

PENGARUH POLIVINIL PIROLIDON TERHADAP LAJU DISOLUSI FUROSEMID DALAM SISTEM DISPERSI PADAT

Sutriyo, Rosmaladewi, Febrian Hevike Filosane
Departemen Farmasi FMIPA-UI Depok

ABSTRACT

The research to accelerate furosemide dissolution rate has been done through physical property modification by solid dispersion forming polyvinylpyrrolidone (PVP) carrier with solvent method. Pure furosemide posses property of being practically insoluble in water and has low bioavailability. In current research, six weight ratio of furosemide to PVP being used are 1:1; 1:3; 1:5; 1:9 and 1:15. Physical mixtures are made in equivalent weight ratio. The dissolution rate was examined by paddle method in phosphat buffer pH 5,8. Solid dispersion characterised with in vitro dissolution study, X-ray diffraction, infra red spectrophotometer and differential scanning calorimetric. The result shows that solid dispersion of furosemide with PVP carrier is higher compare to physical mixture dissolution rate and pure furosemide. The ratio furosemide to PVP who has the highest dissolution rate is 1:15. The analyzing shows the existing of altering crystalline to amorphous state.

Key word : furosemide, polyvinylpyrrolidone, solid dispersion, dissolution rate.

LATAR BELAKANG

Furosemid merupakan obat golongan diuretika kuat, yang efektif untuk pengobatan udem akibat gangguan jantung, hati atau ginjal dan hipertensi. Pengobatan dengan furosemid sering menimbulkan permasalahan bioavailabilitas per oral. Permasalahan bioavailabilitas yang timbul sering dikaitkan dengan laju disolusi furosemid yang rendah. Furosemid memiliki titik lebur cukup tinggi yaitu 206°C dan praktis tidak larut dalam air (Al Obaid et al 1989). Umumnya absorpsi obat di saluran cerna terjadi secara difusi pasif. Agar dapat diabsorpsi, obat harus larut

dalam cairan pencernaan. Sebelum absorpsi terjadi, suatu bentuk sediaan tablet mengalami disintegrasi, deagregasi dan disolusi. Disintegrasi, deagregasi, dan disolusi dapat berlangsung secara serentak dengan melepasnya suatu obat dari bentuk dimana obat tersebut diberikan. Proses disintegrasi belum menggambarkan pelarutan sempurna suatu obat. Partikel-partikel kecil hasil disintegrasi akan terdisolusi. Disolusi merupakan proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Laju pelarutan obat dalam cairan saluran cerna merupakan salah satu tahapan

Corresponding author : E-mail : sutriyo@yahoo.com

penentu (*rate limiting step*) absorpsi sistemik obat. Laju pelarutan obat di dalam saluran cerna dipengaruhi oleh kelarutan obat itu sendiri (Abdou H.M., 1989).

Peningkatan laju disolusi obat merupakan salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk memperbaiki permasalahan bioavailabilitas. Salah satu metode untuk meningkatkan laju disolusi obat adalah dengan pembentukan dispersi obat yang sukar larut dalam pembawa polimer. Salah satu pembawa polimer yang akan dapat digunakan adalah polivinilpirolidon (PVP).

Dispersi padat merupakan dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat. Dispersi padat diklasifikasikan dalam enam tipe yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan dan suspensi gelas, pengendapan amorf dalam pembawa kristal, pembentukan senyawa kompleks dan kombinasi dari lima tipe di atas. Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode, antara lain: metode peleburan (*melting method*), metode pelarutan (*solvent method*), dan metode campuran (*melting-solvent method*) (Chiou et al 1971).

TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh polivinilpirolidon (PVP) terhadap laju disolusi furosemid dalam sistem dispersi padat dan campuran fisik.

BAHAN DAN CARA KERJA

BAHAN

Furosemid (P.T. Pyridam), Polivinilpirolidon (PVP) K-30 (BASF Germany), Etanol 96% (P.T. Brataco Chemika), larutan dapar fosfat pH 5,8.

ALAT

Lemari pengering, timbangan analitik, alat laju disolusi tipe 2 (Erweka), spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu UV-1601), spektrofotometer inframerah (FTIR BioRed-Merlin), difraksi sinar-X (Philips *X-Ray Diffractometer* Type PW 3710), alat uji termal (*Differential Scanning Calorimetry* Perkin-Elmer), alat-alat gelas

CARA KERJA

1. Pembuatan dispersi padat furosemid-PVP

Dispersi padat furosemid-PVP dibuat dengan menggunakan metode pelarutan. Furosemid dan PVP ditimbang dan dilarutkan dalam etanol 96 % dalam beker glass pada perbandingan yang berbeda antara furosemid dan PVP. Perbandingan berat furosemid-PVP yang dibuat adalah 1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:9, dan 1:15. Etanol 96% ditambahkan ke dalam beker dengan volume lima kali massa PVP. Campuran dilarutkan dengan bantuan ultrasonik sampai terbentuk larutan yang jernih dan homogen. Pelarut etanol 96% dihilangkan dengan menguapkan larutan tersebut di dalam lemari pengering. Dispersi

padat yang terbentuk dikumpulkan dan digerus dalam mortir, kemudian diayak dengan ayakan mesh 80 dan disimpan dalam wadah gelas yang kedap udara (Pignatello et al 2002, Syukri et al 2002, Akbuga et al 1998).

