

Pengaruh Penambahan Propilen Glikol, Tween 80, Tween 20 dan PEG 400 Terhadap Kelarutan Furosemide

Rahmadevi^{1*)}, Auzal Halim², Ayu Widyaningrum³, Dwi Putri Sepriani⁴

^{1,3,4}Prodi Farmasi STIKES Harapan Ibu

²Fakultas Farmasi Universitas Andalas

*)email: zuldev1807@gmail.com

Abstract

Solubility of Active Pharmaceutical Ingredient is an important role in the formulation of a pharmaceutical preparation. Drugs that have a small solubility showed low bioavailability. Furosemide is a strong diuretic has a solubility value of 0,01 mg/ml and log P 0,74 that are classified into the BCS (Biopharmaceutics Classification System) class 4, are a drug which has low solubility and low permeability. In this study, the addition of surfactants are PEG 400, Tween 80, tween 20, and propilenglikol to increase the solubility of Furosemide. Each of these surfactants measured surface tension in order to get the point of the CMC to view the solubility of 10 mg of furosemide were measured by UV spectrophotometer. Results of the research that has been conducted on concentration obtained CMC point PEG 400, Tween 80, tween 20, and propilenglikol respectively from 0,19 to 0,22%; 0,2 to 0,22% and 6-8%. Based on these results an increase in the solubility of Furosemide.

Keywords : Solubilization, CMC point, Furosemide

Pendahuluan

Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat – obat yang memiliki kelarutan kecil di dalam air (*poorly soluble drug*) seringkali menunjukkan bioavailabilitas rendah dan merupakan tahap penentu (*rate limiting step*) pada absorpsi obat. Lebih dari 50% senyawa kimia baru yang ditemukan saat ini bersifat hidrofobik atau kelarutannya rendah dalam air, sehingga menjadi tidak efisien, dimana akan mengakibatkan kecilnya absorpsi obat tersebut di dalam tubuh. Obat yang dapat diabsorpsi dengan baik berarti obat tersebut menunjukkan bioavailabilitas yang baik. Bioavailabilitas tergantung pada beberapa faktor seperti kelarutan obat dalam air, sifat permeasi, koefisien partisi, stabilitas dalam keadaan padat^{1,2}.

Solubilisasi obat yang tidak larut atau sedikit larut dalam air adalah tantangan yang sering dihadapi dalam formulasi dan pengembangan obat baru. Sejumlah metodologi dapat disesuaikan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yang tidak larut air. Obat oral terabsorpsi sepenuhnya ketika obat terdisolusi dengan baik di lambung.

Teknik-teknik dalam solubilisasi yang umumnya digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yaitu mikronisasi, modifikasi kimia, penambahan pH, dispersi padat, kompleks inklusi, mikroemulsi, kosolvensi, solubilisasi misel, hidrotropi dan lain-lain².

Obat-obat yang bersifat hidrofobik diantaranya adalah Furosemide. Furosemide memiliki nilai kelarutan 0,01 mg/ml termasuk ke dalam kategori sukar larut, C log P 1,9 dan log P 0,74 serta nilai pKa 3,9. Berdasarkan nilai log P, maka furosemide digolongkan sebagai obat yang memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas rendah sesuai dengan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas 4³.

Furosemide merupakan obat diuretik kuat, terutama pada penderita hipertensi. Pada pemberian secara oral, obat ini hanya sekitar 60% yang dapat diabsorpsi sehingga akan menurunkan bioavailabilitas obat. Pada pemberian dosis tunggal 80 mg, dicapai kadar puncak dalam plasma ($C_{p_{maks}}$) 2,3 $\mu\text{g/ml}$ setelah 60-70 menit dengan durasi 6-8 jam sehingga khasiat obat akan lama dicapai³.

Berdasarkan hal di atas maka perlu dilakukan peningkatan kelarutan

Furosemide. Salah satu yang harus dilakukan adalah dengan menambah surfaktan agar terjadi peningkatan kelarutan. Pada penelitian ini dilakukan percobaan pengaruh penambahan pensolubilisasi dari Propilenglikol, Tween 80, Tween 20 dan PEG 400 terhadap peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas obat Furosemide.

