

ARTIKEL PENELITIAN
DANA RUTIN UNAND 1999/2000
KONTRAK NO: 72/LP-UA/RUTIN/VIII/1999

Judul

FORMULASI TABLET SISTEM DISPERSI PADAT FUROSEMID-PVP
DAN EVALUASI KETERSEDIAAN HAYATINYA

Oleh

DRS. SALMAN, MCLAP
DRA. RAHMI NOVITA, MCLAP
DR. AUZAL HALIM, APT

KETUA
ANGGOTA
PENJEMBEING

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM



DEPARTEMEN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG, 1999

ABSTRACT

Tablet formulation of furoseamid-PVP solid dispersion system and bioavailability evaluation have been studied. The solid dispersion were prepared by solvent method with several variation ratio furoseamid-PVP namely 1:1, 1:3, 1:5 and 1:7.

Tablet prepared by using avicel PH 101 as excipient by direct compression method. Evaluation of bioavailability by using six volunteer with two ways cross over design and the Lasix[®] tablet were used as standard.

The result showed markedly the best tablets contained the solid dispersion furoseamid-PVP in ratio 1:1. Relative bioavailability of solid dispersion tablet is 107.69 %.

PENDAHULUAN

Kesadaran untuk menghasilkan obat yang bermutu tinggi merupakan konsepsi yang dianut oleh masyarakat baik di negara maju atau dinegara berkembang. Hal ini terlihat dengan diberlakukannya peraturan mengenai cara pembuatan obat yang baik (CPPO) di Industri-industri farmasi Indonesia.

Faktor utama yang menunjang performance pabrik adalah kualitas dari produknya, sehingga dewasa ini di seluruh dunia timbul kecenderungan ke arah tuntutan konsumen yang makin kuat atas kualitas, kualitas produk erat kaitannya kebutuhan pemakai, kualitas dimulai dari penentuan desain produk dan pengembangannya, kemudian diikuti dengan cara pembuatan yang baik (1). Tahapan awal untuk mendapatkan mutu adalah kajian terhadap preformulasi bahan berkhasiat dan bahan pembantu bahkan pada dekade terakhir ini bahan berkhasiat dimodifikasi dengan bahan pembantu untuk mendapatkan sifat fisika/kimia yang menguntungkan seperti melalui teknologi dispersi padat (2,3).

Dari penelitian sebelumnya didapatkan bahwa sistem dispersi padat furosemid-PVP dapat meningkatkan laju disolusi secara bermakna, disamping itu juga semakin tinggi konsentrasi PVP yang digunakan maka laju disolusi semakin tinggi yaitu pada perbandingan 1:7, dimana pada penambahan jumlah PVP selanjutnya tidak memberikan perbedaan yang bermakna (4).

Hasil penelitian Malia dkk (1997) juga diperoleh bahwa sistem dispersi padat furosemid-PVP memiliki ketersediaan hayati yang lebih baik jika dibandingkan dengan campuran fisiknya yaitu 187 % (5)

Berdasarkan kepada pemikiran diatas, dicoba merumuskan sistem dispersi padat furosemid-PVP pada berbagai perbandingan dengan metode cetak langsung menggunakan bahan pembantu avicel dan cab-on-sil, selanjutnya formula yang terbaik diuji ketersediaan hayatinya menggunakan sukralawen sehat.

METODE PENELITIAN

Langkah-langkah yang dilakukan dalam penelitian ini adalah:

1. Formula tablet
2. Evaluasi tablet
3. Uji disolusi
4. Uji ketersediaan hayati

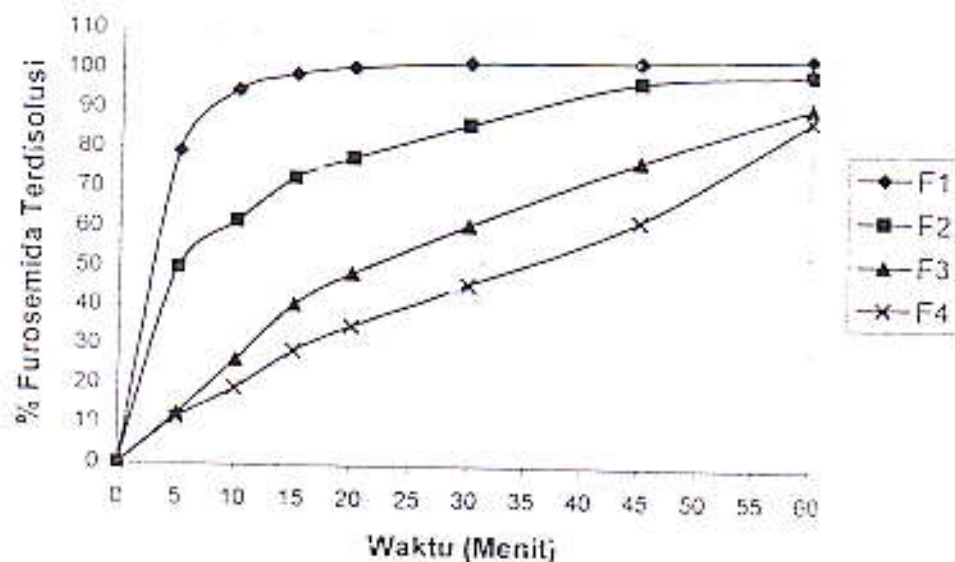
HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada evaluasi tablet seperti terlihat pada Lampiran II terlihat bahwa tablet formula I memenuhi persyaratan tablet sebagaimana persyaratan tablet yang terdapat dalam farmakope Indonesia IV, seperti penentuan waktu hancur diperoleh 0,32 menit sedangkan formula II, III dan IV diperoleh 20,33; 28,04 dan 35,07 menit. Tidak terpenuhinya persyaratan ini disebabkan karena jumlah PVP yang digunakan. PVP sebagai pendispersi sistem dispersi padat yang sifat sebagai pengikat dalam tablet sehingga semakin besar jumlah PVP maka penyalutan furosemid semakin kuat dan dengan adanya proses pencetakan akan dihasilkan tablet yang kompak (6).

Pada uji kerapuhan dan kekerasan terlihat bahwa semua formula memenuhi persyaratan yaitu kerapuhan tidak lebih 0,8% (7). Tablet dengan jumlah PVP yang semakin besar mempunyai kerapuhan yang kecil sedangkan kekerasan semakin besar karena sifat PVP sebagai pengikat yang menyebabkan tablet kuat dan kompak (7).

Pada pengukuran diameter dan tebal tablet, semua formula tablet memenuhi persyaratan yaitu diameter tidak lebih dari 7 kali dan tidak kurang dari $\frac{4}{3}$ kali tebal tablet. Hal yang sama juga terlihat pada pengukuran bobot rata-rata dan penentuan kadar zat aktif, dimana semua formula tablet memenuhi persyaratan yaitu penyimpangan bobot rata-rata tidak lebih dari 5% dan kadar zat aktif masih dalam batas 95 %-105% (8)

Pada penelitian disolusi tablet dengan menggunakan metode ayunan dalam larutan dapar fosfat pH 5,0 sebagai medium disolusi dapat dilihat bahwa semua tablet memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia IV yaitu dalam waktu 60 menit 80 bahan berkhasiat telah terdisolusi seperti terlihat pada lampiran III. Dari gambar 1 terlihat bahwa dengan meningkatnya jumlah PVP terjadi penurunan laju disolusi.