2. Pembuatan serbuk campuran fisik

Sejumlah serbuk furosemid dan PVP dengan perbandingan berat tertentu ditempatkan dalam mortir. Perbandingan yang dibuat adalah 1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:9, dan 1:15. Campuran dibuat dengan tritulasi sederhana dalam mortir porselin, kemudian diayak dengan ayakan mesh 80 dan disimpan dalam wadah gelas yang kedap udara.

3. Pembuatan kurva kalibrasi furosemid

Kurva kalibrasi dibuat dari serapan larutan furosemid dalam dapar pospat pH 5,8 dengan konsentrasi 1, 2, 3, 5, 10, dan 20 ppm. Masing-masing larutan diukur konsentrasinya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 277,7 nm. Kemudian dibuat kurva kalibrasi dan persamaannya dalam $y = a + bx$.

1. Karakterisasi fisikokimia dispersi padat dan campuran fisik

a. Uji disolusi

Uji disolusi dilakukan terhadap furosemid, dispersi padat furosemid-PVP dan campuran fisik furosemid-

PVP perbandingan 1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:9 dan 1:15, menggunakan alat tipe 2 (tipe dayung) dengan kecepatan 50 rpm. Medium disolusi yang digunakan adalah 900 ml dapar fosfat pH 5,8 Temperatur selama pengujian diatur pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Pengambilan sampel dilakukan setelah pengujian berjalan selama 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 5, 6 dan 8 jam. Konsentrasi furosemid terdisolusi dalam setiap sampel diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum 277,7 nm (Villiers et al 1989, Lannucelli V 2000)

b. Difraksi sinar X

Pola difraksi sinar-X furosemid, PVP, dispersi padat furosemid-PVP 1:15, dan campuran fisik furosemid-PVP 1:15 direkam dengan Philips difraktometer PW 3710 untuk serbuk pada interval $0^\circ\text{-}90^\circ/2\theta$ menggunakan sumber radiasi Cobalt.

c. Spektrofotometer FT-IR

Spektrum IR furosemid, PVP, dispersi padat furosemid-PVP 1:15, dan campuran fisik furosemid-PVP 1:15 diukur dengan spektrofotometer inframerah (FTIR BioRed-Merlin), menggunakan tablet KBr. Spektrum serapan direkam dengan FTIR (Fourier Transform Infrared) pada bilangan gelombang $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$.

1. Uji termal (DSC)

Uji termal dilakukan terhadap furosemid, PVP, dispersi padat furosemid-PVP 1:15, dan campuran

fisik furosemid-PVP 1:15, menggunakan Perkin-Elmer *Differential Scanning Calorimetry* Sejumlah sample (5 - 10 mg) dimasukkan ke dalam wadah alumunium, kemudian dipanaskan dan diukur dari 40-250°C. Kecepatan pemanasan 10°C per menit. Proses endotermik atau eksotermik tercatat pada rekorder.

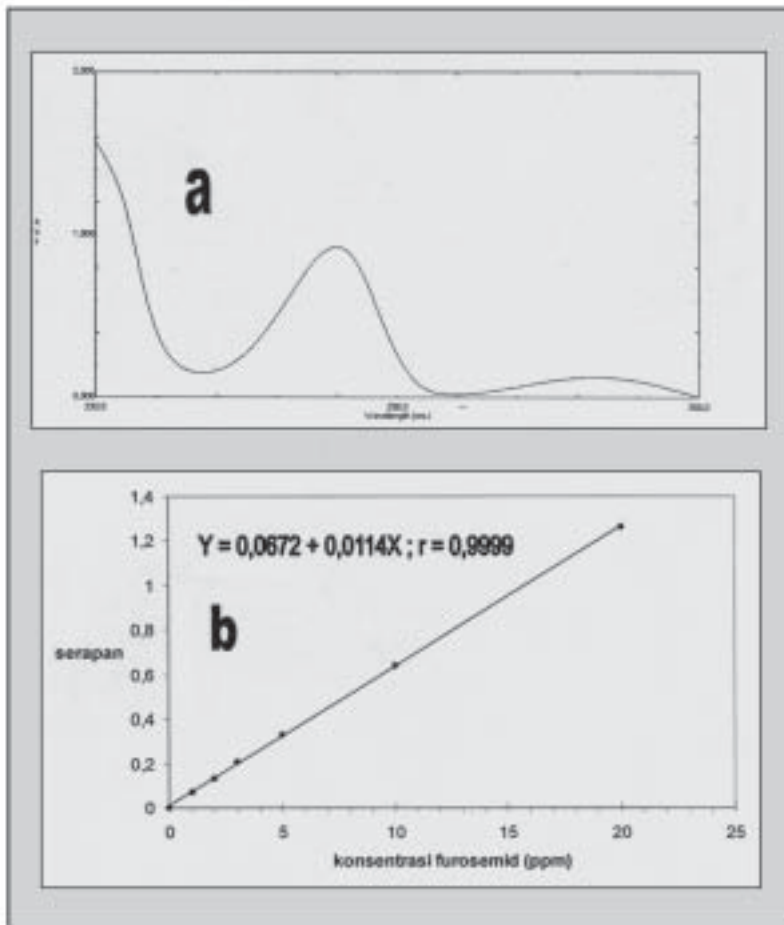
HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