Metode Penelitian

Alat

Spektrofotometer UV – Visible (Shimadzu uv-1800), Tensiometer du Nouy, magnetic stirer, dan alat-alat umum yang digunakan di laboratorium.

Bahan

Bahan yang akan digunakan adalah Furosemide (PT.PYRYDAM Tbk), Propilen Glikol PT. (Brataco), Tween-80(PT. Brataco), Tween 20 (PT. MEDICA UTAMA) dan PEG 400(PT. Brataco), aqua bebas CO₂

Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku berdasarkan *Farmakope Indonesia Edisi III* dan *United State Pharmacopia edisi 30* dan *Pharmaceutical Exipient*

Penentuan Tegangan Permukaan Masing-Masing Pensolubilisasi

Setiap pensolubilisasi dibuat beberapa konsentrasi dalam pelarut aqua bebas CO₂ dan diukur tegangan permukaannya menggunakan alat *Tensiometer Du Nuoy* (secara triplo) dan didapat rata-rata tegangan permukaan untuk setiap konsentrasi pensolubilisasi. Dengan menggunakan rumus :

$$F = 4\pi R\gamma$$

$$\gamma = \frac{F}{4\pi R} \times \beta$$

Keterangan :

- β = Faktor Koreksi Alat
 F = Gaya yang diperoleh dari

pengukuran

γ = Tegangan Permukaan

$4\pi R$ = Keliling permukaan cincin

Penentuan Titik CMC dari pensolubilisasi

Berdasarkan nilai tegangan permukaan pada masing-masing konsentrasi pada setiap pensolubilisasi, maka dapat ditentukan titik CMC dari setiap pensolubilisasi tersebut yang ditandai dari data tegangan permukaan yang mulai konstan atau tegangan permukaan yang tidak lagi mengalami penurunan jika konsentrasi pensolubilisasinya ditambah

Penetapan Panjang Gelombang Furosemid dan persamaan regresi liniernya

Sebelum penentuan kurva kalibrasi dari Furosemide, dilakukan penentuan Panjang gelombang dengan membuat larutan induk Furosemide 0,01% dalam campuran pelarut aquadest dan etanol kemudian diukur spektrofotometer UV-Vis pada absorbansi maksimumnya. Kemudian dibuat satu seri konsentrasi dari larutan induk dan diukur absorbannya pada panjang gelombang maksimum dari furosemide. Sehingga didapat persamaan regresi linier.

Pemeriksaan Kadar Furosemide dengan penambahan Propilenglikol, Tween 80, Tween 20 dan PEG 400

Setelah ditentukan titik CMC pada percobaan di atas lalu ditetapkan 2 titik di bawah titik CMC dan 2 titik di atas titik CMC yang digunakan untuk melarutkan Furosemide 0,01%. Proses pelarutan Furosemide 0,01% dalam aqua bebas CO₂ yang mengandung pensolubilisasi menggunakan magnetik stirrer selama 15 menit. Kemudian diukur absorbannya pada panjang gelombang maksimum dari Furosemide. Kadar Furosemide didapat dari absorbansi dengan regresi linier dari Furosemide murni.

Hasil dan Pembahasan

Bahan Baku yang digunakan sesuai dengan persyaratan yang tercantum pada *Farmakope Indonesia Edisi III* dan *United State Pharmacopoeia edisi 30* dan *Pharmaceutical Exipient*¹¹.

Penggunaan pensolubilisasi dengan kadar tinggi sampai mencapai titik CMC, dimana pensolubilisasi diasumsikan mampu berinteraksi kompleks dengan obat tertentu selanjutnya dapat pula mempengaruhi permeabilitas membran tempat absorpsi obat karena pensolubilisasi dan membran mengandung komponen penyusun yang sama⁴.

Penambahan pensolubilisasi dalam larutan akan menyebabkan turunnya tegangan permukaan larutan. Setelah mencapai konsentrasi tertentu, tegangan permukaan akan konstan walaupun konsentrasi surfaktan ditingkatkan. Bila surfaktan ditambahkan melebihi konsentrasi ini maka surfaktan mengagregasi membentuk misel. Konsentrasi terbentuknya misel ini disebut *Critical Micelle Concentration* (CMC).

