

REVIEW ARTIKEL : PENINGKATAN KELARUTAN FUROSEMIDE DENGAN BERBAGAI METODE DISPERSI PADAT

Firman Gustaman, Rizki Abdurochman Assidik*, Nabila Maulidia Ulfah, Tanty Yulianty, Dadi Supriadi, Nabila Nur Najma Alfisyahrin, Sinka Lansini, Syipa Nurkamilah, Dona Fitriani, Qarin Nurazmi Diningrum
Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: rizkiabdas@gmail.com

Received: July 2024; Revised: July 2024; Accepted: August 2024; Available online: August 2024

Abstract

Furosemide is a diuretic drug primarily used in the treatment of hypertension. This drug is classified as a class IV drug according to the biopharmaceutical classification system (BCS) and has low solubility and oral bioavailability. Solubility is an important parameter for the pharmaceutical industry in designing the right dosage form, because drug solubility determines drug absorption and affects its therapeutic efficacy. Solid dispersion aims to increase the solubility and bioavailability of water-insoluble drugs. Water-insoluble drugs generally have a low dissolution rate, so their absorption into the bloodstream is also low. The solid dispersion method has been widely used to improve the solubility and dissolution characteristics of the drug furosemide, and its solubility and dissolution rate can be improved by various solid dispersion preparation methods such as Solvent Evaporation, Fusion Methode, Differential Scanning Calorimeter (DSC), and Co-Grinding. Various carrier polymers that can be used in the preparation of solid dispersions are also reviewed in this article. The results of the review show that the solubility of furosemide can be improved by using an appropriate polymer and an appropriate solid dispersion method.

Keywords: *solubility, furosemide, solid dispersion, dissolution rate.*

Abstrak

Furosemide adalah obat diuretik terutama digunakan dalam pengobatan hipertensi. Obat ini diklasifikasikan sebagai obat kelas IV sesuai sistem klasifikasi biofarmasi dan memiliki kelarutan dan ketersediaan hayati oral yang rendah. Kelarutan merupakan parameter yang penting bagi industri farmasi dalam mendesain bentuk sediaan yang tepat, karena kelarutan obat menentukan absorpsi obat dan berpengaruh pada efektivitas terapinya. Dispersi padat bertujuan untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati obat yang sulit larut dalam air. Obat yang sulit larut dalam air umumnya memiliki laju disolusi yang rendah, sehingga penyerapannya ke dalam aliran darah juga rendah. Metode dispersi padat telah digunakan secara luas untuk meningkatkan karakteristik kelarutan dan disolusi obat furosemide, dapat ditingkatkan kelarutan dan laju disolusinya dengan berbagai metode pembuatan dispersi padat seperti metode *Solvent Evaporation, Fusion Methode, Differential Scanning Calorimeter (DSC), Dan Co-Grinding*. Berbagai polimer pembawa yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat juga direview dalam artikel ini. Dari hasil review terbukti bahwa kelarutan furosemide dapat di tingkatkan dengan menggunakan polimer yang sesuai dan metode dispersi padat yang sesuai.

Kata kunci: *kelarutan, furosemide, dispersi padat, laju disolusi*

PENDAHULUAN

Kelarutan merupakan salah satu faktor yang sangat penting di dunia farmasi. Kelarutan dapat menjadi tolak ukur efektivitas obat dan penentuan konsentrasi atau dosis yang diberikan pada sirkulasi sistemik untuk menghasilkan respon farmakologi (Rahmawati, 2019).

Noyes dan Whitney (1897) menyebutkan bahwa faktor utama yang menentukan laju disolusi adalah kelarutan obat dalam air. Obat-obat yang kelarutannya rendah dalam air sering menimbulkan masalah pada proses absorpsinya, karena obat dapat diabsorpsi oleh tubuh jika sudah terdistribusi secara molekular (Sultan dkk, 2019).

Dispersi padat dapat didefinisikan sebagai campuran molekular atau *amorf* dari obat yang sukar larut dalam air dalam pembawa hidrofilik dimana sifat polimer memainkan peran penting dalam profil disolusi obat. Diperkirakan 40% entitas kimia baru yang ditemukan sulit larut dalam air. Dispersi padat adalah sistem yang mengandung zat aktif tercampur dengan polimer hidrofilik dalam bentuk padat. Zat aktif dapat terdispersi secara molekular, terlarut, atau dalam bentuk partikel *amorf* atau kristal di dalam polimer (Gozali dkk, 2015).