1. Kurva kalibrasi furosemid

Pengukuran konsentrasi larutan furosemid dalam dapar pospat pH 5,8 dilakukan pada panjang gelombang 277,7 nm (Gambar 1a). Persamaan garis kurva kalibrasi furosemid dalam dapar fosfat pH 5,8 adalah (Gambar 1b) :

$$Y = 0,0627 + 0,0114 X \quad r = 0,9999$$



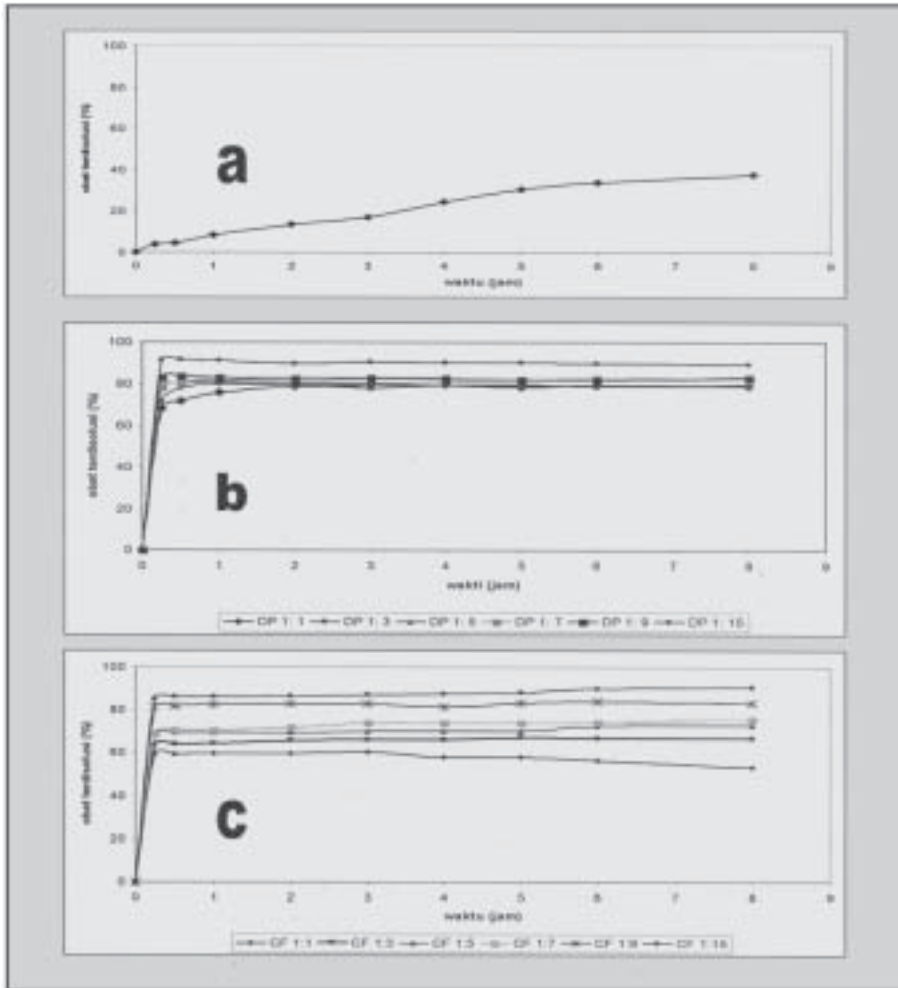
Gambar 1. Kurva serapan furosemid (a) dan kurva kalibrasi (b).

2. Karakterisasi fisikokimia dispersi padat dan campuran fisik

a. Uji disolusi

Hasil profil laju disolusi furosemid, dispersi padat, dan campuran fisik dengan perbandingan berat

furosemid dan PVP dalam media dapar pospat pH 5,8 dengan alat tipe dayung dapat dilihat pada tabel 1, 2, dan 3 dan gambar 2 dan 3. Laju disolusi dispersi padat lebih besar daripada laju disolusi campuran fisik dan furosemid. Laju disolusi campuran fisik lebih besar daripada furosemid.



