

# PENGEMBANGAN SEDIAAN DENGAN PELEPASAN DIMODIFIKASI MENGANDUNG FUROSEMID SEBAGAI MODEL ZAT AKTIF MENGGUNAKAN SISTEM MUKOADHESIF

Sutriyo, Hasan Rachmat, Mita Rosalina

*Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Depok 16424*

## ABSTRACT

*Drug bioavailability is one of the parameter which is used to evaluate the effectiveness of pharmaceutical dosage form. Rate of dissolution and drug residence time in gastrointestinal tract is a factor which can influence the bioavailability. Solid dispersion and mucoadhesive drug delivery system is one of the method which can be used to solve the problem concerning the rate of dissolution and residence time in gastrointestinal tract. In this research mucoadhesive microgranule had been made with furosemide as a drug model and Carbopol 934P® as a mucoadhesive polimer. The mucoadhesive microgranules resulted from this investigation has a particle size range of 425-850  $\mu\text{m}$ , and was evaluated by type 1, 100 rpm speed and phosphate buffer pH 5.8 dissolution test and by wash off test. Furosemide was made in solid dispersion with polyvinylpyrrolidone (PVP K30®) with weight ratio of 1:7 using solubility method. The results showed increasing the dissolution rate of furosemide in solid dispersion compared to pure furosemide. Increasing the concentration of Carbopol 934P® in microgranule will cause inhibition of drug release and increasing the amount of microgranule stucked to gastric and intestinal mucous.*

**Keyword :** *mucoadhesive, furosemide, microgranule, solid dispersion.*

## ABSTRAK

*Bioavaibilitas obat merupakan salah satu parameter yang dapat digunakan untuk menilai efektifitas suatu sediaan farmasi. Kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna merupakan faktor yang dapat mempengaruhi bioavaibilitas. Sistem dispersi padat dan sistem penghantaran obat mukoadhesif merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan kecepatan disolusi dan waktu tinggal obat dalam saluran cerna. Pada penelitian ini telah dibuat mikrogranul mukoadhesif dengan furosemida sebagai model zat aktif dan Carbopol 934P® sebagai polimer mukoadhesif. Mikrogranul yang dihasilkan mempunyai rentang ukuran 425-*

850  $\mu\text{m}$ , dan dievaluasi dengan uji disolusi dan uji "wash off". Uji disolusi dilakukan dengan alat tipe 1, kecepatan 100 rpm, pada medium dapar fosfat pH 5,8. Furosemina dibuat dalam bentuk dispersi padat dengan polivinilpirolidon (PVP K30®) dengan perbandingan berat 1:7, menggunakan metode kelarutan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan laju disolusi furosemid dalam dispersi padat dibandingkan dengan furosemid murni. Peningkatan konsentrasi Carbopol 934P® dalam mikrogranul menyebabkan penghambatan pelepasan obat dan meningkatkan jumlah mikrogranul yang melekat pada mukosa lambung dan usus.

**Kata kunci :** mukoadhesif, furosemina, mikrogranul, dispersi padat.

## PENDAHULUAN

### Latar Belakang

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang pesat diberbagai bidang, khususnya farmasi telah menghasilkan perubahan yang signifikan dalam teknologi sediaan farmasi, khususnya obat-obatan. Berbagai bentuk dan sistem penghantaran obat telah banyak dikembangkan untuk menggantikan bentuk dan sistem penghantaran obat yang konvensional. Sistem penghantaran obat dikatakan ideal jika dapat diberikan dengan satu kali pemberian untuk seluruh periode pengobatan, menghasilkan kadar obat dalam darah yang relatif konstan selama periode waktu tertentu untuk mendapatkan efek obat yang optimal dan menghantarkan obat langsung ke sasaran. Sistem penghantaran obat dengan pelepasan yang dimodifikasi (modified release drug delivery system) merupakan sistem penghantaran obat yang mendekati ideal.

Namun, obat yang diberikan secara oral, memiliki keterbatasan dalam hal lamanya obat (residence

time) berada dalam saluran pencernaan, khususnya pada daerah-daerah terjadinya absorpsi. Sistem penghantaran obat mukoadhesif yang menghasilkan bentuk sediaan berinteraksi lebih lama dengan mukosa yang terdapat dalam lambung dan usus, merupakan salah satu upaya yang dapat digunakan untuk mengatasi keterbatasan waktu tinggal obat dalam lambung.