Tegangan permukaan akan menurun hingga CMC tercapai. Setelah CMC tercapai, tegangan permukaan akan konstan yang menunjukkan bahwa antar muka menjadi jenuh dan terbentuk misel yang berada dalam keseimbangan dinamis dengan monomernya⁵.

Misel adalah agregat-agregat molekul pensolubilisasi di badan cairan yang terbentuk karena permukaan telah jenuh oleh molekul – molekul surfaktan. Sedangkan *Critical Micelle Concentration* atau Konsentrasi kritis misel (CMC) adalah konsentrasi minimum yang diperlukan untuk pembentukan misel. Fenomena terbentuknya misel adalah pada kondisi awal surfaktan mengalami adsorpsi antarmuka yang bertambah apabila konsentrasi dinaikkan. Akhirnya tercapai suatu titik dimana pada antarmuka maupun dalam cairan menjadi jenuh dan keadaan inilah yang disebut dengan *Critical Micelle Concentration* (CMC)^{6,7}.

Nilai tegangan permukaan dan titik CMC pada Tween 80, PEG 400 dan Propilen Glikol, Tween 20 adalah :

Tabel 1. Nilai Tegangan Permukaan dan titik CMC PEG 400 dan Tween 80

Konsentrasi (%)	Nilai Tegangan Permukaan (dyne/cm)	
	PEG 400	Tween 80
0,13	6,8	4,9
0,14	6,7	4,7
0,15	6,5	4,6
0,16	6,4	4,4
0,17	6,3	4,3
0,18	6,2	4,2
0,19	6,1*)	4,1
0,20	6,1	4,0*)
0,21	6,1	4,0
0,22	6,1	4,0

Tabel 2. Nilai Tegangan Permukaan dan titik CMC Tween 20 dan Propilenglikol

Konsentrasi (%)	Nilai Tegangan Permukaan (dyne/cm)	
	Tween 20	Propilenglikol
1	2,3	7,0
2	2,3	6,7
3	2,2	6,5
4	2,1	6,4
5	1,9	6,1
6	1,7 *)	5,8*)
7	1,7	5,8
8	1,7	5,8
9	1,7	5,8
10	1,7	5,8

Ket : *) Titik CMC

Dari hasil pengukuran tegangan permukaan menggunakan alat Tensiometer Du Nouy, Tween 80 dan PEG 400 diukur dari konsentrasi 0,13-0,22% dengan titik CMC pada konsentrasi 0,19% untuk PEG 400 dan 0,20% untuk Tween 80, Tween 20 dan Propilen Glikol diukur tegangan

permukaan pada konsentrasi 1-10%

Berdasarkan hal tersebut maka pada titik CMC yang dicapai menyebabkan tidak akan meningkatkan kelarutan dari zat terlarut meskipun konsentrasi pensolubilisasi dinaikkan. Hal ini terbukti dari hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terjadi peningkatan kadar Furosemide yang terlarut. Hal ini karena misel yang terbentuk tidak sanggup lagi membantu

dengan titik CMC pada konsentrasi 6%.

Furosemide untuk melarutkan. Dengan data hasil Penetapan Panjang Gelombang Furosemide dan persamaan regresinya sehingga didapat Kurva kalibrasi dari Furosemide didapat $y = 0,52550x + 0,15342$; $r = 0,99957$ dan hasil Pemeriksaan Kadar Furosemid dengan Penambahan PEG 400, Tween 80, Tween 20 dan Propilenglikol.

