

Karakterisasi dan studi disolusi dispersi padat furosemida menggunakan polietilen glikol (PEG), talk dan PEG-talk sebagai pembawa dispersi

Characterization and dissolution studies of Furosemide solid dispersions using polyethylene glycol (PEG), talc and PEG-talc as dispersion carriers

Yandi Syukri, Diny Rizayulianty dan Yuni Darty

Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

Abstrak

Dispersi padat furosemid disiapkan dengan metode kombinasi peleburan dan pelarut menggunakan polietilen glikol (PEG) 6000, talk dan PEG - talk sebagai pembawa dispersi dalam upaya peningkatan disolusi furosemida. Serbuk yang dihasilkan diuji sifat fisis dan peningkatan disolusinya. Hanya perbandingan dispersi padat furosemida dengan kombinasi PEG - talk 1 : 3 yang memiliki sifat fisis serbuk yang baik. Pada uji variasi kadar furosemida terhadap peningkatan disolusi diperoleh bahwa laju disolusi furosemida meningkat dengan berkurangnya konsentrasi furosemida terhadap pembawa. Sedangkan pada uji pengaruh rasio PEG - talk terhadap disolusi furosemida diperoleh bahwa semakin tinggi rasio perbedaan PEG dan talk akan memberikan peningkatan laju disolusi secara signifikan.

Kata Kunci : furosemida, dispersi padat, disolusi

Abstract

Solid dispersions of furosemide were prepared by melting and solvent methods using polyethylene glycol (PEG) 6000, talc and PEG - talc as dispersion carrier in order to improve furosemide dissolution. The increase of dissolution and physical properties of its powder was evaluated. Only furosemide solid dispersions with combination of PEG - talc 1 : 3 showed a good physical properties. The assay of the effect of PEG - talc ratio on furosemide dissolution showed that the increase of ratio of PEG - talc increased significantly dissolution rate.

Key Word : furosemide, solid dispersion, dissolution

Pendahuluan

Telah diketahui bahwa faktor formulasi berpengaruh sangat bermakna pada ketersediaan hayati dari suatu bentuk sediaan. Teknik formulasi yang meningkatkan kelarutan berpengaruh sangat bermakna pada masa kerja obat, laju dan keberadaan obat ditempat absorpsi. Obat-obat yang proses disolusinya menjadi langkah penentu pada proses absorpsi, umumnya terjadi pada obat-obat yang

kelarutannya kecil dalam air, dalam hal ini merupakan suatu problem dalam industri farmasi (Waller, *et al.*, 1982)

Furosemida merupakan diuretik yang kuat dan seringkali diberikan secara oral. Karena kecilnya kelarutan furosemida dalam air menyebabkan ketersediaan hayati furosemida pada pemberian secara oral juga ditemukan sangat kecil, karena kecepatan disolusinya merupakan langkah penentu proses absorpsi

obat (Ozdemir dan Ordu, 1998). Dari penelitian yang dilakukan oleh Kelly, *et al.*, (1974) diperoleh bahwa hanya 60 % dari furosemida yang dapat diabsorpsi.

Chiou dan Riegelman (1971) melaporkan bahwa pembentukan dispersi padat antara bahan obat yang sukar larut dalam air dengan pembawa yang mudah larut dalam air dapat meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati obat secara bermakna. Polietilen glikol (PEG) merupakan bahan pembawa stabil yang dapat menghambat pertumbuhan kristal dan fase transformasi serta dapat meningkatkan laju disolusi obat (Save dan Venkitachalam, 1992). Namun, sangat sedikit produk komersial yang menggunakan teknik dispersi padat dengan PEG sebagai bahan pembawa, padahal harganya relatif murah. Hal ini disebabkan oleh hasil dispersinya yang lengket (*tacky*) sehingga sulit untuk diformulasi menjadi tablet.

