

# KETERSEDIAAN HAYATI RELATIF FUROSEMIDA DALAM BENTUK DISPERSI PADAT

## *Comparative Bioavailability Furosemide in Solid Dispersion Forms*

Yandi Syukri<sup>1</sup>, Lukman Hakim<sup>2</sup> dan Tedjo Yuwono<sup>2</sup>

*Program Studi Ilmu Farmasi  
Program Pascasarjana Universitas Gadjah Mada*

### ABSTRACT

Solid dispersion system of water-insoluble furosemide in polyvinylpirolidon (PVP) 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<sup>®</sup> (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 spectrofluorometrically by an extraction method. The area under the blood concentration-time curve  $AUC_{0-5}$ , 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 the extent of bioavailability between solid dispersion and Lasix<sup>®</sup> ( $P > 0,05$ ). Finally, furosemide - PVP solid dispersion (1 : 7) was the best formulation with the highest extent of bioavailability and bioequivalence with the Lasix<sup>®</sup> formula's.

**Keywords:** *solid dispersion – solubility – dissolution – bioavailability – furosemide.*

## PENGANTAR

Obat-obat dengan karakter disolusinya menjadi langkah penentu, umumnya terjadi pada obat-obat yang kelarutannya kecil dalam air merupakan problem dalam industri farmasi (Shargel dan Yu, 1993). Berbagai pendekatan telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan, kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati suatu obat. Salah satunya dengan teknologi dispersi padat yang pernah dilaporkan memberikan hasil yang baik. Dengan dispersi padat bahan obat yang sukar larut

1) Jurusan Farmasi Fakultas MIPA Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

2) Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

dalam air akan didispersikan kedalam suatu matrik 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  $t_{\max}$ ,  $C_{\max}$  dan AUC. Sebagai sediaan pembandingan digunakan Lasix<sup>®</sup>.

## CARA PENELITIAN

Uji ketersediaan hayati furosemida pada kelinci jantan ( $n = 6$ ) diteliti dengan menggunakan rancangan *Latin Square Cross Over* dengan 4 macam perlakuan, yaitu furosemida murni (kontrol), tablet Lasix<sup>®</sup> (formula pembandingan) serta dispersi padat furosemida - PVP 1 : 5 dan 1 : 7 (formula uji).

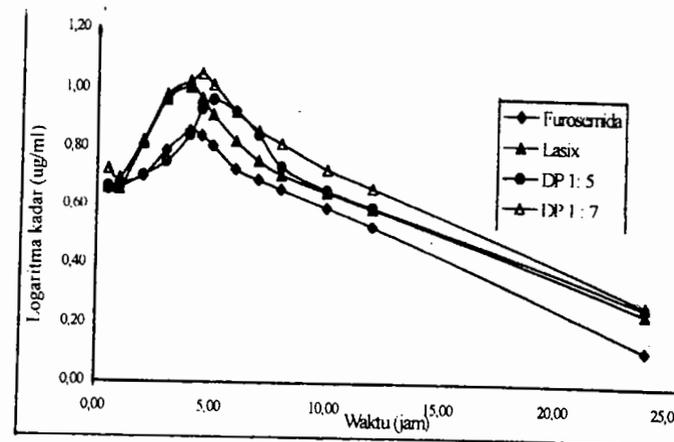
Kadar furosemida dalam darah ditetapkan menurut cara Kelly *et al.*, (1974) yang dimodifikasi Hakim (1996) sebagai berikut : darah utuh (250  $\mu$ l) + HCl 0,1 N 50 $\mu$ l kemudian cairan disari dengan etilasetat (3 ml) dengan vortex selama 2 menit. Lapisan fase organik (2 ml) dituang ketabung lain, 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 ml). Kemudian dicari panjang gelombang emisi dan eksitasi maksimum dengan menggunakan spektrofotometer.

Parameter ketersediaan hayati meliputi  $C_{p_{\max}}$ ,  $t_{\max}$  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 pembandingan diten-

## 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. Hasil penetapan parameter ketersediaan hayati dan ketersediaan hayati relatif beserta analisis statistiknya masing-masingnya dapat dilihat pada Tabel 1, 2 dan 3.



Gambar 1. Kurva log kadar purata furosemida lawan waktu pada masing-masing formula ; furosemida sebagai kontrol, Lasix<sup>®</sup> 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.

Tabel 1. Harga purata nilai parameter ketersediaan hayati furosemida pada kelinci ( $n = 6$ ) dari masing-masing formula beserta perbedaan masing-masing formula terhadap furosemida (kontrol) secara statistika dengan uji *Two Sample-Test* menggunakan MINITAB

Parameter	Nilai purata masing-masing formula ( $\pm$ SE)			
	Furosemida	Lasix <sup>®</sup>	DP 1 : 5	DP 1 : 7
$C_{p_{\max}}$ ( $\mu$ g/ml)	7,43 $\pm$ 0,46	10,40 $\pm$ 0,87 <sup>a</sup>	9,64 $\pm$ 0,70 <sup>a</sup>	11,94 $\pm$ 0,68 <sup>a</sup>
$t_{\max}$ (jam)	4,17 $\pm$ 0,11	4,25 $\pm$ 0,17	5,08 $\pm$ 0,20 <sup>a</sup>	4,42 $\pm$ 0,15
AUC <sub>0-5</sub> ( $\mu$ g.jam/ml)	36,34 $\pm$ 2,57	41,52 $\pm$ 4,25 <sup>a</sup>	35,79 $\pm$ 1,30	45,45 $\pm$ 1,25 <sup>a</sup>
$k_a$	0,9090 $\pm$ 0,44	1,2380 $\pm$ 0,67	1,2202 $\pm$ 0,47	0,7811 $\pm$ 0,39