Furosemide adalah asam benzoat 5-(aminosuphonyl)-4-chloro-2-(2-furylmethyl amino), merupakan obat diuretik, terutama digunakan dalam pengobatan hipertensi. Obat ini diklasifikasikan sebagai obat kelas IV sesuai *Biopharmaceutical classification system* (BCS) dan memiliki kelarutan dan ketersediaan hayati oral yang rendah, salah satu penyebab utama rendahnya ketersediaan hayati oral adalah kelarutannya yang rendah. Furosemid, suatu diuretik, menghambat reabsorpsi air di nefron dengan menghalangi kotransporter natrium kalium klorida di bagian tebal lengkung Henle. Hal ini dicapai melalui penghambatan kompetitif pada tempat pengikatan morida pada ko transporter, sehingga mencegah pengangkutan natrium dari lumen lengkung Henle ke *interstitium basolateral*. Akibatnya, lumen menjadi lebih hipertonik sedangkan interstitium menjadi kurang hipertonik, yang pada gilirannya mengurangi gradien osmotik untuk reabsorpsi di seluruh nefron. (Mangal, 2016).

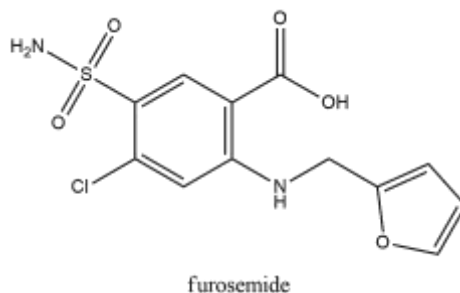
METODE

Dalam review artikel ini, metode pencarian data menggunakan berbagai jurnal penelitian yang telah dipublish baik nasional maupun internasional dari 10 tahun terakhir yaitu 2014-2024. Pencarian menggunakan sistem pencarian online dari database elektronik seperti *google scholar*, *Pubmed*, *Publish or Perish*, *Science Direct*, dan situs penyedia jurnal yang lain. Kata kunci yang digunakan diantaranya "Furosemide", "Dispersi Padat", "Peningkatan Kelarutan Dispersi Padat", "Peningkatan Kelarutan Furosemide", "Dispersi Padat Furosemide", "*Solid Dispersion*" dan "*Solid Dispersion of Furosemide*".

HASIL DAN PEMBAHASAN

Furosemide, tergolong obat diuretik, merupakan senyawa asam benzoat 5-(aminosuphonyl)-4-chloro-2-(2-furylmethyl amino). Obat ini umumnya digunakan untuk mengobati hipertensi (tekanan darah tinggi). Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Furosemide dikategorikan sebagai obat kelas IV. Artinya, obat ini memiliki kelarutan dan ketersediaan hayati oral yang rendah. Salah satu faktor utama yang

memengaruhi rendahnya ketersediaan hayati oral adalah kelarutannya yang hanya 8,9 mg/mL. Furosemide bekerja dengan menghambat reabsorpsi air di nefron ginjal. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghalangi kotransporter natrium kalium klorida di bagian tebal lengkung Henle. Kotransporter ini bertanggung jawab untuk penyerapan kembali natrium dan klorida dari urin ke dalam darah. Penghambatan kotransporter natrium kalium klorida oleh Furosemide menyebabkan lebih banyak natrium dan klorida dikeluarkan bersama urin. Hal ini meningkatkan volume urin dan membantu menurunkan tekanan darah.



Gambar 1. Struktur Kimia Furosemide (ChemdrawUltra)

Dispersi padat adalah suatu keadaan dimana zat aktif terdispersi ke dalam polimer hidrofilik pada keadaan padat (Gozali dkk, 2015). Dispersi padat merupakan salah satu strategi yang berhasil untuk meningkatkan pelepasan obat dari obat yang sukar larut air. Sekiguchi dan Obi adalah orang pertama yang menjelaskan tentang dispersi padat pada tahun 1961 (Singh dan Sarangi, 2017).