Untuk itu dilakukan usaha dengan memodifikasi karakteristik laju disolusi furosemida melalui pembentukan dispersi padat dengan PEG, talk serta kombinasi PEG – talk. Talk berfungsi sebagai pengering dan diharapkan dapat memperbaiki sifat lengket (*tacky*) dari PEG. Talk secara luas telah digunakan sebagai bahan tambahan dan telah dibuktikan bahwa kombinasinya dengan PEG memberikan hasil yang baik (Lo dan Law, 1996).

Penelitian ini bertujuan untuk melihat karakter sifat fisik serbuk hasil dispersi padat furosemida dengan PEG, talk dan kombinasi PEG – talk serta peningkatan laju disolusinya.

Metode Penelitian

Bahan

Bahan yang digunakan meliputi serbuk furosemida, PEG 6000 dan talk (derajat farmasetik) serta reagen lain digunakan sebagai pelarut dan pereaksi.

Jalan penelitian

Dispersi padat furosemida dengan PEG, talk dan kombinasi PEG-talk disiapkan dengan metode kombinasi peleburan dan pelarut dengan perbandingan berat (tabel I).

Sedangkan untuk melihat pengaruh rasio pembawa terhadap profil disolusi furosemida dilakukan dengan membuat perbandingan berat furosemida dan pembawa (tabel II).

Serbuk hasil dispersi padat dilihat tekstur fisiknya dan diuji sifat fisiknya meliputi uji sifat alir dan sudut diam. Uji sifat alir dilakukan dengan metode corong, berikut diukur waktu untuk mengalir dan sudut diam dari timbunan yang terbentuk. Studi disolusi *in vitro* dilakukan pada sediaan kapsul furosemida tunggal (*pure furosemide*) dan sediaan dispersi padat setiap kapsul (setara dengan 40 mg) furosemida. Percobaan dilakukan dengan menggunakan metode keranjang (basket) dengan seperangkat alat uji disolusi Erweka DT 708 dengan kecepatan 100 rpm sesuai Farmakope Indonesia edisi IV.

Tabel I. Jumlah furosemida dan pembawa yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat

No	Jumlah furosemida (g)	Jumlah pembawa (g)			Jumlah obat (%)
		PEG	talk	PEG-talk (1 :1)	
1	1,0	-	-	-	100,0
2	1,0	0,2	0,2	0,2	83,3
3	1,0	1,0	1,0	1,0	50,0
4	0,2	1,0	1,0	1,0	16,7
5	0,2	2,0	2,0	2,0	9,1

Tabel II. Rasio PEG terhadap talk yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat

No	Jumlah furosemida (g)	Jumlah PEG (g)	Jumlah talk (g)	Rasio PEG-talk	Jumlah obat (%)
1	0,2	-	-	-	100,0
2	0,2	0,2	1,8	1 : 9	9,1
3	0,2	0,5	1,5	1 : 3	9,1
4	0,2	1,0	1,0	1 : 1	9,1
5	0,2	1,5	0,5	3 : 1	9,1
6	0,2	1,8	0,2	9 : 1	9,1

Medium disolusinya digunakan dapar fosfat pH 5,8 (900 ml), pada suhu $37 \pm 0,1^{\circ} \text{C}$, dan sampling dilakukan selama 60 menit. Kadar furosemida yang terdisolusi ditentukan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang serapan maksimum.

Hasil dan pembahasan

Tekstur dan Sifat Fisik Dispersi Padat Furosemida – PEG, Furosemida – Talk dan Furosemida – PEG – Talk

Tekstur dan sifat fisik hasil dispersi padat furosemida – PEG, furosemida – talk dan furosemida – PEG – talk dapat dilihat pada tabel III .

Tabel III. Tekstur dan sifat fisik massa serbuk dispersi padat furosemida – PEG, furosemida – talk dan furosemida – PEG – talk