DP 1 : 5 = Dispersi Padat Furosemida dan PVP 1 : 5

Tabel 2. Perbandingan secara statistik harga purata parameter ketersediaan hayati furosemida pada kelinci (n = 6) dari masing-masing formula uji terhadap formula pembanding (Lasix®) menggunakan uji *Two Sample-Test* menggunakan MINITAB

Parameter	Nilai purata masing-masing formula ( $\pm$ SE)		
	Lasix®	DP 1 : 5	DP 1 : 7
Cp <sub>maks</sub> ( $\mu$ g/ml)	10,40 $\pm$ 0,87	9,64 $\pm$ 0,70	11,94 $\pm$ 0,68
t <sub>maks</sub> (jam)	4,25 $\pm$ 0,17	5,08 $\pm$ 0,20*	4,42 $\pm$ 0,15
AUC <sub>0-5</sub> ( $\mu$ g.jam/ml)	41,52 $\pm$ 4,25	35,79 $\pm$ 1,30*	45,45 $\pm$ 1,25

DP 1 : 5 = Dispersi Padat Furosemida dan PVP 1 : 5

DP 1 : 7 = Dispersi Padat Furosemida dan PVP 1 : 7

\* menunjukkan perbedaan yang bermakna terhadap Lasix® (formula pembanding) dengan menggunakan taraf kepercayaan 95 %

Tabel 3. Purata ketersediaan hayati relatif Lasix® dan dispersi padat (DP) furosemida – PVP terhadap furosemida (kontrol) pada kelinci jantan (n = 6) serta uji statistika *Two Sample-T Test* antara formula uji (dispersi padat furosemida – PVP 1 : 5 dan 1 : 7) dengan formula pembanding (Lasix®) menggunakan MINITAB

Formula	Nilai purata F <sub>rel</sub> ( $\pm$ SE ; %)	Beda terhadap Lasix® <sup>a</sup> (pembanding)
Lasix®	114,25 $\pm$ 3,41	
DP 1 : 5	98,49 $\pm$ 3,12	
DP 1 : 7	125,07 $\pm$ 4,09	tidak berbeda

DP 1 : 5 = Dispersi Padat Furosemida dan PVP 1 : 5

DP 1 : 7 = Dispersi Padat Furosemida dan PVP 1 : 7

Dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa harga konsentrasi furosemida maksimum dalam darah (Cp<sub>maks</sub>) dari Lasix®, dispersi padat (PVP 1:5) dan (PVP 1:7) masing-masing menunjukkan perbedaan yang bermakna (P < 0,05) terhadap furosemida (kontrol) berarti formula pembanding dan formula uji mampu meningkatkan absorpsi furosemida seperti yang terlihat pada peningkatan harga Cp<sub>maks</sub>.

Harga waktu pencapaian konsentrasi furosemida maksimal dalam darah (t<sub>maks</sub>) menunjukkan bahwa furosemida (kontrol) diabsorpsi lebih

kecepatan absorpsi furosemida. Di lain pihak furosemida di dalam Lasix® dan dispersi padat (PVP 1 : 7), kecepatan absorpsinya tidak bermakna (P > 0,05) terhadap furosemida (kontrol).

Luas daerah dibawah kurva dari jam ke-0 sampai 5 (AUC<sub>0-5</sub>) merupakan daerah yang menggambarkan kecepatan dan jumlah selama proses absorpsi obat.. Dari tabel 10 terlihat bahwa AUC<sub>0-5</sub> Lasix® dan dispersi padat 1 : 7 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, sedangkan furosemida dalam bentuk dispersi padat (furosemida – PVP 1 : 5) absorpsinya lebih kecil dibandingkan furosemida tunggal (P > 0,05). Data ini juga didukung oleh profil disolusinya (cenderung linear) yang disebabkan oleh terbentuknya gel sehingga memperlama proses difusi.

Hasil diatas menunjukkan terjadinya peningkatan jumlah obat utuh dan konsentrasi obat maksimal dalam darah, tetapi terjadi perlambatan laju pencapaian konsentrasi obat maksimal dalam darah pada formula pembanding 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 maksimal 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).

Dari tabel 2 dapat dilihat bahwa harga konsentrasi furosemida maksimal dalam darah (Cp<sub>maks</sub>) yang berasal dari sediaan dispersi padat (PVP 1:5) dan (PVP 1:7) masing-masing tidak berbeda bermakna (P > 0,05) terhadap Cp<sub>maks</sub> furosemida dari Lasix® (pembanding); berarti formula formula uji tidak mempengaruhi kecepatan absorpsi furosemida dibandingkan dengan Lasix® (P > 0,05).

Dari harga waktu pencapaian konsentrasi furosemida maksimal dalam darah (t<sub>maks</sub>) menunjukkan bahwa furosemida di dalam Lasix® (pembanding) terabsorpsi lebih cepat dibandingkan absorpsi furosemida dari dispersi padat PVP 1 : 5 (P, 005). 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<sub>maks</sub> obat tersebut.

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.

Dari tabel 3 diperoleh bahwa furosemida di dalam dispersi padat (PVP 1 : 7) mempunyai ketersediaan hayati relatif tertinggi. 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 DAN SARAN

### Kesimpulan

1. 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.
2. 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
- 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*, pp. 371 – 380, Gramedia, Jakarta
- Shargel, L., and Yu, A.B.C., 1993, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, pp. 193 – 211, Appleton-Century-Crofts, Norwalk