
UJI KELARUTAN UNTUK SELEKSI FASE MINYAK, SURFAKTAN DAN KOSURFAKTAN DALAM PREPARASI *SELF-NANO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SNEDDS)* FUROSEMID

Iis Wahyuningsih¹⁾, Sugiyanto²⁾, Ag. Yuswanto²⁾ dan Ronny Martien²⁾

¹⁾Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

²⁾Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada , Yogyakarta

e-mail : avinagil@gmail.com

ABSTRACT

Furosemide has a low solubility in water and leads to absorption profile this drug is highly variable after oral administration. Self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) is a drug delivery system that can be developed for furosemide to improve its absorption profile. Selection of oil phase, surfactant and cosurfactant has an important role in furosemide SNEDDS. The solubility of furosemide performed in the oil phase: oleic acid, red palm oil, and olive oil. The solubility of furosemide was also measured in a surfactant: tween 80, tween 20 and cremophor RH40 and the cosurfactant: propilenglikol (PG), polyethylene glycol (PEG) 400 and glycerol. The solubility test was performed at a temperature of 37°C and furosemide levels in the oil phase, surfactant and cosurfactant were determined by a spectrophotometer. Furosemide solubility in the oil phase of oleic acid, red palm oil, and olive oil are (158, 80 and 32) mg/mL respectively. Meanwhile, furosemide solubility in surfactant tween 80, tween 20 and cremophor RH40 are (278.889; 202.527 and 237.250) mg/mL respectively. In addition, the solubility of furosemide in a cosurfactant PG, PEG 400 and glycerol are (92.0; 1374.867 and 225.044) mg/mL respectively. This study concluded that the greatest furosemide solubility in the oil phase, surfactant and cosurfactant respectively is oleic acid, tween 80 and PEG 400. These materials can be selected as a component of furosemide SNEDDS.

Key words: furosemide, SNEDDS, oil phase, surfactant, cosurfactant

PENDAHULUAN

Selama pengembangan formulasi sebuah obat, banyak terjadi kegagalan dan diantara faktor-faktor yang bertanggung jawab atas kegagalan tersebut, 40% adalah karena profil bioavailabilitasnya tidak memuaskan (Van de Waterbeemd dan Gifford, 2003). Faktor utama yang bertanggung jawab terhadap rendahnya bioavailabilitas sebagian besar obat adalah kelarutan/laju disolusi obat yang rendah. Obat oral diklasifikasikan menurut Sistem Klasifikasi Biofarmasetika (BCS) menjadi empat kelas, dimana obat dikategorikan berkaitan dengan kelarutan/laju disolusi dan permeabilitasnya. Obat kelas IV adalah obat yang mempunyai kelarutan dan permeabilitas yang rendah (Amidon dkk, 1995; Lindenberg dkk, 2004).

Furosemid digunakan secara luas sebagai diuretik dalam terapi edema yang terkait dengan kelainan jantung, ginjal, gagal hati dan pengobatan hipertensi (Sweetman, 2009). Furosemid termasuk dalam kelas BCS IV (Custodio dkk., 2008; Granero dkk., 2010). Bioavailabilitas oral furosemid bervariasi sekitar 50-61% (Davis, 2005). Jumlah dan kecepatan obat mencapai sirkulasi sistemik dipengaruhi variasi antar dan inter subjek (Karkhile dkk.,2010).

Berbagai strategi telah dilakukan untuk memecahkan masalah kelarutan dan bioavailabilitas rendah termasuk pembentukan *incorporation* obat dengan pembawa lipid yang inert (Aungst, 1993), mikroemulsi/nanoemulsi (Gao dkk, 2011), *self emulsifying drug delivery sistem* (SEDDS) (Gursoy dan Benita, 2004), *self microemulsifying drug delivery sistem* (SMEDDS), *self nanoemulsifying drug delivery sistem* (SNEDDS) dan liposom. Diantara berbagai strategi tersebut, desain dan pengembangan SNEDDS menawarkan keuntungan yang potensial.

Dalam formula SNEDDS, desain kombinasi yang tepat dari minyak, surfaktan dan kosurfaktan akan menghasilkan droplet halus nanoemulsi minyak dalam air di usus halus (Date dan Nagarsenker, 2010). Pemilihan fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan sering kali berdasarkan kemampuannya untuk melarutkan obat (Sadurni dkk., 2005). Pemilihan jenis minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang memiliki kemampuan melarutkan lebih banyak zat aktif sangat penting untuk mendapatkan *drug loading* yang optimal (Pouton, 2006).