No	Perbandingan bahan (g)	Waktu alir (dt)	Tekstur Fisik Massa Serbuk
1	F - P 1 : 0,2	Tidak mengalir	Masa lembab
2	F - P 1 : 1	Tidak mengalir	Masa lembab
3	F - P 0,2 : 1	Tidak mengalir	Gumpalan seperti lilin
4	F - P 0,2 : 2	Tidak mengalir	Granul seperti lilin
5	F - T 1 : 0,2	$3,01 \pm 0,57$	Serbuk halus
6	F - T 1 : 1	Sukar mengalir	Serbuk halus
7	F - T 0,2 : 1	Sukar mengalir	Serbuk agak halus
8	F - T 0,2 : 2	Sukar mengalir	Serbuk agak kasar
9	F - P - T 1 : 1 : 0,2	$1,31 \pm 0,19$	Serbuk agak halus
10	F - P - T 1 : 1 : 1	$2,29 \pm 0,18$	Granul pipih agak besar
11	F - P - T 1 : 0,2 : 1	Tidak mengalir	Granul kecil, lembab
12	F - P - T 1 : 0,2 : 2	Tidak mengalir	Gumpalan seperti lilin
13	F - P - T 0,2 : 1 : 9	$3,08 \pm 1,51$	Serbuk halus
14	F - P - T 0,2 : 1 : 3	$2,76 \pm 0,12$	Serbuk halus
15	F - P - T 0,2 : 1 : 1	Sukar Mengalir	Masa lengket
16	F - P - T 0,2 : 3 : 1	Tidak mengalir	Masa lengket
17	F - P - T 0,2 : 9 : 1	Tidak mengalir	Masa lengket

Keterangan:

F - P = furosemida - PEG 6000, F - T = furosemida – talk, F - P - T = furosemida - PEG 6000 - talk

Uji sifat fisik serbuk hasil dispersi padat di atas digunakan untuk optimasi metode jika diformulasi menjadi tablet. Sifat alir yang baik sangat cocok dikembangkan untuk metode kempa langsung. Dari tabel hanya dispersi padat dengan perbandingan bahan furosemida – talk 1 : 0,2, furosemida – PEG 6000 – talk 1 : 1 : 0,2 dan furosemida – PEG 6000 – talk 1 : 1 : 1 ; 0,2 : 1 : 9 ; 0,2 : 1 : 3 yang mempunyai sifat fisik yang baik.

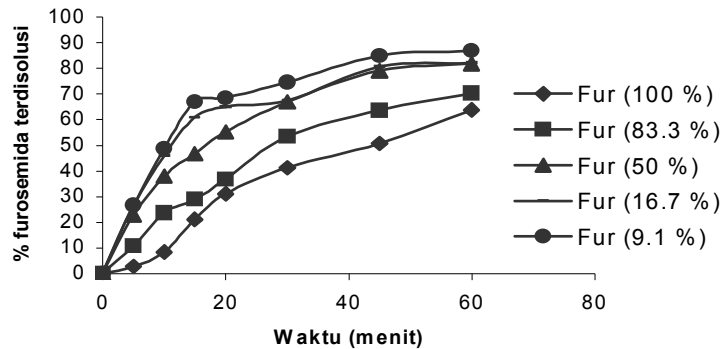
Uji Disolusi Dispersi Padat

Pengaruh variasi kadar obat terhadap disolusi furosemida.

Gambar 1 menunjukkan profil disolusi furosemida dari dispersi padat yang disiapkan dengan PEG, talk dan PEG – talk (1:1) sebagai pembawa.

Untuk melihat keefektifan disolusi ditentukan dengan *dissolution efficiency* (DE) yang menghitung luas daerah pada profil disolusi pada menit ke 15 (DE₁₅), 45 (DE₄₅) dan 60 (DE₆₀). Hasil perhitungan *dissolution efficiency* dispersi padat furosemida dengan PEG dapat dilihat pada tabel IV.

Pada gambar 1 terlihat bahwa laju disolusi yang paling rendah ditemukan pada kadar furosemida 100 %. Semakin tinggi jumlah PEG yang diberikan sehingga jumlah obat semakin rendah maka laju disolusi furosemida juga semakin tinggi. Laju disolusi paling tinggi didapatkan pada konsentrasi furosemida 9,1 %. Peningkatan laju disolusi ini diperkuat oleh data *dissolution efficiency* (DE) pada menit ke 15, 45 dan 60 (tabel IV) yang berbeda secara bermakna ($P < 0,05$) terhadap furosemida tunggal (100 %).