Dari hasil studi literatur beberapa jurnal, diperoleh data mengenai teknik berbagai metode dispersi padat dan polimer yang dapat meningkatkan kelarutan pada Furosemide. Hasil peningkatan kelarutan Furosemide dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Metode Dispersi Padat yang dapat meningkatkan Kelarutan Furosemide

No	Metode	Pembawa	Perbandingan	Hasil					Referensi
				kelarutan (mg/mL)			Disolusi (%)		
				K1	K2	Waktu (menit)	D1	D2	
1.	Dispersi padat Penguapan pelarut	PEG 6000 dan poloxamer 407	1:4:4	8,9	88,47	60	40	82	(Gahandule Mangal,2016)
2.	Dispersi padat metode co-grinding	Crospovidone dan selulosa mikrokristalin	1:1	20	100	60	62.2	84,5	(Mohammad Reza Saihi et. al, 2014)

3	Dispersi padat metode Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)	Eudragit L-100 dan PVP K-90	1:1	3,18	28,36	60			(Viviana De Caro et. al 2017)
4.	Fusion method	poloxamer 188 dan PEG 6000	1:1			60	40	86,67	(Halim et. al, 2019)
5.	Solvent evaporation method	Poli vinil Pirolidon K 30	1:4			60	40	85,77	(Meenakshi1, Azhar Denmark Khan 2017)
6.	Solvent evaporation method	PVP K30	1:5	432	1149	5	65	100	(Jahangiri et. al, 2015)
7.	Solvent evaporation method	PEG 4000 Carplex 80	1:2:3			120	35,09	69,16	(Sarker, 2018)
8.	Dispersi padat metode penguapan pelarut	FUR dan PVP-K30	1:2	10	40	30	38,54	38,46	(Eman Husain Elmubarak1, Zuheir Abdelrahman Osman, Mohammed Abdelrahman. 2021)
9.	Dispersi padat dengan metode pelarut	PVP	1:7	34,49	344,24	25	3,89	78,75	(Sutriyo, Rosmaladewi, Filosane FH. 2015)

Ket : K1= furosemide murni, K2 = furosemid + Pembawa, D1 = disolusi furosemide murni, D2 = Disolusi Furosemide + pembawa

Menurut data yang diperoleh, Metode pembuatan dispersi padat pada furosemide yang digunakan adalah dengan *Solvent evaporation, cogrinding, metode differential scanning Calorimeter (DSC), dan fusion method.*

1. Penguapan pelarut

Metode penguapan pelarutan (*Solvent Evaporation Methods*) Pembuatan dispersi padat dengan metode penguapan pelarut adalah melarutkan campuran dua komponen padat dalam suatu pelarut organik, diikuti dengan penguapan pelarut. Metode penguapan pelarut dapat menggunakan menggunakan aliran nitrogen

(gas N₂), pengeringan dengan vakum, *spray drying*, *freeze drying (lyophilization)*, dan *supercritical fluids (SCF)*. Gas nitrogen merupakan gas inert dan memiliki tekanan uap tinggi sehingga umum digunakan. Salah satu syarat penting untuk pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan adalah bahwa obat dan pembawa cukup larut dalam pelarut. Suhu yang digunakan untuk penguapan pelarut biasanya terletak pada kisaran 23-65°C. Massa padat digerus, diayak dan dikeringkan.

Dengan menggunakan metode ini, menurut penelitian (Gahandule mangal, 2016) furosemide dengan pembawa PEG 6000 dan *poloxamer* 407 pada rasio 1:4:4 dapat meningkatkan kelarutan obat 11 kali lipat sebesar 88,47 % dan hasil uji disolusi dengan pembawa PEG 6000 dan *poloxamer* 407 pada rasio 1:4:4 terjadi peningkatan disolusi sebesar 82%. Kemudian menurut penelitian (Meenakshi1, Azhar Denmark Khan 2017) menggunakan pembawa Poli vinil Piroolidon K 30 1:4 dapat meningkatkan laju disolusi hingga sebesar 85,77%. Selanjutnya menurut penelitian Jahangiri *et. al.*, (2015) menggunakan pembawa PVP K30 dengan perbandingan 1:5 dapat meningkatkan kelarutan sebesar 1,149 dan hasil uji disolusi dengan pembawa PVP K30 dengan perbandingan 1:5 dapat meningkatkan laju disolusi sampai dengan 100%. Menurut Penelitian Sarker (2018) dengan pembawa PEG 4000 dan Carplex 80 dengan perbandingan 1:2:3 dapat meningkatkan laju disolusi sampai dengan 69,16%. Pada penelitian Eman Husain *et.all* (2021) dengan pembawa PVP-K30 dengan perbandingan 1:2 dapat meningkatkan kelarutan hingga 4 kali lipat dan juga dapat meningkatkan laju disolusi hingga 38,46%.