Gambar 2. Kurva profil disolusi furosemid murni (a), dispersi padat furosemid-PVP (b) dan campuran fisik furosemid-PVP (c) dalam medium disolusi dapar fosfat pH 5,8.

Tabel 1. Data laju disolusi dispersi padat furosemid-PVP

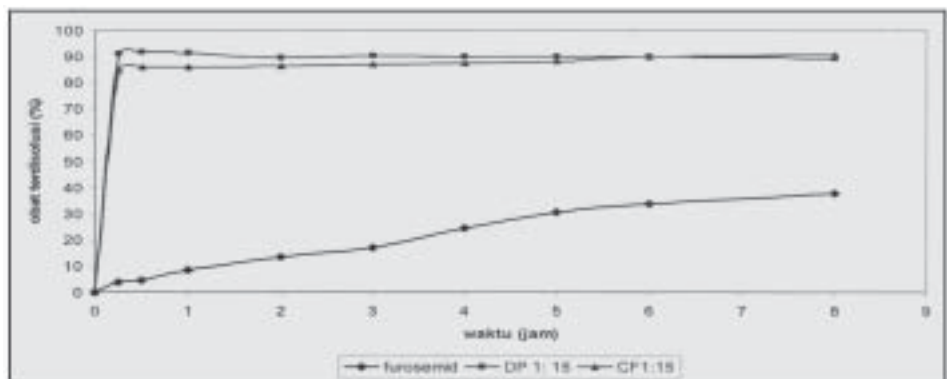
Waktu (jam)	Jumlah obat terdissolusi (%)					
	DP 1: 1	DP 1: 3	DP 1: 5	DP 1: 7	DP 1: 9	DP 1: 15
0,25	68,05	71,50	78,37	78,75	83,30	91,26
0,5	71,77	78,10	80,47	80,62	84,06	91,76
1	76,00	80,09	81,33	83,20	83,21	91,42
2	78,91	80,18	80,07	83,18	82,08	89,72
3	79,61	80,05	78,33	83,07	82,81	90,49
4	79,80	79,72	79,84	83,22	82,23	90,09
5	78,62	79,67	79,54	82,44	82,07	90,16
6	79,31	78,84	79,16	82,63	82,05	89,93
8	79,06	79,62	79,14	82,28	83,00	89,46

Keterangan: DP = Dispersi Padat

Tabel 2. Data laju disolusi campuran fisik furosemid-PVP

Waktu (jam)	Jumlah obat terdissolusi (%)					
	CF 1:1	CF 1:3	CF 1:5	CF 1:7	CF 1:9	CF 1:15
0,25	59,41	63,77	68,27	68,95	81,01	84,89
0,5	59,33	64,18	69,30	70,42	81,7693	86,09
1	59,66	64,32	69,38	70,59	82,49	86,04
2	59,68	65,96	69,39	71,83	82,82	86,57
3	60,67	66,18	69,98	73,88	82,87	87,20
4	57,87	66,33	69,99	73,96	81,34	87,39
5	57,87	67,17	70,13	74,01	83,32	88,16
6	56,54	66,82	72,45	74,51	84,12	89,93
8	53,50	66,89	72,84	75,79	83,35	90,72

Keterangan: CF = Campuran Fisik



Gambar 3. Kurva profil disolusi furosemid murni (a), dispersi padat furosemid-PVP 1:15 (b) dan campuran fisik furosemid-PVP 1:15 (c) dalam medium disolusi dapar fosfat pH 5,8.

Tabel 3. Data laju disolusi furosemid, campuran fisik furosemid-PVP 1:15 dan disperse padat furosemid-PVP 1:15.

Waktu (jam)	Jumlah obat terdissolusi (%)		
	Furosemid	CF 1:15	DP 1: 15
0,25	3,89	84,89	91,26
0,5	4,50	86,09	91,76
1	8,40	86,04	91,42
2	13,59	86,57	89,72
3	17,05	87,20	90,49
4	24,61	87,39	90,09
5	30,71	88,16	90,16
6	33,79	89,93	89,93
8	37,64	90,72	89,46

Tabel 4. Data spektrum inframerah furosemid

Gugus	Bilangan gelombang (cm ⁻¹)		
	furosemid	dispersi padat fur-PVP 1:15	campuran fisik fur-PVP 1:15
N-H sulfonamida	3397,2	3348,7	3394,7
N-H sekunder	3352,3	3297,9	3350,9
N-H sulfonamida	3284,9	3117,0	3287,8
C = O	1673,0	1664,9	1666,5
N - H	1565,8	1567,9	1566,2
S = O	1323,8	1390,5	1322,0
S = O	1144,3	1164,6	1144,7

b. Pola difraksi sinar X

Pengukuran difraksi sinar X furosemid, dispersi padat 1:15, campuran fisik 1:15, PVP dan perbandingan dari ketiganya dapat dilihat pada gambar 4. Puncak-puncak pola difraksi furosemid lebih tajam intensitasnya daripada dispersi padat dan campuran fisik. Intensitas puncak pola difraksi campuran fisik lebih tajam daripada dispersi padat.