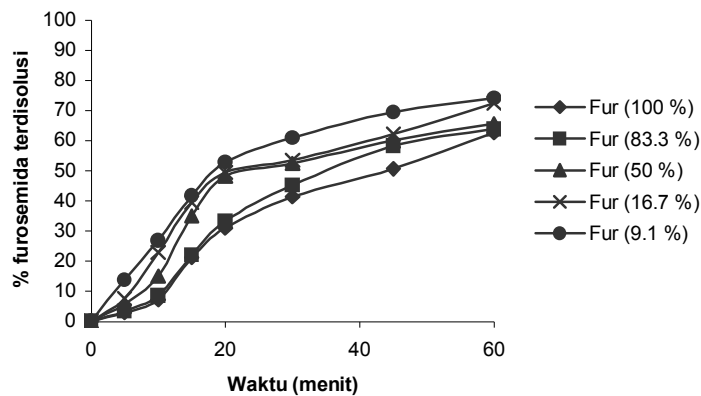


Gambar 1. Profil laju disolusi dispersi padat furosemda dengan PEG

Tabel IV. Data *dissolution efficiency* dispersi padat furosemda – PEG

Perbandingan furosemda-PEG (g)	Jumlah furosemda (%)	DE ₁₅	DE ₄₅	DE ₆₀
1 : 0	100	1,82 ± 0,47	19,94 ± 5,03	34,23 ± 6,95
1 : 0,2	83,3	4,88 ± 1,65 ^(*)	34,44 ± 7,06 ^(*)	52,61 ± 5,21 ^(*)
1 : 1	50	7,01 ± 0,66 ^(*)	39,69 ± 2,53 ^(*)	59,79 ± 4,50 ^(*)
0,2 : 1	16,7	8,58 ± 1,12 ^(*)	42,13 ± 9,54 ^(*)	63,47 ± 6,92 ^(*)
0,2 : 2	9,1	9,91 ± 2,14 ^(*)	45,46 ± 5,67 ^(*)	66,21 ± 4,32 ^(*)

(*) = menunjukkan perbedaan bermakna dengan furosemda murni (P < 0,05)



Gambar 2. Profil laju disolusi dispersi padat furosemda dengan talk

Hasil perhitungan *dissolution efficiency* dispersi padat furosemda dengan talk dapat dilihat pada tabel V.

Dari gambar 2 didapatkan bahwa laju disolusi meningkat sebanding dengan peningkatan jumlah talk yang didispersikan.

Laju disolusi tertinggi diperoleh pada perbandingan dispersi padat furosemda – talk 0,2 : 2 (furosemda 9,1 %) . Tabel V menunjukkan adanya peningkatan laju disolusi secara bermakna (P < 0,05) pada masing-masing perbandingan dispersi padat

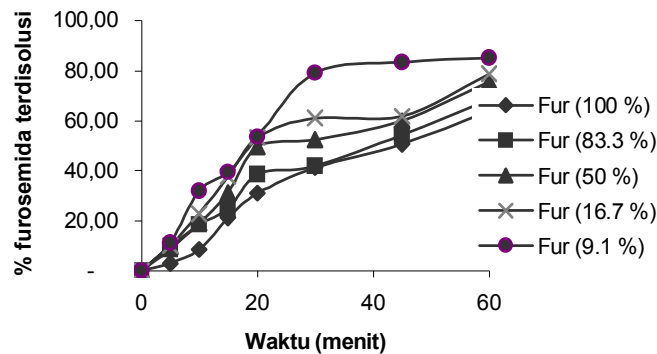
furosemida-talk terhadap furosemida tunggal (100 %) yang diperoleh dari data *dissolution efficiency* pada menit ke 15, 45 dan 60.

terendah. Laju disolusi meningkat dengan meningkatnya jumlah PEG – talk sebagai pendispersi yang diberikan. Laju disolusi