Fase minyak dalam penelitian ini yang akan diseleksi kemampuannya melarutkan furosemid adalah asam oleat, minyak sawit merah dan minyak zaitun. Sementara itu, surfaktan yang akan diseleksi adalah twen 20 (HLB 16,7), tween 80 (HLB 15) dan span 80. Ketiga surfaktan tersebut termasuk surfaktan nonionik yang umumnya relatif aman dibanding surfaktan ionik, sehingga lebih diterima untuk konsumsi oral (Porter dkk, 2008).

Surfaktan sendiri tidak cukup menurunkan tegangan antar muka minyak air untuk menghasilkan nanoemulsi sehingga memerlukan penambahan molekul amphiphilik rantai pendek atau ko-surfaktan untuk membantu menurunkan tegangan permukaan mendekati nol. Dalam penelitian ini, akan dilakukan pemilihan propilen glikol, PEG 400 dan glycerol sebagai kosurfaktan. PEG 400 dan glycerol termasuk dalam kategori *generally regarded as nontoxic and nonirritant material*, sedangkan propilen glikol termasuk dalam kategori *generally regarded as a relatively nontoxic material* (Rowe dkk., 2009).

METODE PENELITIAN

Bahan Penelitian

Bahan utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah : furosemid, asam oleat, minyak sawit merah, minyak zaitun, cromophor RH 40, tween 80, tween 20, propilenglikol, polietilenglikol, gliserol.

Alat Penelitian

Alat gelas (Pyrex), mikropipet (pipet PAL), neraca analitik (Sartorius BP 310P), vortex (Thermolyne Type 16700 Mixer), *hotplate stirrer* (Stuart CB162), *ultrasonic, sentrifuge, waterbath*, spektrofotometer.

Validasi Metode Analisis Furosemid

Penentuan LOD dan LOQ

Seri kadar furosemid dibuat dalam pelarut dapar fosfat pH 8. Masing-masing konsentrasi furosemid baku dibaca absorbansinya pada λ maksimum kemudian dibuat kurva regresi *linear* hubungan antara konsentrasi dengan absorbansinya. Selanjutnya, LOD dan LOQ ditentukan sesuai dengan persamaan 1 dan 2 (Harmita, 2004).

$$\text{LOD} = (3x \text{ SB}) + \text{YB} \dots \dots \dots (1)$$

$$\text{LOQ} = (10x \text{ SB}) + \text{YB} \dots \dots \dots (2)$$

Keterangan:

SB = simpangan baku respon analitik

YB = *intercept* dari kurva antara respon terhadap konsentrasi

Penentuan Kurva Baku, akurasi dan presisi

Penentuan kurva baku dilakukan sama dengan penentuan LOD dan LOQ, hanya diambil kadar furosemid yang nilai absorbansinya di atas LOQ. Selanjutnya, dibuat kurva regresi *linear* hubungan antara konsentrasi dengan absorbansinya, yang dinyatakan dalam persamaan kurva baku. Akurasi dalam penelitian ini ditentukan dengan membandingkan antara kadar yang terukur dengan kadar sebenarnya. Nilai presisi dilakukan dengan mengukur salah satu konsentrasi sampel secara berulang, selanjutnya ditentukan harga SD atau RSD.

Uji kelarutan dalam fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan

Furosemid berlebih ditambahkan ke dalam masing-masing vial berisi 10 mL minyak. Setelah ditutup, masing-masing campuran divorteks/diultrasonik selama 10 menit pada suhu 25°C untuk memudahkan pencampuran. Ditentukan lama waktu yang diperlukan untuk terjadinya penjuhan furosemid pada suhu kamar. Larutan dianggap jenuh jika tiga kali pengambilan sampel dengan selang waktu berurutan tidak menunjukkan peningkatan kadar *solute* yang bermakna.

Cuplikan furosemid diambil dari fase minyak yang telah jenuh oleh furosemid dan disentrifuge. Selanjutnya, bagian jernih diekstraksi dengan larutan dapar fosfat pH 8 sebanyak tiga kali. Hasil ekstraksi dikumpulkan dan ditentukan absorbansinya dengan menggunakan spektrofotometer. Dengan cara yang sama, furosemid ditentukan kelarutannya dalam surfaktan dan kosurfaktan.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Validasi Metode Analisa Furosemid

LOD yang diperoleh adalah sebesar 1,58 µg/mL. Nilai ini berarti kadar terkecil furosemid dalam pelarut dapar fosfat pH 8 dalam sampel yang mampu dideteksi oleh alat adalah sebesar 1,58 µg/mL. LOQ yang diperoleh adalah 5,29 µg/mL. Jika data yang diperoleh di bawah LOQ maka hasil yang diperoleh diabaikan atau dianggap *noise*.