Dengan sistem ini, obat akan ditahan untuk waktu yang lebih lama dalam saluran pencernaan, sehingga diharapkan proses absorpsinya menjadi lebih optimal. Selain itu dengan adanya lokalisasi obat pada suatu daerah absorpsi, akan menyebabkan proses absorpsi obat menjadi lebih efektif. Selain waktu tinggal obat dalam saluran pencernaan, sifat kelarutan dan permeabilitas obat juga merupakan factor yang mempengaruhi proses absorpsi. Dalam sistem klasifikasi biofarmasetika (BCS), obat dikelompokkan menjadi empat kelompok yaitu obat yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang tinggi, obat yang memiliki kelarutan rendah tetapi permeabilitas-

---

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

nya tinggi, obat yang memiliki kelarutan yang tinggi tetapi permeabilitasnya rendah dan obat yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, proses absorpsinya ditentukan oleh tahap disolusi (rate limiting step). Untuk meningkatkan proses absorpsinya, kecepatan disolusi obat perlu ditingkatkan. Furosemid merupakan salah satu obat yang memiliki sifat praktis tidak larut dalam air. Salah satu teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan kecepatan disolusi adalah sistem dispersi padat.

Pada penelitian ini akan dibuat sistem penghantaran obat furosemid dengan pelepasan yang dimodifikasi menggunakan sistem mukoadhesif dengan polimer carbopol 934 P, dimana sebelumnya furosemid dibentuk menjadi dispersi padat menggunakan polivinil pirolidon.

## MATERIAL DAN METODE

### Material

#### Bahan

Furosemid (Arandy Laboratories Ltd), carbopol 934P<sup>®</sup> (Synopharm GmbH Pharmazeutische Feinchemikalien), poli vinil pirolidon K-30<sup>®</sup> (BASF Germany), Avicel<sup>®</sup> (J.Rettenmaire & Sohne GmbH & Co. Germany), etanol 95%, akuades dan loctite<sup>®</sup>

#### Alat

Alat disolusi tipe 1 (electrolab), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu

UV 1601), difraktometer sinar X, Flowmeter (Erweka), Alat Uji Waktu Hancur (erweka), pH-Meter (Jenway 3010), Neraca analitik (Ohaus 100D), Ultrason (Branson 3200), Oven (Binder), Sieve analyzer (Retsch), Thermostat, alat-alat bedah, alat-alat gelas.

### Hewan Percobaan

Kelinci Albino galur New Zealand.

### Metoda

#### Pembuatan Dispersi Padat Furosemid-PVP K30

Furosemid dan PVP K30 dengan perbandingan berat 1:7 dilarutkan dalam etanol 95 % sampai terbentuk larutan jernih, kemudian diuapkan dalam lemari pengering hingga diperoleh serbuk dispersi padat. Dispersi padat diayak menggunakan ayakan 180 mesh.

#### Pembuatan Mikrogranul Mukoadhesif Furosemid

Mikrogranul mukoadhesif furosemid dibuat dalam lima formula, dengan metode granulasi basah (*wet granulation method*).

**Tabel 1.** Formula mikrogranul mukoadesif

Komposisi	Formula (%)				
	I	II	III	IV	K
DP F-PVVK30 (1:7)*	20	20	20	20	20
Carbopol 934 P <sup>®</sup>	20	15	10	5	-
Avicel <sup>®</sup>	60	65	70	75	80

\* Dispersi Padat Furosemid-PVVK30

K : formula kontrol/pembanding

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

## KARAKTERISASI DISPERSI PADAT

### *Penetapan Pola Difraksi Sinar X*

Penetapan pola difraksi sinar X furosemid murni (FM), PVP K30 dan DP F-PVP 1:7 ditentukan dengan difraktometer, kondisi Co, voltase 40 KV, arus 30mA.

### *Penetapan Disolusi*

Penetapan disolusi serbuk furosemid murni dan dispersi padat menggunakan alat disolusi tipe 1, medium dapar fosfat pH 5,8, kecepatan putaran 100 rpm dan suhu medium  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Sampel diambil melalui membrane filter  $0,45\mu\text{m}$  setelah 0,25; 0,5; 0,75; 1; 2; 4; 6 dan 8 jam. Kadar furosemid yang terdisolusi dianalisis menggunakan spektrofotometer UV.