c. Spektrum Inframerah

Hasil spektrum serapan inframerah furosemid, dispersi padat

1:15, campuran fisik 1:15, dan PVP dapat dilihat pada gambar 5. Spektrum inframerah berupa pita absorpsi dengan bilangan gelombang dari 4000 sampai 400 cm⁻¹. Data spektrum serapan inframerah furosemid, dispersi padat 1:15, dan campuran fisik 1:15 dapat dilihat pada tabel 4.

d. Uji termal

Hasil uji termal menggunakan *Differential Scanning Calorimetri* (DSC) dari furosemid, dispersi padat 1:15, campuran fisik 1:15, dan PVP dapat dilihat pada gambar 6. Furosemid

memiliki puncak eksoterm pada temperatur 209,33 sampai 225,09°C dengan titik puncak 214, 72°C. Dispersi padat memiliki titik puncak pada temperatur 90,23°C, campuran fisik memiliki puncak 93,82°C dan PVP memiliki puncak 104,61°C.

B. PEMBAHASAN

Dispersi padat furosemid-PVP dan campuran fisik furosemid-PVP dibuat dalam 6 variasi perbandingan berat untuk mengetahui kemampuan PVP dalam meningkatkan laju disolusi furosemid dalam sistem dispersi padat dan campuran fisiknya. Campuran fisik furosemid-PVP dibuat dalam perbandingan berat yang sama sebagai pembanding, untuk mengetahui perbedaan pengaruh antara campuran fisik dengan dispersi padat terhadap laju disolusi.

Interaksi antara molekul-molekul furosemid dan PVP dapat terjadi saat proses pembentukan dispersi padat. Molekul-molekul furosemid akan terdispersi dan terperangkap dalam jaringan polimer PVP dan saat pemanasan, dapat terjadi perubahan keadaan fisik furosemid menjadi bentuk amorf (Chiou et al 1971).

Kemampuan PVP untuk meningkatkan laju disolusi furosemid dalam dispersi padat dapat diketahui dari kenaikan laju disolusi setiap perbandingan berat. Interaksi yang terjadi lebih lanjut dikarakterisasi menggunakan metoda spektroskopi (FT-IR, XRD dan DSC).

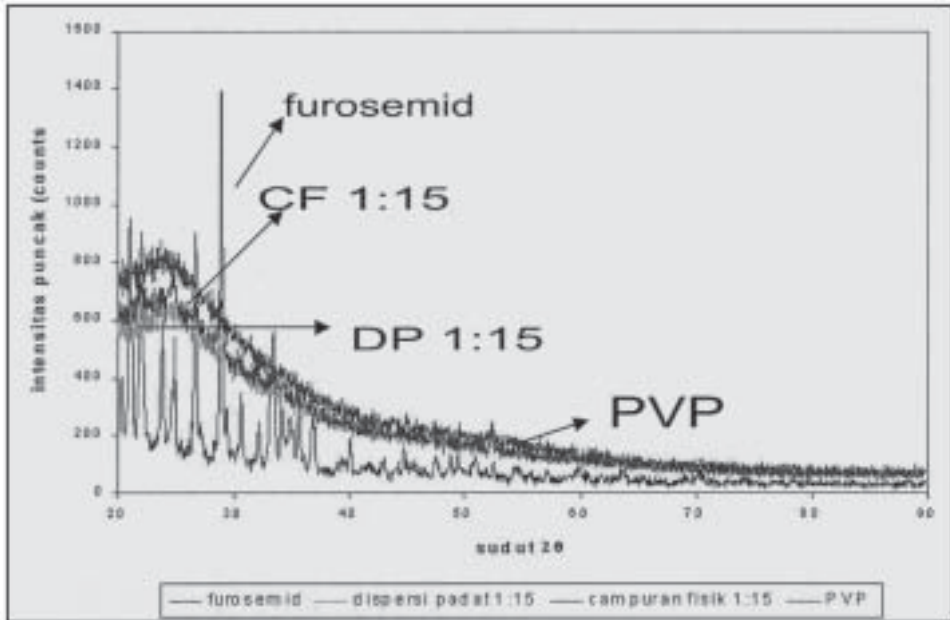
Hasil uji disolusi memperlihatkan

bahwa laju disolusi dispersi padat jauh lebih tinggi dibandingkan furosemid murni. Semakin besar perbandingan PVP terhadap furosemid, semakin tinggi laju disolusinya. Dari grafik pada gambar 5 diketahui bahwa laju disolusi campuran fisik juga meningkat, tetapi lebih kecil daripada dispersi padat furosemid-PVP.