Hasil uji *linearitas* diperoleh $R = 0,995$, sehingga dapat disimpulkan data *linear*, sedangkan rata-rata *recovery* diperoleh 101,86% dan %RSD $0,845 < 5$, sehingga dapat disimpulkan data akurat. Pada taraf kepercayaan 95% dan $n=7$, diketahui harga R tabel = 0,666 (Hartono, 2011). Harga R hitung yang diperoleh lebih besar dari harga R tabel sehingga persamaan regresi *linear* yang diperoleh mempunyai hubungan yang signifikan antara konsentrasi furosemid terhadap area.

Hasil presisi diperoleh SD sebesar 0,0093 dan nilai RSD sebesar 0,47%. Nilai RSD yang diperoleh $< 2\%$ sehingga metode analisa furosemid memenuhi kriteria presisi (Harmita, 2004).

Uji Kelarutan Furosemid

Studi kelarutan bertujuan untuk mengidentifikasi larutan pembawa minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang nantinya akan digunakan dalam formulasi SNEDDS. Pemilihan larutan pembawa dalam formulasi SNEDDS sangat penting untuk menghindari adanya pengendapan obat ketika berada di lumen usus (Jeevana dan Sreelakshmi, 2011). Hasil uji kelarutan furosemid dalam berbagai pembawa (fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan) tersaji pada tabel I.

Tabel I. Kelarutan Furosemid dalam Pembawa

Pembawa	Kelarutan (µg/mL)
Asam Oleat	157,57
Minyak Sawit merah	80,09
Minyak Zaitun	32,69
Tween 80	278,889
Tween 20	202,527
Cremophor	237,250
Propilenglikol	92,000
PEG 400	1.374,867
Gliserol	225,044

Penggunaan minyak yang tepat dapat meningkatkan kelarutan obat lipofilik, memfasilitasi *self* emulsifikasi, serta meningkatkan fraksi obat lipofilik yang diangkut melalui sistem limfatik usus. Hal ini akan dapat meningkatkan fraksi obat lipofilik yang diangkut melalui sistem limfatik usus dan meningkatkan absorpsi obat sepanjang saluran cerna (Nigade dkk., 2012).

Hasil uji kelarutan menunjukkan bahwa asam oleat lebih banyak melarutkan furosemid dibandingkan minyak zaitun dan minyak sawit merah. Hal ini kemungkinan disebabkan minyak zaitun mengandung asam oleat 64-75% (Cerretani dkk., 2011), sedangkan minyak sawit merah mengandung asam oleat 44,62% (Dauqan dkk, 2011), sehingga kemampuan kedua minyak tersebut dalam melarutkan furosemid lebih rendah dari asam oleat. Kemampuan melarutkan furosemid dari minyak zaitun lebih rendah dari minyak sawit merah yang kemungkinan disebabkan karena dalam minyak sawit merah terdapat komponen yang dapat menyamakan polaritasnya dengan furosemid. Asam oleat merupakan asam lemak tak jenuh yang memiliki satu buah ikatan rangkap. Asam oleat menunjukkan potensi pelarutan yang tinggi pada pembuatan SNEDDS atorvastatin (Miryala dan Kurakula, 2013). Quan dkk. (2007) melaporkan adanya peningkatan kelarutan puerarin dalam formulasi SEDDS dengan asam oleat sebagai fase minyak. Peningkatan kelarutan ini diperkirakan karena polaritas asam oleat yang tinggi.

Hasil pengujian kelarutan untuk pemilihan surfaktan menunjukkan kelarutan furosemid lebih besar dalam tween 80 dibanding tween 20 dan cremophor. Nilai hidroksil tween 20 lebih tinggi dibandingkan dengan tween 80 yakni 96-108 mg KOH/g, sedangkan tween 80 yakni 65-80 mg KOH/g (Anonim, 2002). Semakin besar nilai hidroksil maka daya keelektronegatifan suatu atom oksigen untuk menarik elektron akan semakin besar. Akan tetapi, hal tersebut tidak sejalan dengan hasil penelitian ini. Ada beberapa faktor lain yang menyebabkan tween 80 lebih “*like dissolve like*” terhadap furosemid dibandingkan tween 20.

Hasil uji kelarutan untuk pemilihan kosurfaktan menunjukkan furosemid lebih larut dalam PEG 400 dibanding propilenglikol dan glycerol. Hal tersebut mengindikasikan bahwa polaritas PEG 400 lebih menyamai furosemid dibanding propilenglikol maupun glycerol. PEG 400 merupakan senyawa golongan poliol, sedangkan propilenglikol merupakan senyawa diol.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan yang memiliki kemampuan paling tinggi dalam melarutkan furosemid berturut-turut adalah asam oleat tween 80 dan PEG 400.

Saran

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mencari formula optimal SNEDDS furosemid menggunakan asam oleat, tween 80 dan PEG 400.