Tabel 3. Hasil pemeriksaan Kadar Furosemide dengan penambahan PEG 400 dan Tween 80

Konsentrasi Larutan (%)	Kadar Furosemid (mg)		Perolehan Kembali Kadar Furosemid (%)	
	Tween 80	PEG 400	Tween 80	PEG 400
0,18	7,08	11,17	70,79 ± 0,006	111,71 ± 0,061
0,19	6,22	10,48	62,17 ± 0,094	104,78 ± 0,042
0,20	6,55	10,34	65,45 ± 0,038	103,42 ± 0,064
0,21	5,54	9,71	55,39 ± 0,120	97,07 ± 0,179
0,22	6,00	8,81	60,02 ± 0,144	88,07 ± 0,305

Tabel 4. Hasil pemeriksaan Kadar Furosemide dengan penambahan Tween 20 dan Propilenglikol

Konsentrasi Larutan (%)	Kadar Furosemid (mg)		Perolehan Kembali Kadar Furosemid (%)	
	Tween 20	Propilenglikol	Tween 20	Propilenglikol
4	5,92	6,98	59,24 ± 0,004	69,79 ± 0,007
5	5,90	7,61	59,00 ± 0,017	76,07 ± 0,017
6	6,13	8,91	61,25 ± 0,006	89,08 ± 0,006
7	6,21	9,56	62,07 ± 0,003	95,64 ± 0,006
8	6,14	9,58	61,35 ± 0,003	95,82 ± 0,004

Berdasarkan hasil di atas terjadi proses peningkatan pelarutan Furosemide dalam air dengan bantuan pensolubilisasi berbeda untuk masing-masing senyawa. Tween 80 dan Tween 20 dapat menurunkan tegangan antarmuka Furosemide dan dengan medium sekaligus membentuk misel sehingga molekul Furosemide akan terbawa oleh misel larut ke dalam medium. Sedangkan PEG 400

dan Propilenglikol salah satu jenis bahan pembawa yang sering digunakan sebagai bahan tambahan dalam suatu formulasi untuk meningkatkan kelarutan Furosemid yang sukar larut. PEG 400 dapat membentuk kompleks polimer pada molekul organik apabila ditambahkan dalam formulasi^{8,9,10}

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa Furosemide dengan Penambahan pensolubilisasi (Tween 80, Tween 20, PEG 400 dan Propilengliko) terjadi peningkatan kelarutan dalam air di bawah titik CMC.

Daftar Pustaka

1. Leuner, C., dan Dressman, J. (2000). Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersion. *Europe Journal Pharmacy Biopharmaceutical*.
2. Lawrence, M. Jayne and Gareth D. Ress. (2000). *Microemulsi on-based Media as Novel Drug Delivery System*. Advanced Drug Delivery Review 45.
3. Anonim, (2002), *AHFS Drug Information*, Book 5, American Society of Health-System Pharmacist, USA, 2566 – 2570
4. Swarbrick, J. and Boylan, J.C. (ed), (1996), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 14, Marcel Dekker, New York, p. 295-331
5. Genaro, R.A., (1990), *Rhemingtons Pharmaceutical Science*, 18th ed, Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania, USA, 267.
6. Martin, A. , J. Swarbick, and A. Cammarata, (1993). *Farmasi Fisik*, edisi ketiga terjemahan Yoshita, Penerbit Universitas Indonesia, Jakarta, 1144.
7. Chaundary, Amit. (2012). Enhancement of Solubilization and Bioavailability of Poorly Soluble Drugs by Physical and Chemical Modifications: A Recent Review. *Journal of Advance Pharmacy Education & Research*. Vol. 2 (2): 32-67
8. Quintero, J. C., Moreira, M.T., Feijoo, G. (2005). Effect Of Surfactant on the soil Desorption Of Hexacyclihexane(HCH) Isomers and Their Anaerobic Biodegradation. *J Chen Technol Biotechnol* 80 : 1005-1015
9. Shargel, L., Wu Pong, S., & Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th Ed., 85-86, Mc. Graw and Hill, Singapore.
10. Attwood, D and Florence, A.T. 1985. *Surfactant Systems. Their Chemistry, Pharmacy and Biology*. New york. Chapman and Hall.
11. Rowe, R.C, P. J. Shekey, and P. J. Weller. (2003). *Handbook Of Pharmaceutical Excipient*, 4th ed, The Pharmaceutical Press, London, 61-62, 257-259, 535-536, 474-477, 591-595.