## KARAKTERISASI MIKROGRANUL MUKOADHESIF

Karakterisasi mikrogranul, meli-

puti kecepatan alir massa granul, perolehan kembali zat aktif dalam granul, dan profil disolusi furosemid dari mikrogranul.

## UJI "WASH OFF" MIKROGRANUL MUKOADHESIF

Pengujian "Wash Off" dilakukan dengan menggunakan alat uji disintegrasi. Potongan jaringan lambung atau usus kelinci segar ditempelkan di atas kaca objek dengan lem sianokrilat (loctite®). Ujung jaringan diikat dengan parafilm. Seratus mikrogranul ditempatkan secara merata pada mukosa lambung atau usus menggunakan pinset. Kaca objek ditempatkan pada alat uji disintegrasi dan digerakkan dengan kecepatan 30 kali per menit, dalam medium cairan lambung atau cairan usus buatan tanpa enzim pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Setelah waktu tertentu dihitung jumlah mikrogranul yang masih melekat pada lambung atau usus.

**Tabel 2.** Hasil uji disolusi dari mikrogranul mukoadhesif dan mikrogranul kontrol dalam medium dapar fosfat pH 5,8 dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 1, kecepatan 100 rpm

KARAKTERISTIK	FORMULA				
	I	II	III	IV	Kontrol
Sudut Istirahat ( $^{\circ}$ )	30,80	27,94	26,89	24,90	20,09
Karakteristik Aliran	Baik	Baik sekali	Baik sekali	Baik sekali	Baik sekali
Kandungan Furosemid (%)	$90,83 \pm 1,60$	$92,33 \pm 0,18$	$95,75 \pm 0,58$	$99,21 \pm 0,69$	$99,76 \pm 0,75$
Furosemid terdisolusi 8 jam (%)	44,57	56,79	72,03	87,57	100,21
Uji Wash Off (lambung) (%)	$92,8 \pm 2,28$	$83,6 \pm 2,60$	$74,4 \pm 6,69$	$44,4 \pm 2,96$	0
Uji Wash Off (usus) (%)	$99,2 \pm 1,09$	$91,6 \pm 1,67$	$82,4 \pm 3,57$	$61,6 \pm 6,06$	0

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

**Tabel 3.** Hasil uji disolusi dari mikrogranul mukoadhesif dan mikrogranul kontrol dalam medium dapar fosfat pH 5,8 dengan menggunakan alat uji disolusi tipe 1, kecepatan 100 rpm

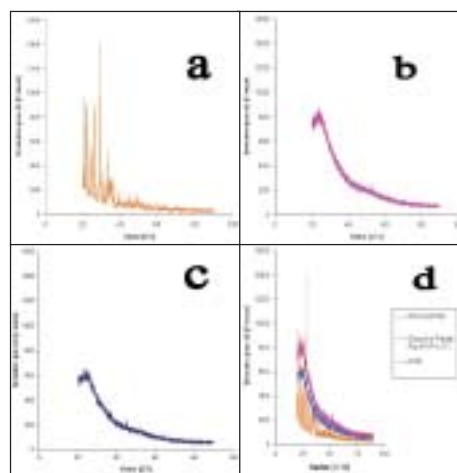
Waktu (jam)	FM	DP	Furosemid Terdisolusi (%) pada Formula				
			I	II	III	IV	KONTROL
0,25	3,98	50,89	10,67	20,87	30,12	40,56	44,27
0,5	6,11	65,87	16,78	28,89	40,76	53,67	63,78
0,75	8,58	73,76	23,45	35,67	50,56	63,15	70,86
1	10,06	80,99	26,94	40,89	55,78	70,43	78,65
2	16,31	95,45	35,34	50,987	66,78	81,76	93,32
4	30,41	99,98	40,32	54,765	69,78	85,78	98,76
6	36,02	100,54	42,76	55,786	70,67	86,75	100,00
8	40,80	100,67	44,56	56,789	72,03	87,56	100,21