2. *Co-grinding*

Co-grinding adalah salah satu metode pembuatan kompleks inklusi pada kepadatan dengan kelebihan diantaranya yaitu lebih murah, teknisnya sederhana, dan ramah lingkungan karena tanpa pelarut organik yang terkadang bersifat toksik. *Co-grinding* melibatkan aktivasi bahan secara mekanokimia. Aktivasi mekanokimia selama proses *co-grinding* membantu meningkatkan kelarutan bahan aktif melalui efek *amorphization* dan reduksi ukuran partikel.

Menurut penelitian Mohammad Reza Saihi *et. al.*, (2014) menunjukkan bahwa kelarutan dan laju disolusi furosemide dengan pembawa Crospovidone dan selulosa mikrokristalin dengan perbandingan 1:1 hasilnya mengalami peningkatan, untuk kelarutan awalnya 20 mg/mL meningkat menjadi 100 mg/mL dan untuk laju disolusinya dari 62,2% menjadi 84,5%. Dari hasil tersebut menandakan bahwa dengan menggunakan metode *co-grinding* kelarutan dan laju disolusi furosemide dapat meningkat.

3. *Differential scanning calorimeter (DSC)*

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan metode non-kimiawi dengan menggunakan prinsip menempatkan sampel dan acuan dalam suatu oven kecil dengan menggunakan suhu yang sama. DSC mengukur perubahan energi yang terjadi ketika sampel dipanaskan, didinginkan, atau ditahan secara isothermal, bersama dengan suhu terjadinya perubahan. Berdasarkan penelitian Viviana De Caro *et.al* (2017) metode DSC menggunakan pembawa Eudragit L-100 dan PVP K-90 dengan perbandingan 1:1 dapat meningkatkan kelarutan dari furosemide hingga 9 kali lipat sebesar 28,36 mg/mL.

4. *Fusion Method*

Metode Fusi ini pertama kali dikenalkan oleh Sekiguchi dan Obi (Yadav and Tanwar, 2015). Metode ini melibatkan pelelehan terhadap obat dan pembawa (Shrestha *et. al.*, 2017). Keuntungan dari metode ini yaitu

sederhana dan ekonomis dan dapat digunakan untuk obat yang stabil terhadap pemanasan (Yadav dan Tanwar, 2015). *Poloxamer* 188 dapat meningkatkan kelarutan furosemide karena sifatnya yang mudah larut dalam air (Baghel et. al, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian Halim et. al, (2019) furosemide dilakukan pengujian disolusi dengan menggunakan metode *fusion* dengan menggunakan pembawa *polxamer* 188 dan PEG 6000 mengalami peningkatan laju disolusi dari 40% menjadi 86,67%. Hal tersebut membuktikan bahwa furosemide dapat ditingkatkan laju disolusinya dengan menggunakan metode fusi dengan pembawa *Poloxamer* 188 dan PEG 6000.