Tabel V. Data *dissolution efficiency* dispersi padat furosemida – talk

Perbandingan furosemida-talk (g)	Jumlah furosemida (%)	DE ₁₅	DE ₄₅	DE ₆₀
1 : 0	100	1,82 ± 0,47	19,94 ± 5,03	34,23 ± 6,95
1 : 0,2	83,3	3,96 ± 1,84 ^(*)	30,42 ± 4,16 ^(*)	49,41 ± 3,28 ^(*)
1 : 1	50	5,43 ± 3,21 ^(*)	35,19 ± 2,89 ^(*)	53,98 ± 3,32 ^(*)
0,2 : 1	16,7	6,90 ± 1,98 ^(*)	37,18 ± 7,76 ^(*)	55,90 ± 4,32 ^(*)
0,2 : 2	9,1	7,76 ± 2,97 ^(*)	39,76 ± 4,43 ^(*)	57,87 ± 6,32 ^(*)

^(*) = menunjukkan perbedaan bermakna dengan furosemida murni (P < 0,05)



Gambar 3. Profil laju disolusi dispersi padat furosemida dengan PEG - talk

Tabel VI. Data *dissolution efficiency* dispersi padat furosemida dengan PEG – talk.

Perbandingan furosemida-PEG-talk (g)	Jumlah furosemida (%)	DE ₁₅	DE ₄₅	DE ₆₀
1 : 0	100	1,82 ± 0,47	19,94 ± 5,03	34,23 ± 6,95
1 : 0,2	83,3	4,35 ± 3,22 ^(*)	27,98 ± 4,22 ^(*)	51,45 ± 5,34 ^(*)
1 : 1	50	4,98 ± 2,13 ^(*)	35,01 ± 4,56 ^(*)	56,45 ± 5,34 ^(*)
0,2 : 1	16,7	6,12 ± 1,13 ^(*)	36,98 ± 3,45 ^(*)	63,56 ± 5,34 ^(*)
0,2 : 2	9,1	7,12 ± 3,12 ^(*)	44,99 ± 2,45 ^(*)	65,55 ± 5,33 ^(*)

^(*) = menunjukkan perbedaan bermakna dengan furosemida murni (P < 0,05)

Hasil perhitungan *dissolution efficiency* dispersi padat furosemida dengan PEG - talk dapat dilihat pada tabel VI.

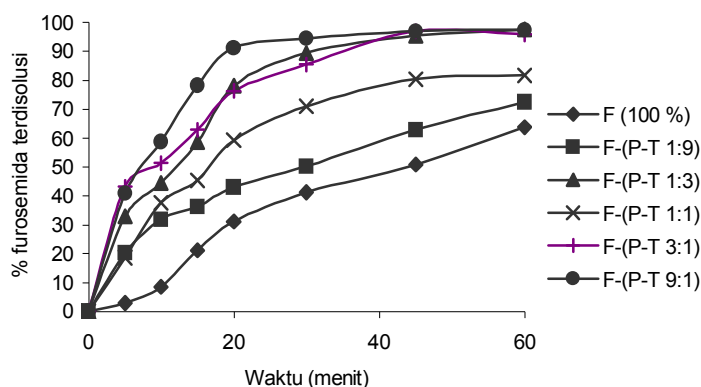
Pada gambar 3 furosemida tunggal (100 %) memberikan hasil laju disolusi yang

tertinggi diperoleh pada perbandingan dispersi padat furosemida dengan PEG – talk 0,2 : 2 (kadar furosemida 9,1 %). Data *dissolution efficiency* (tabel VI) menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna (P<0,05)

peningkatan disolusinya pada menit ke 15, 45 dan 60.

Jadi dapat disimpulkan bahwa laju disolusi furosemida meningkat dengan berkurangnya konsentrasi furosemida terhadap pembawa. Laju disolusi tertinggi diperoleh pada dispersi padat furosemida dengan PEG – talk dan terendah pada dispersi padat furosemida dengan talk.