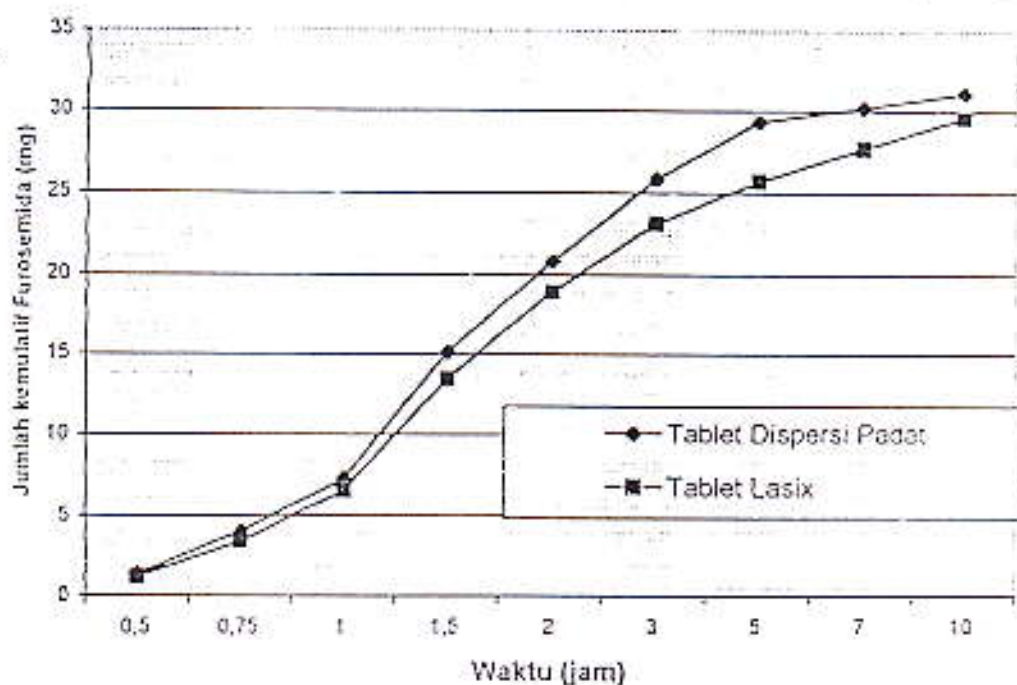


Gambar 1. Profil disolusi tablet formula I, II, III dan IV.

Dari hasil disolusi ditentukan parameter pelepasan furosemid dalam tablet. Kemudian pada A-60 dilakukan pengujian statistik t student. Hasil menunjukkan disolusi tablet pada formula I menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$).

Sehubungan formula I merupakan formula tablet yang terbaik selanjutnya dilakukan pengujian ketersediaan hayati yaitu membandingkan dengan tablet inovator Lasix dengan menggunakan rancangan silang dua arah pada 6 sukarelawan sehat. Seperti terlihat pada Lampiran IV, terlihat bahwa pada umumnya

Kadar furosemita dalam urin meningkat dengan bertambahnya waktu hingga mencapai puncak sekitar 1,5 jam setelah pemberian obat, kemudian menurun pada saat akhir pengambilan. Hal ini dipengaruhi oleh proses melarutnya obat dalam cairan tubuh disertai tempat absorpsi yang berlangsung secara bertahap dan faktor luas membran tempat absorpsi yang terbatas. Harga rata-rata jumlah kumulatif obat yang diekresikan melalui urin untuk tablet dispersi padat adalah 31,1049 sedangkan untuk tablet inovator Lasix adalah 29,8929. Kedua harga ini menunjukkan perbedaan yang bermakna pada $p < 0,05$ dan diperoleh ketersediaan hayati relatifnya adalah 107,69 % seperti terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Jumlah kumulatif furosemid yang diekresikan melalui urin dari tablet dispersi padat dan tablet inovator

Bila diamati hasil farmakokinetik furosemid dalam urin pada masing-masing sukarelawan, terlihat memberikan hasil yang berbeda untuk masing-masing individu. Hal ini

memberlihatkan walaupun sukandilawan telah dipilih sedemikian rupa ; sehingga mempunyai umur, jenis kelamin, berat badan yang hampir sama serta perlakuan yang sama, tetapi memberikan konsentrasi furosemid yang berbeda dalam urin, hal ini disebabkan karena adanya keragaman farmakokinetik seperti terlihat pada Lampiran V.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Formula tablet yang terbaik adalah formula sistem dispersi padat furosemid -PVP dengan perbandingan 1:1
2. Ketersediaan hayati relatif tablet sistem dispersi padat furosemid -PVP adalah 107, 69%.

