan formula pembanding (Lasix[®]) dan dianggap layak untuk dikembangkan selanjutnya.

Pada penentuan ketersediaan hayati relatif menunjukkan bahwa furosemida di dalam dispersi padat (PVP 1 : 7) memberikan harga tertinggi ($125,07 \pm 4,09$ %). Sedangkan Lasix[®] adalah $114,25 \pm 3,42$ % dan dispersi padat (PVP 1 : 5) adalah $98,49 \pm 3,12$ %. Uji statistika *Two Sample-T Test* menggunakan *MINITAB* antara formula uji (dispersi padat furosemida – PVP 1 : 7) dengan formula pembanding (Lasix[®]) pada $\alpha = 0,05$ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna ($P > 0,05$). Data ini dikuatkan oleh analisis variansi secara non parametrik *Kruskal – Wallis* menggunakan *SPSS* pada $\alpha = 0,05$ yang menunjukkan bahwa tidak terjadi perbedaan variansi dari masing-masing formula ($P > 0,05$).

Hasil diatas memperkuat data bahwa formula uji dispersi padat furosemida – PVP ini dapat dikembangkan selanjutnya, karena ketersediaan hayati furosemida tidak berbeda bermakna terhadap formula pembanding (Lasix[®]) bahkan cenderung lebih baik.

Kesimpulan

Pembentukan dispersi padat furosemida-PVP dapat meningkatkan ketersediaan hayati furosemida secara bermakna ($P < 0,05$), yaitu $C_{p_{maks}}$ furosemida dari dispersi padat PVP 1 : 5 dan 1 : 7 meningkat berturut-turut 29,74 dan 60,70 % dibandingkan furosemida tunggal. AUC_{0-5} furosemida dari dispersi padat 1 : 7 meningkat 25,08 % sedangkan pada 1 : 5 menurun 1,51 % dibandingkan furosemida tunggal. Sama halnya dengan disolusi, waktu pelepasan awal furosemida relatif lama yang dapat dilihat pada peningkatan harga t_{maks} dibandingkan dengan t_{maks} furosemida tunggal.

Dispersi padat furosemida – PVP 1 : 7 meningkatkan ketersediaan hayati relatif (AUC_{0-5}) secara bermakna dibandingkan furosemida murni ($P < 0,05$) dengan nilainya 125,07 %. Jadi dispersi padat furosemida – PVP 1 : 7 bioekivalen dengan Lasix[®].

Saran

Diharapkan pada peneliti selanjutnya untuk memformulasi serbuk dispersi padat ini dalam bentuk sediaan tablet dan melakukan studi bioekivalensinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Akbuga, J., Gursoy, A., and Kendi, E., 1988, The Preparation and Stability of Fast Release Furosemide – PVP Solid Dispersion, *Drug-Dev. Ind. Pharm.*, 14 (10), 1439-1464
- Chiou, W.L., and Riegelman, S., 1971, Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, *J. Pharm. Sci.*, 60 (9), 1281-1301
- Hakim, L., 1996, *Eksresi Urin Furosemida pada Kelinci setelah Pra-Perlakuan dengan Bunga Kubis*, Laporan Penelitian Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, halaman 8 – 10.

Majalah Farmasi Indonesia 12(1),28-32, 2001

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

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

Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1993, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Appleton-Century-Crofts, Norwalk, halaman 193 – 211.

Syukri, Y., dkk.