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Furosemid merupakan salah satu zat aktif yang memiliki sifat kelarutan praktis tidak larut dalam air. Dalam system klasifikasi biofarmasetika (BCS), obat yang memiliki sifat kelarutan sangat kecil, proses disolusi menjadi tahap penentu (*rate limiting step*) absorpsi obat. Untuk meningkatkan kecepatan disolusi suatu obat, dapat dilakukan berbagai cara, salah satunya dengan membentuk dispersi padat dengan suatu bahan amorf. Polivinilpirolidon merupakan salah satu bahan yang dapat digunakan untuk membentuk suatu sistem dispersi padat dengan beberapa zat aktif. Berdasarkan penelitian pengaruh PVP terhadap kecepatan disolusi furosemid yang telah dilakukan (Syukri dkk, 2002 dan Filosane dkk 2003), perbandingan furosemid-PVP 1:7 memberikan hasil peningkatan disolusi furosemid yang signifikan. Tabel 3 menunjukkan terjadinya peningkatan, kecepatan disolusi furosemid dari sistem dispersi padat

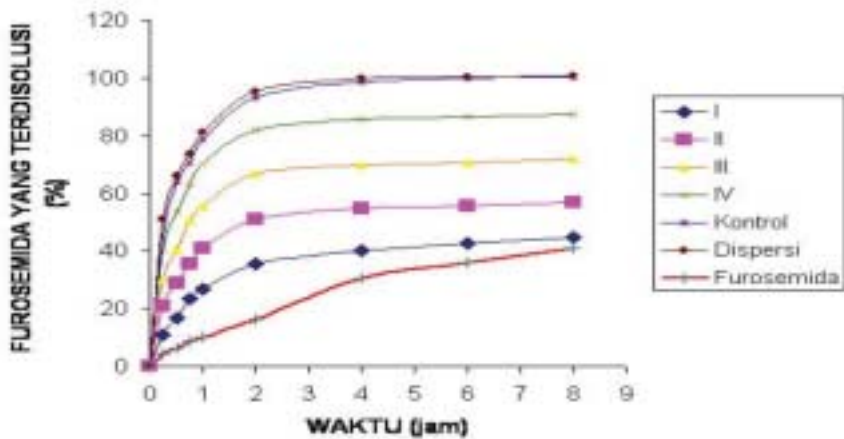
dibandingkan furosemid murni.

Peningkatan kecepatan disolusi ini, disebabkan akibat terjadinya perubahan bentuk kristal dari furosemid menjadi bentuk yang lebih amorf seperti terlihat pada hasil difraksi sinar X (gambar 1). Puncak-puncak yang menunjukkan bentuk



**Gambar 1.** Perbandingan difraktogram furosemida (a), PVP K-30 (b), dispersi padat furosemida-PVP 1:7 (c), dan difraktogram gabungan (d) yang direkam menggunakan difraktometer sinar X

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.



**Gambar 2.** Kurva profil disolusi furosemda, dispersi padat furosemda-PVP 1:7, mikrogranul mukoadesif dan mikrogranul kontrol dalam medium dapar fosfat pH 5,8, dengan menggunakan alat disolusi tipe 1, kecepatan 100 rpm

kristal pada furosemid murni (gambar 1a), tidak terlihat lagi pada disperse padat (gambar 1c).

Mikrogranul mukoadesif yang dihasilkan memiliki karakteristik aliran yang baik, uji perolehan kembali yang cukup tinggi (90 - 99 %), kemampuan adhesi pada mukosa lambung dan usus serta adanya pelepasan yang sebanding dengan jumlah carbopol 934 P.

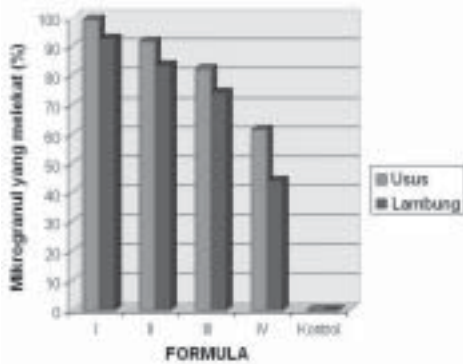
Gambar 2 menunjukkan bahwa kecepatan disolusi furosemid dalam dispersi padat meningkat dibandingkan dengan furosemid murni. Penghambatan pelepasan furosemid dari mikrogranul mukoadesif semakin besar dengan peningkatan jumlah carbopol 934 P dalam mikrogranul. Secara fisik terlihat, bahwa semakin besar carbopol, semakin tinggi viskositas lapisan yang terbentuk di sekeliling granul. Terbentuknya lapisan ini menjadi *barier* pelepasan obat.