6. Daftar Pustaka

- Sasilo.S., "Dasar Pengertian CPOB dan Perkembangannya Dimasa yang akan Datang",
Proceeding Seminar Validasi di Industri Farmasi, Bandung, 1992.
-, "Preformulation a Physicochemical Properties", 1979.
- W.L. Chion and S. Riegelman, " Pharmaceutical Application of Solid Dispersion
System", *J. Pharm Sci*, 60 (9), 1971.
- Safuan dkk, "Studi Sistem Dispersi Padat Furosemida-PVP", Laporan Penelitian
SPP/DPP Unand 1998.
- Halima.A. Salman, Erizal, "Profil Ketersediaan Hayati Sistem Dispersi Padat
Furosemida-PVP", *J. Sains dan Teknologi Farmasi* 2 (2) 1997.
- Muhammad. K, " Teknologi Farmasi Sediaan Solid : Tablet", Pharos Indonesia, 1992.
- Lachman, L., " The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2nd Edition,
Philadelphia, 1976.
- Departemen Kesehatan.R.I, Farmakope Indonesia edisi IV, Jakarta, 1995
- Mutschler.E, Dinamika Obat, Edisi 5, Terjemahan Anna R.T dkk, ITB,1991.
10. James C Boylan et.al, Hand Book of Pharmaceutical Excipients, 1986.
11. Abdulou H.M, Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence, Mack Publishing Co,
Pensylvania, 1980

lampiran 1.: Formula Tablet

Bahan	Formula			
	I	II	III	IV
Sistem dispersi padat	80	160	240	320
Furosemid-PVP (mg)				
Avicel PH 101 (mg)	268,25	188,25	108,25	28,25
Cap-O-Sil (mg)	1,75	1,75	1,75	1,75
Jumlah (mg)	350	350	350	350

Peterangan:

- * I : Formula tablet sistem dispersi padat furosemid-PVP 1:1
- * II : Formula tablet sistem dispersi padat furosemid-PVP 1:3
- * III : Formula tablet sistem dispersi padat furosemid-PVP 1:5
- * IV : Formula tablet sistem dispersi padat furosemid-PVP 1:7

gambar II.1: Hasil Evaluasi Tablet Sistem Dispersi Padat

Evaluasi	Formula			
	I	II	III	IV
Kekerasan tablet kg/cm ²	4,82	5,93	6,05	7,9
Diameter (mm)	9,73	9,73	9,73	9,73
Tebal (mm)	4,67	4,67	4,69	4,77
terapan	0,65	0,48	0,39	0,28
Bobot rata-rata (mg)	351	351	352	351
Waktu hancur (menit)	0,32	20,33	28,04	35,07
Padar zat aktif (%)	100,3	100,37	100,02	99,95

Lampiran III. Hasil Disolusi Tablet

Waktu (menit)	Persen zat terdissolusi formula			
	I	II	III	IV
5	79,30	49,93	12,59	11,47
10	94,89	61,76	26,31	19,12
15	99,12	72,86	40,65	28,80
20	100,90	78,02	48,77	35,29
30	102,35	86,71	61,19	46,04
45	102,82	97,34	77,56	62,57
60	104,21	100,10	91,97	88,56

Lampiran IV. Hasil Perhitungan Parameter Farmakokinetik Tablet Sistem Dispersi padat Furosemid dan Tablet Inovator

Subjek	0-10 Du (mg)	$t_{1/2}$ eliminasi (jam)	k_e (jam ⁻¹)	k_a (jam ⁻¹)
1	30.3730	2.0873	0.3722	0.4361
2	32.1130	1.9138	0.3621	0.4250
3	34.3000	1.8061	0.3837	0.4530
4	29.3360	1.5584	0.4447	0.4564
5	30.7170	2.0093	0.3449	0.4332
6	29.7930	1.9041	0.3940	0.4463
Rata-rata ± SD	31.1048 ± 1.6716	1.8798 ± 0.1685	0.3769 ± 0.0369	0.4417 ± 0.0112

Hasil perhitungan parameter farmakokinetika tablet inovator (Lasix®) pada 6 orang sukarelawan.