KESIMPULAN

Dari hasil review beberapa jurnal diperoleh bahwa furosemide dapat ditingkatkan kelarutannya dan laju disolusinya dengan menggunakan polimer dan beberapa kombinasi polimer seperti PEG 6000 dan poloxamer 407, Eudagrit L-100 dan PVP K-90, Poloxamer 188, PVP K-30, PEG 4000 Carplex, FUR dan PVP K-30, dan lainnya. Metode yang digunakan dalam proses pembuatannya diantaranya adalah *Solvent Evaporation*, *Fusion Method*, *Differential Scanning Calorimeter (DSC)*, dan *Co-Grinding*. Terbukti dari beberapa jurnal yang sudah direview terdapat peningkatan kelarutan dan juga laju disolusi dari sebelum dan sesudah menggunakan metode dispersi padat tersebut

DAFTAR PUSTAKA

- Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ., (2016). Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9): 2527-2544. DOI: 10.1016/j.xphs.2015.10.008
- De Caro, V., Ajovalasit, A., Sutura, F. M., Murgia, D., Sabatino, M. A., & Dispenza, C. (2017). Development and characterization of an amorphous solid dispersion of furosemide in the form of a sublingual bioadhesive film to enhance bioavailability. *Pharmaceutics*, 9(3), 1–15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9030022>
- Elmubarak, E. H., Osman, Z. A., & Abdelrahman, M. (2021). Formulation and Evaluation of Solid Dispersion Tablets of Furosemide Using Polyvinylpyrrolidone K-30. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 13(2), 43–50. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2021v13i2.41554>
- Gozali D, Wardhana YW, Shofa., (2015). Formulasi dan Evaluasi Tablet Dispersi Padat Kalsium Atorvastatin, *Jurnal Pharmascience*, 2(2): 63-70. ISSN: 2460-9560
- Halim, T., Haque, N., Sohel, M. D., Khan, R. I., Ovi, M. M., Amal, L., & Kawsar, M. H. (2019). Study of Dissolution Enhancement of Furosemide by Solid Dispersion Technique Using Different Polymer. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 9(6), 329–338. <https://doi.org/10.29169/1927-5951.2019.09.06.6>

- Jahangiri A, Barzegar-Jalali M, Garjani A, Javadzadeh Y, Hamishehkar H, Afroozian A, Adibkia K., (2015). Pharmacological and Histological Examination of Atorvastatin PVP K30 Solid Dispersions, *Powder Technology*, 286: 538–545. DOI: 10.1016/j.powtec.2015.08.047
- Khan, A. D., Tinggi, S., & Farmasi, I. (2017). Perumusan dan Evaluasi Dispersi Padat Furosemid dalam Poli vinil Piroolidon K 30. *Jurnal Internasional Penelitian ChemTech*, 10(4), 160–171.
- Rahmawati, N. F. (2019). Review: Peningkatan Kelarutan Obat dalam Bidang Farmasi. *Farmaka*, 17(2). 346-350.
- Sarker MDS, Barman RK, Md. Ali A, Noguchi S, Iwao Y, Itai S, Wahed MII., (2018). Formulation Development and In-Vivo Evaluation of Atorvastatin Calcium Solid Dispersion in Streptozotocin Induced Diabetic Mice, *Pharmacology & Pharmacy*, 9(9): 395-414. DOI: 10.4236/pp.2018.99030
- Shrestha S, Sudheer P, Sogali BS, Soans D., (2017). A Review: Solid Dispersion, A Technique Of Solubility Enhancement, *Journal of Pharmaceutical Research*, 16(1): 25-31. DOI: 10.18579/jperkc/2017/16/1/112470
- Siahi-Shadbad, M. R., Ghanbarzadeh, S., Barzegar-Jalali, M., Valizadeh, H., Taherpoor, A., Mohammadi, G., Barzegar-Jalali, A., & Adibkia, K. (2014). Development and characterization of solid dispersion for dissolution improvement of furosemide by cogrinding method. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(4), 391–399. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.058>
- Singh N dan Sarangi Mk., (2017). Solid Dispersion - a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System, *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Science*, 3(2): 001-008. DOI: 10.19080/gjpps.2017.03.555608
- Sultan A, Ida N, Ismail I., (2019). Peningkatan Kadar Ketoprofen Terdisolusi melalui Pembentukan Dispersi Padat menggunakan Polivinil Alkohol (PVA), *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 5(1): 43 – 48. DOI: 10.22487/j24428744.2019.v5.i1.12096
- Sutriyo, Rosmaladewi, & Filosane, F. H. (2015). Pengaruh Polivinil Piroolidon. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, II(1), 30–42.
- Yadav B and Tanwar YS., 2015. Applications of Solid Dispersions, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2): 965-978. ISSN: 0975-7384.