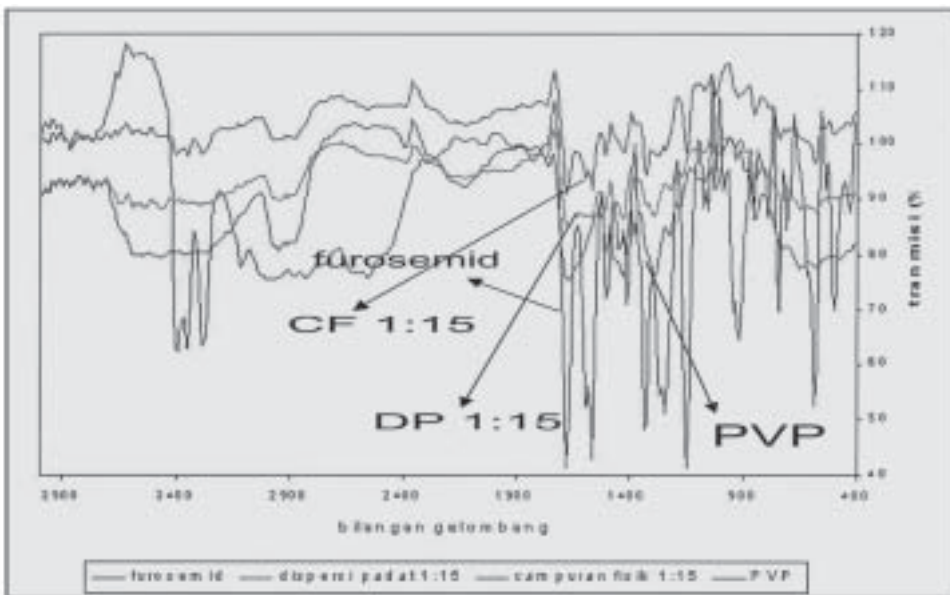
Furosemid mempunyai struktur kristal triklinik yang praktis tidak larut air. Dengan meningkatnya laju disolusi furosemid dalam dispersi padat dan campuran fisik, dapat disimpulkan bahwa telah terjadi perubahan keadaan kristal furosemid menjadi bentuk amorfnya akibat dari interaksi dengan PVP.

Gambar 4 hasil uji difraksi sinar X menunjukkan pola difraksi polimer PVP murni tipe amorf sedangkan pola difraksi furosemid murni menunjukkan tipe kristal. Pola difraksi campuran fisik dan dispersi padat mendekati pola dispersi PVP yang berbentuk amorf, dimana intensitas puncak-puncak kristal furosemid dalam dispersi padat dan campuran fisik pada perbandingan jumlah PVP yang rendah masih menunjukkan sinyal kristal meskipun tidak setajam furosemid murni. Semakin tinggi jumlah PVP dalam campuran fisik dan dispersi padat, semakin rendah intensitasnya.

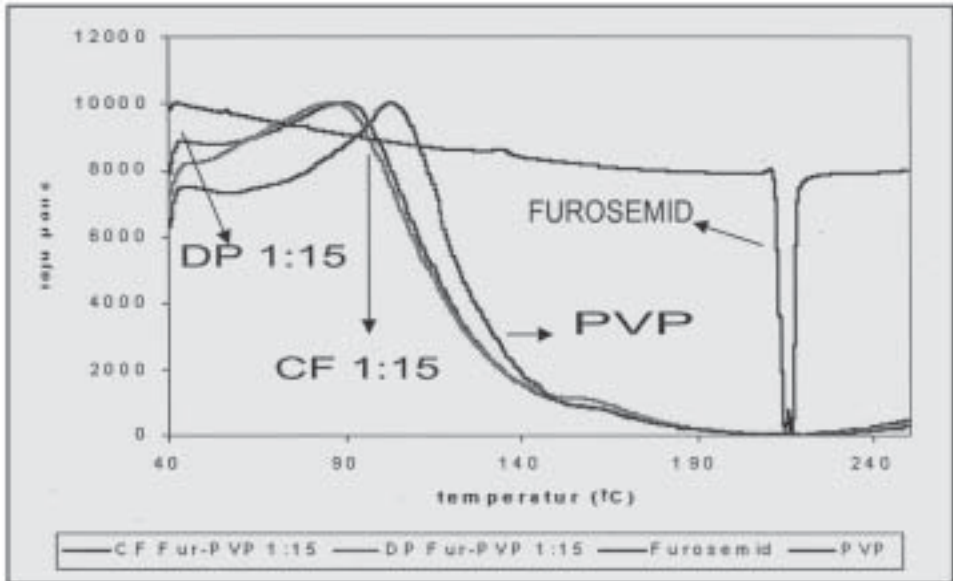
Difraksi sinar X furosemid menghasilkan difraktogram intensitas puncak yang tinggi pada sudut-sudut tertentu. Pola difraksi sinar-X, diketahui bahwa puncak-puncak tertinggi



Gambar 4. Pola difraksi sinar X serbuk furosemid, PVP, campuran fisik furosemid-PVP 1:15 dan dispersi padat furosemid-PVP 1:15.



Gambar 5. Spektrum FTIR furosemid, PVP, campuran fisik furosemid-PVP 1:15 dan dispersi padat furosemid-PVP 1:15.