Subjek	0-10 Du (mg)	$t_{1/2}$ eliminasi (jam)	k_e (jam ⁻¹)	k_a (jam ⁻¹)
1	28.5720	5.4310	0.1276	0.3179
2	29.6290	3.6000	0.1925	0.3926
3	31.9430	3.6574	0.1895	0.4222
4	26.4740	5.2941	0.1309	0.3170
5	28.7790	4.9219	0.1408	0.3439
6	27.9000	3.8802	0.1786	0.3646
Rata-rata ± SD	28.8828 ± 1.6732	4.4641 ± 0.7716	0.1600 ± 0.0275	0.3597 ± 0.0384

Keterangan :

- Du^{0-10} = Jumlah total furosemida yang diekskresikan melalui urin dari 0 – 10 jam
 $t_{1/2}$ el = waktu paruh eliminasi
 k_e = tetapan kecepatan eliminasi
 k_a = tetapan kecepatan absorpsi

Lampiran 14. Jumlah Furosemid yang diekskresikan melalui Urin setelah Pemberian Tablet Sistem Dispersi Padat Furosemid dan Tablet Inovator

Waktu (Jam)	Sukarelawan						Rata-rata \pm SD (mg)
	1	2	3	4	5	6	
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	1,273	1,603	1,420	0,987	1,523	1,334	1,357 \pm 0,199
0,75	2,591	3,206	2,998	1,981	2,678	2,779	2,706 \pm 0,383
1,0	3,378	3,940	3,801	2,363	2,870	2,988	3,223 \pm 0,546
1,5	7,900	8,027	8,998	6,994	7,821	7,442	7,864 \pm 0,612
2	5,002	5,265	7,331	6,020	5,223	5,260	5,680 \pm 0,795
3	5,421	4,590	5,012	4,979	5,031	4,983	5,003 \pm 0,241
5	2,930	3,361	3,221	4,204	3,552	3,560	3,505 \pm 0,389
7	0,926	0,920	0,723	0,988	0,941	0,602	0,850 \pm 0,139
10	0,952	1,001	0,816	0,820	1,078	0,845	0,919 \pm 0,099

Jumlah Furosemida yang diekskresikan melalui urin setelah pemberian tablet inovator (Lasix[®]) pada sukarelawan

Waktu (Jam)	Sukarelawan						Rata-rata \pm SD (mg)
	1	2	3	4	5	6	
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,5	1,201	1,018	1,211	1,042	1,426	1,117	1,169 \pm 0,136
0,75	2,421	1,968	2,134	2,141	2,112	1,639	2,231 \pm 0,216
1,0	3,326	3,521	3,121	2,802	2,521	3,226	3,186 \pm 0,323
1,5	6,819	7,242	7,903	6,088	6,520	6,197	6,862 \pm 0,603
2	4,610	5,989	6,593	4,831	5,242	4,882	5,490 \pm 0,605
3	4,001	4,212	4,208	3,273	4,561	3,862	4,236 \pm 0,168
5	2,253	2,410	2,897	2,292	2,424	2,974	2,542 \pm 0,286
7	2,018	1,741	2,021	2,075	2,028	2,011	1,982 \pm 0,110
10	1,923	1,528	1,855	1,930	1,945	1,992	1,862 \pm 0,155

7. Curriculum Vitae (Ketua Peneliti)

A. Nama : Drs. Salman, Msi
NIP : 131.994.386
Pangkat/golongan : Penata muda Tk I/III B
Tempat/tanggal lahir : Panyaliran/26-11-1966
Pekerjaan : Staf Pengajar FMIPA Unand
Bidang Ilmu : Teknologi Farmasi

B. Pendidikan Formal

Sarjana : 1985-1990 FMIPA Unand
Apoteker : 1990-1991 FMIPA Unand
Pasca Sarjana : 1993-1995 ITB Bandung

C. Pengalaman Penelitian (2 tahun terakhir)

1. Stabilitas Kimia Metil Paraben dalam Larutan Hidroalkohol, Laporan BBI 1998.
2. Studi Sistem Dispersi Padat Furosemida-PVP, Laporan SPP/DPP Unand 1998.
3. Profil Ketersediaan Hayati Sistem Dispersi Padat Furosemida-PVP, J. Sains dan Teknologi Farmasi 2 (2) 1997.
4. Uji Laju Absorpsi Sistem Dispersi Padat Furosemida-PVP pada Sukarelawan, J.Sains dan Teknologi Farmasi 3 (1) 1998.
5. Penggunaan Kitosan pada Mikroenkapsulasi Sulfadiazin, J. Sains dan Teknologi Farmasi 3 (1) 1998.
6. Studi Sistem Dispersi Padat Furosemida-Urea, J. Sains dan Teknologi Farmasi 3 (1) 1998.