DAFTAR PUSTAKA

- Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P. and Crison J.R., 1995, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Pharm. Res.*, **12**, 413-420
- Anonim, 2002, *AHFS Drug Information, Book 5*, 2566-2570, American Society of Health-System Pharmacists, USA
- Aungst B.J., 1993, Novel Formulation Strategies for Improving Oral Bioavailability of Drugs with Poor Membrane Permeation or Presystemic Metabolism. *J. Pharm. Sci.*, **82**, 979-987
- Cerretani L., Bendini A., Rinaldi M., Paciulli M., Vecchio S. and Chiavaro E., 2012, DSC Evaluation of Extra Virgin Olive Oil Stability Under Accelerated Oxidative Test: Effect of Fatty Acid Composition and Phenol Contents. *Journal of Oleo Science*, **61**, 303-309

- Custodio J.M., Wu C.Y. and Benet, L.Z., 2008, Predicting Drug Disposition, Absorption/Elimination/Transporter Interplay and the Role of Food on Drug Absorption. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **60**, 717–733
- Date A.A. and Nagarsenker M.S. 2007, Design and Evaluation of Self-Nano Emulsifying Drug Systems (SNEDDS) for Cefpodoxime Proxetil, *International Journal of Pharmaceutics*, **392**, 166-172
- Dauqan E.M.A., Sani H.A., Abdullah A. and Kasim Z.M., 2011, Fatty Acids Composition of Four Different Vegetable Oils (Red Palm Olein, Palm Olein, Corn Oil and Coconut Oil) by Gas Chromatography, In: *2nd International Conference on Chemistry and Chemical Engineering*, Singapore, IPCBEE, IACSIT Press, 31- 34
- Davis S.S, 2005, Formulation Strategies for Absorption Windows, *Drug Discov Today*, **10**, 249–257
- Granero G.E., Longhi M.R., Mora M.J., Junginger H.E., Midha K.K., Shah V.P., Stavchansky S., Dressman J.B. and Barends D.M., 2010. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Furosemide. *J. Pharm. Sci.* **99**, 2544–2556
- Gursoy R.N and Benita, S., 2004, Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) for Improved Oral Delivery of Lipophilic Drugs, *Biomed Pharmacother*, **58**, 173
- Harmita, 2004, Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, **I** (3), 117 – 135
- Hartono, 2011, *SPSS 16. Analisis Data Statistika dan Penelitian*, 219, Pustaka Pelajar, Yogyakarta
- Karkhile V.G., Karmarkar R.R. and Sontakke M.A., 2010, Formulation and Evaluation of Floating Tablets of Furosemide. *Int. J. Pharm. Res. Dev.* **1**, 1–9
- Lindenberg M., Kopp S. and Dressman J.B, 2004, Classification of Orally Administered Drugs on the World Health Organization Model List of the Essential Medicines According to the Biopharmaceutics Classification System. *Eur J Pharm Biopharm*, **58**, 265–278
- Miryala V. and Kurakula M., 2013, Self-Nano Emulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Oral Delivery of Atorvastatin-Formulation and Bioavailability Studies, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **3**(3), 131-142
- Nigade P., Patil S. and Tiwari S., 2012, Self Emulsifying Drug Delivery System, A Review, *IJPBS*, **2**(2), 42-52
- Porter C.J., Kaukonen A.M., Taillardat-Bartschinger A., Boyd B.J., O’Cormor J.M., Edwards G.D. and Charman W.N., 2004, Use of in Vitro Lipid Digestion Data to Explain the in Vivo Performance of Triglyceride-Based Oral Lipid Formulations of Poorly Water-Soluble Drugs: Studies with Halofantrine, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 1110-1121
- Pouton C.W., 2006, Formulation of Poorly Water-Soluble Drugs for Oral Administration: Physicochemical and Physiological Issues and the Lipid Formulation Classification System. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **29**, 278-287
- Quan D., Xy G. and Wu X., 2007, Studies on Preparation and Absolute Bioavailability of a Self-Emulsifying System Containing Puerarin, *Chem Pharm. Bull.* **55**(5), 800-803
- Rowe R.C., Sheskey P.J. and Owen S.C., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association, London.
-

Sadurni N., Solans C., Azemar N., Garcia-Celma M.J., 2005, Studies on the Formation of O/W Nano-Emulsions, by Low-Energy Emulsification Methods, Suitable for Pharmaceutical Applications. *Eur.J.Pharm. Sci.* **26**, 438–445

Sweetman S., 2009, *Martindale: The Complete Drug Reference*. Electronic Version, Pharmaceutical Press, Thomson/MICROMEDEX, UK

Van de Waterbeemd H. and Gifford, E. 2003, ADMET In Silico Modelling: Towards Prediction Paradise, *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2192–204