Gambar 6. Termogram DSC furosemid, PVP, campuran fisik furosemid- PVP 1:15 dan dispersi padat furosemid-PVP 1:15.

furosemid berada dalam kisaran sudut 20 sampai 90°. Puncak-puncak tersebut menunjukkan bahwa furosemid masih berada dalam bentuk kristalnya. Difraktogram dispersi padat furosemid-PVP 1:15 mempunyai puncak-puncak dengan intensitas yang lebih kecil daripada furosemid. Furosemid dalam dispersi padat telah berada dalam bentuk amorf. Campuran fisik furosemid mempunyai beberapa puncak dengan intensitas yang lebih tajam daripada dispersi padat furosemid. Furosemid dalam campuran fisik masih mempunyai bentuk kristal.

Intensitas puncak difraktogram menunjukkan banyaknya fasa kristal dalam sampel uji. Semakin tinggi puncak, semakin besar fasa kristal, sebaliknya semakin kecil intensitas

puncak semakin kecil fasa kristalnya. Intensitas difraktogram dihasilkan oleh difraksi sinar-X yang mengenai permukaan kristal dengan sudut-sudut difraksi tertentu (Suryanarayana et al. 1998).

Penurunan intensitas puncak-puncak pada dispersi padat menunjukkan adanya perubahan bentuk kristal menjadi bentuk amorf. Hal ini kemungkinan disebabkan karena ikatan antarmolekul furosemid yang membentuk kristal telah terdeformasi. Kemungkinan adanya ikatan antar molekul akibat interaksi furosemid dan PVP dapat diketahui dari spektrum inframerah dimana terjadi pergeseran pita absorpsi.

Spektrofotometer inframerah bekerja berdasarkan besarnya vibrasi yang dihasilkan oleh atom-atom yang

berinteraksi. Vibrasi dari atom-atom umumnya adalah tarik ulur (*stretching*) dan naik-turun (*bending*). Vibrasi dari atom-atom yang berinteraksi akan menghasilkan frekuensi tertentu. Frekuensi berbanding lurus dengan bilangan gelombang (cm^{-1}). Setiap interaksi antar atom atau gugus mempunyai frekuensi tertentu dan muncul pada bilangan gelombang tertentu pada spektrum. Setiap interaksi atom-atom dapat memiliki kedua jenis vibrasi tersebut, sehingga muncul di dua bilangan gelombang yang berbeda (Skoog D.A et al).

Gugus-gugus pada furosemid diketahui dari serapan pada bilangan gelombang dan intensitasnya. Furosemid memiliki gugus amin sekunder dengan vibrasi *stretching* dan *bending*. Gugus lainnya adalah gugus amin primer yang berada dalam gugus sulfonamida, gugus karboksilat dan ikatan rangkap antara S dan O. Terdapat ikatan hidrogen intramolekular antara gugus amin sekunder dan gugus karboksilat. Ikatan hidrogen intermolekular antara atom H pada amin primer dan O pada gugus sulfonamide (Doherty et al 1987).

Spektrum serapan inframerah dispersi padat dan campuran fisik menunjukkan furosemid mengalami pergeseran pita absorpsi. Selain itu intensitas pita absorpsi juga berkurang dan melandai. Pergeseran pita terjadi pada beberapa gugus, yaitu pada gugus amin sekunder, gugus amin primer pada sulfonamida, karboksilat dan S=O pada gugus sulfo-

namida. Gugus amin primer sulfonamida (*stretching*), amin sekunder, gugus S=O, dan karboksilat bergeser ke bilangan gelombang yang lebih rendah, sedangkan amin primer vibrasi *bending* mengalami sedikit pergeseran ke bilangan gelombang yang lebih besar. Intensitas pita absorpsi jauh menurun dan melandai, terutama pada daerah bilangan gelombang 3700 - 3000 cm^{-1} . Analisis difraksi sinar X dan inframerah memperlihatkan berubahnya struktur kristal furosemid dalam dispersi padat. Struktur furosemid terdeformasi karena terbentuknya ikatan antara molekul furosemid dan PVP. Hasil spektrum ini menunjukkan adanya ikatan hidrogen.

Gugus-gugus pada molekul furosemid diduga berinteraksi dengan PVP membentuk ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen yang mungkin terbentuk adalah ikatan antara atom O pada PVP dengan atom H pada gugus amin sekunder, atom H pada gugus amin primer sulfonamida, dan atom H pada gugus karboksilat furosemid. Pergeseran pita spektrum terbesar terjadi pada gugus amin primer sulfonamida. Pergeseran yang besar dan intensitas pita yang melandai menunjukkan kemungkinan terbesar ikatan hidrogen terjadi pada gugus ini, yaitu pada atom H gugus amin primer sulfonamida. Kemungkinan yang lain, yaitu pada gugus amin sekunder dan karboksilat dapat terjadi tetapi tidak sebesar pada sulfonamida. Pergeseran pada gugus ini tidak sebesar pada amin, primer,

bahkan pergeseran pada gugus karboksilat sangat kecil. Hal ini disebabkan karena adanya ikatan hidrogen molekular antara karboksilat dan amin sekunder (Doherty et al 1987).