**Gambar 3.** Mikrogranul mukoadesif melekat pada permukaan mukosa lambung (a) dan usus (b) sebelum uji *wash off*

Pada formula control, terlihat kecepatan disolusi furosemid hampir sama dengan sistem dispersi padat.

Kemampuan adhesif mikrogranul pada mukosa lambung dan usus sebanding dengan jumlah carbopol 934P yang digunakan. Gambar 4 menunjukkan persentase jumlah mikrogranul yang masih melekat pada mukosa lambung dan usus setelah uji *wash off* semakin kecil sebanding dengan berkurangnya jumlah carbopol 934P yang digunakan. Substitusi carbopol dengan avicel, menurunkan kemampuan adhesif mikrogranul, kemampuan penghambatan pelepasan furosemid.



**Gambar 4.** Diagram batang persentase mikrogranul mukoadhesif yang masih melekat pada permukaan mukosa lambung dan usus setelah uji wash off

## KESIMPULAN

Polivinil pirolidon (PVP K-30) dapat meningkatkan disolusi furosemid dari sistem dispersi padat. Penggunaan polimer carbopol 934 P dapat meningkatkan pelekatan mikrogranul pada mukosa lambung dan usus kelinci, sehingga diharapkan dapat meningkatkan waktu tinggal obat (residence time) dalam saluran pencernaan. Selain itu dapat memperlambat pelepasan furosemid dari mikrogranul, sehingga dapat digunakan untuk sistem penghantaran obat dengan pelepasan dimodifikasi.

## DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Deshpande, A.A. Rhodes, N.H. Shah, and A.W. Malick. 1996. *Controlled-Release Drug Delivery Systems for Prolonged Gastric Residence: an Overview*. Drug Dev. Ind. Pharm. **22**(6): 531-539.
2. Jimenez-Castellanos, M. Rosa, Hussein Zia, and C.T. Rhodes, 1993. *Mucoadhesive Drug Delivery Systems*, Drug Dev. Ind. Pharm. **19**(1&2): 143-146.
3. Chiou, W.L. Rielgelmen S. 1971. *Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems* J. Pharm. Sci. **60**(6): 1281-1284.
4. Akbuga, J., Gursoy, A., and E. Kendi. 1988. *The Preparation and Stability of Fast Release Furosemide-PVP Solid Dispersion*. Drug Dev. Ind. Pharm. **14**(10): 1440-1442, 1455-1456.
5. Ahuja, A., Khaqr, Roop K and Ali Javesd. 1997. *Mucoadhesive Drug Delivery Systems*, Drug Dev. Ind. Pharm. **23**(5): 489-495, 498-499, 505.
6. Ch'ng Hung Seng, Park Haesun, Peggy Kelly and Joseph R. Robinson. 1985, *Bioadhesive Polymers as Platforms for Oral Controlled Drug Delivery II: Syntesis and Evaluation of some Swelling, Water-Insoluble Bioadhesive Polymers*. J. Pharm. Sci **74**(4): 399, 402-405.
7. Longer Mark A., Ch'ng Hung Seng and Joseph R. Robinson. 1985, *Bioadhesive Polymers as Platforms for Oral Controlled Drug Delivery II: Syntesis and Evaluation of some Swelling, Water-Insoluble Bioadhesive Polymers*. J. Pharm. Sci **74**(4): 406-407.
8. Syukri, Y. Yuwono T. dan Lukman Hakim. 2002. *Preformulasi sediaan Furosemid Mudah Larut*. Majalah Farmasi Indonesia **13**(1): 50-54.

Sudah dipresentasikan di Kongres Ilmiah ISFI XV, 17-19 Juni 2007, Jakarta.

9. Sutriyo, F.H. Filosane, Rosmaladewi, 2005. *Pengaruh PVP Terhadap Laju Disolusi Furosemid Dalam Sistem Dispersi Padat*. *Majalah Ilmu Kefarmasian*. **02**(1): 30-37.
10. Chitnis, V.S. Malshe and J.K. Lalla. 1991. *Bioadhesive Polymers-Synthesis, Evaluation and Application in Controlled Release Tablets* . *Drug Dev. Ind. Pharm.* **17**(6): 879-892.