Semakin tinggi rasio perbedaan PEG dan talk cenderung akan memberikan peningkatan laju disolusi secara bermakna. Hal ini juga dibuktikan dengan adanya perbedaan yang bermakna dari data *dissolution efficiency* (DE) pada menit ke 15, 45 dan 60. Hal ini mengindikasikan bahwa penggantian PEG dengan beberapa bagian talk akan sangat bermanfaat dalam peningkatan laju disolusi



Gambar 4. Profil disolusi dari dispersi padat furosemida dengan berbagai rasio PEG – talk

Perbandingan furosemida-PEG-talk (g)	Jumlah furosemida (%)	DE ₁₅	DE ₄₅	DE ₆₀
1 : 0	100	1,82 ± 0,47	19,94 ± 5,03	34,23 ± 6,95
0,2 : 1 : 9	9,1	5,01 ± 3,11 ^(*)	32,65 ± 2,56 ^(*)	64,55 ± 2,67 ^(*)
0,2 : 1 : 3	9,1	7,55 ± 2,54 ^(*)	74,32 ± 3,22 ^(*)	78,34 ± 3,78 ^(*)
0,2 : 1 : 1	9,1	5,25 ± 3,22 ^(*)	59,78 ± 3,66 ^(*)	68,43 ± 3,71 ^(*)
0,2 : 3 : 1	9,1	8,98 ± 4,56 ^(*)	75,89 ± 4,76 ^(*)	76,44 ± 4,44 ^(*)
0,2 : 9 : 1	9,1	11,76 ± 5,38 ^(*)	75,69 ± 5,18 ^(*)	79,78 ± 4,12 ^(*)

^(*) = menunjukkan perbedaan bermakna dengan furosemida murni (P < 0,05)

Pengaruh Rasio PEG – Talk terhadap Disolusi Furosemida

Profil disolusi dispersi padat furosemida (9,1 %) dengan variasi kadar PEG – talk (1 : 9, 1 : 3, 1 : 1, 3 : 1 dan 9 : 1) dapat dilihat pada gambar 4.

Hasil perhitungan *dissolution efficiency* dispersi padat furosemida dengan berbagai rasio PEG - talk dapat dilihat pada tabel VII.

Dari gambar 4 terlihat bahwa peningkatan rasio PEG – talk juga akan meningkatkan laju disolusi furosemida.

furosemida, disamping itu juga akan diperoleh serbuk dengan sifat fisik yang baik.

Kesimpulan

Dari evaluasi sifat fisik serbuk diperoleh hasil dispersi padat dengan perbandingan bahan furosemida – PEG 6000 – talk (1 : 1 : 0,2) ; (1 : 1 : 1) ; (0,2 : 1 : 9) dan (0,2 : 1 : 3) yang mempunyai sifat alir yang baik.

Uji disolusi dari furosemida dari dispersi padat yang disiapkan dengan PEG, talk dan PEG – talk (1 : 1) sebagai pembawa dispersi

diperoleh bahwa laju disolusi furosemida meningkat dengan berkurangnya konsentrasi furosemida terhadap pembawa. Uji disolusi dispersi padat furosemida (9,1%) dengan variasi kadar PEG–talk (1 : 9), (1: 3), (1: 1, 3 : 1) dan (9 : 1) dapat meningkatkan disolusi furosemida pada menit ke 60 berturut-turut 53 %, 28 %, 51 % dan 53 %.

Daftar Pustaka

- 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
- Lo, W. Y. and Law, S. L., 1996, Studies of Griseofulvin Solid Dispersion Using PEG, Talc and PEG-Talc as Dispersion Carrier, *Drug-Dev. Ind. Pharm.*, 24(5), 455-462
- Ozdemir, N., and Ordu, S., 1998, Improvement of Dissolution Properties of Furosemide by Complexation with β - Cyclodextrin, *Drug-Dev. Ind. Pharm.*, 24(1), 19-25
- Save, T. and Venkitachalam, P., 1992, Studies on Solid Dispersion System Nifedipin, *Drug-Dev. Ind. Pharm.*, 18(15), 1663
- Waller, S., Hamilton, S., Massarella, J., Sharanevych, M., Smith, R., Yakatan, G., and Doluisio, J., 1982, Disposition and Absolute Bioavailability of Furosemide in Healthy Males, *J. Pharm. Sci.*, 71 (10), 1105 - 1108