Perubahan bentuk kristal menjadi amorf dapat digambarkan dari pola hasil uji termalnya. Termogram furosemid, memperlihatkan puncak eksotermis, yang menunjukkan bentuk kristal. Temperatur titik lebur furosemid dapat dilihat dari awal terbentuknya puncak eksotermis, yaitu pada 209,33°C. Termogram PVP menunjukkan puncak pada temperatur 104,61°C, sedangkan dispersi padat 1:15 dan campuran fisik mengalami pergeseran ke temperatur yang lebih rendah (93,82°C dan 90,23°C).

Pada termogram dispersi padat 1:15 dan campuran fisik 1:15, PVP terlihat dominan dan tidak ada tanda puncak eksotermis seperti pada termogram furosemid. Hal ini terjadi karena adanya interaksi antara PVP dengan furosemid yang menyebabkan perubahan bentuk kristal furosemid menjadi amorf, sehingga tidak ada lagi puncak eksotermis yang menunjukkan adanya fasa kristal dan menurunkan temperatur puncak PVP.

Hasil dari karakterisasi fisikokimia yang dilakukan memperlihatkan terjadinya interaksi antara furosemid dengan PVP baik dalam bentuk campuran fisik maupun dispersi padat. Interaksi yang terjadi menurunkan fase kristal furosemid dan meningkatkan fase amorfnya

sehingga meningkatkan laju disolusi furosemid. Dengan meningkatnya laju disolusi furosemid diharapkan dapat memperbaiki bioavailabilitas furosemid per oral.

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa polivinilpirolidon (PVP) dapat meningkatkan laju disolusi furosemid dalam sistem dispersi padat. Dari enam variasi perbandingan dispersi padat furosemid dan PVP, didapatkan bahwa PVP dengan berat limabelas kali furosemid dalam dispersi padat memiliki laju disolusi tertinggi. Peningkatan yang cukup tinggi juga didapatkan dalam sistem campuran fisik furosemid-PVP.

Hasil karakterisasi fisikokimia (FT-IR, XRD dan DSC) menunjukkan terjadinya perubahan keadaan padat kristal furosemid menjadi bentuk maorf dalam dispersi padat.

B. SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jenis polimer pembawa yang lain dan juga perlu dilakukan penelitian uji bioavailabilitas dispersi padat furosemid-PVP dalam bentuk sediaan farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

Abdou HM *Dissolutions Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publishing Co, 1989.

- Akbuga J., Gursoy A., dan Yetimoglu F. *Preparation and Properties of Tablets Prepared from Furosemide-PVP Solid Dispersion System*. Drug Dev. Ind. Pharm, 14(15-17)1998: 2091-2108.
- Akbuga J., Gursoy A., dan Kendi E. *The Preparation and Stability of Fast Release Furosemide-PVP Solid Dispersion*. Drug Dev. Ind. Pharm. 14(10). 1998: 1439-1464.
- Al-Obaid A.M., Al-Shammary, dan Al-Rashood K.A.M, *Analytical Profiles of Drug Substances*. Vol 18: 989:153-193.
- Chiou W.L., Riegelman S, *Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System*. J. of Pharm. Sci 60(9). 1971: 1281-1302.
- Doherty C., dan York P. *Evidence for Solid and Liquid State Interactions in a Furosemide-PVP Solid Dispersion*. J. of Pharm. Sci 76(9).1987: 731-737.
- Lannucelli V. *PVP Solid Dispersion for the Controlled Release of Furosemide from a Floating Multiple-Unit System*. Drug Dev. Ind. Pharm 26(96).2000: 595-603.
- Pignatello R, Ferro M, Puglisi G., *Preparation of Solid Dispersion of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs with Acrylic Polymers and studies on Mechanisms of drug polymer interactions*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 3(2) 2002.
- Skoog D.A., West D.M., dan Holler F. James. *Fundamentals of Analytical chemistry*. 7th Ed. Saunders Collage. 557-592.
- Suryanarayana C dan Norton G, *X-Ray Diffraction a Practical Approach*, Plenum Press, New York, 1998.
- Syukri Y., T. Yuwono, dan L. Hakim. *Preformulasi Sediaan Furosemida Mudah Larut*. Majalah Farmasi Indonesia, 13(1) 2002: 50-54.
- Villiers M.M., dan J.G. van der Watt. *Dissolution from Ordered Mixtures: The Effect of Stirring Rate and Particle Characteristic on the Dissolution Rate*. Drug Dev. Ind. Pharm, 15(4) 1989: 621-627.
- Suryanarayana C dan Norton G, *X-Ray Diffraction a Practical Approach*, Plenum Press, New York, 1998.