

ABSTRAK

Furosemid digunakan secara luas sebagai diuretik dalam terapi edema yang terkait dengan kelainan jantung, ginjal dan pengobatan hipertensi. Furosemid termasuk dalam kelas *Biopharmaceutical Class System* (BCS) IV, mempunyai waktu paruh pendek (1-3 jam). Jumlah dan kecepatan obat mencapai sirkulasi sistemik dipengaruhi variasi antar dan inter subjek. Furosemid memiliki absorpsi terbatas yang sebagian besar diserap di usus halus bagian atas. Pompa *efflux* di usus seperti P-gp (P-glikoprotein) mengurangi penyerapan furosemid. Permasalahan tersebut di atas membuat bioavailabilitas oral furosemid bervariasi sekitar 50-61% yang selanjutnya akan menyebabkan efek utama furosemid tidak optimal.

Dalam penelitian ini dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas furosemid dengan memformulasi menjadi sediaan *self nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS) dengan tahapan: 1) menskrining fase minyak, surfaktan, kosurfaktan 2) fase minyak, surfaktan dan kosurfaktan terpilih selanjutnya dibuat formula SNEDDS dan ditentukan perbandingannya dengan menggunakan *Simplex Lattice Design* (SLD). 3) formula hasil optimasi dikaji karakter/parameter fisiko-kimia, disolusi dan difusi 4) secara *in vivo* diuji pula bioavailabilitas, efek diuretik dan kadar bilirubin, SGPT, SGOT pada hewan coba. Parameter-parameter yang diperoleh selanjutnya dianalisis untuk menentukan apakah ada perbedaan bermakna antara SNEDDS furosemid dengan furosemid bukan SNEDDS.

Dari penelitian ini diperoleh formula optimal SNEDDS furosemid dengan komposisi 66% tween 80, 26% PG dan 8% asam oleat yang mengandung furosemid 40 mg/mL SNEDDS. Hasil karakteristik dari formula terpilih yaitu mempunyai nilai transmittansi 95,65 % $\pm 0,001$, waktu emulsifikasi dalam akuades 26,33 $\pm 2,33$ detik. Ukuran droplet nanoemulsi dan zeta potensial masing-masing adalah 87,67 $\pm 3,37$ nm dan -24,73 $\pm 5,11$ mV. Droplet nanoemulsi yang dihasilkan memiliki stabilitas fisik yang baik pada media *Artificial Gastric Fluid* (AGF) dan *Artificial Intestinal Fluid* (AIF) selama 4 jam maupun terhadap siklus pemanasan dan pendinginan. Profil disolusi SNEDDS furosemid lebih tinggi bila dibandingkan dengan sediaan furosemid bukan SNEDDS terutama pada media AGF (pH 1,2). Hasil uji difusi secara *in vitro* dengan metode usus terbalik menunjukkan jumlah furosemid yang berdifusi dari SNEDDS furosemid lebih besar dibandingkan sediaan furosemid bukan SNEDDS. Parameter bioavailabilitas untuk formula SNEDDS furosemid menunjukkan nilai C_p maks, AUC 0-8 jam dan t maks lebih baik dibandingkan dengan sediaan furosemid bukan SNEDDS. Efek diuretik dengan penghantaran SNEDDS lebih tinggi dibandingkan dengan sediaan furosemid bukan SNEDDS. Penghantaran furosemid dalam SNEDDS tidak mempengaruhi kadar bilirubin, SGPT dan SGOT dalam plasma hewan uji pada pemberian tunggal (*single dose*).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa formula SNEDDS furosemid terpilih yang diperoleh menunjukkan penghantaran per oral yang potensial untuk furosemid.

Kata kunci : SNEDDS furosemid, karakter fisiko-kimia, disolusi, difusi, bioavailabilitas, efek diuretik, bilirubin

ABSTRACT

Furosemide is a poorly soluble diuretic used for treatment of hypertension and edema. It has variable oral bioavailability due to its low dissolution in gastric fluid and poor permeability in intestinal fluid. A new self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) was developed and the characteristics were evaluated. In vitro dissolution, in vitro diffusion, bioavailability, diuretic activity studies and toxicity were also carried out to optimized formulation.

Optimization the formula SNEDDS is done using the Simplex Lattice Design method with the help of Design Expert 10. Characterization of SNEDDS was done by physical method, droplet size, zeta potential determination, drug loading capacity, transmission test and physic stability. The dissolution test was performed at a medium pH 1.2 and 5.8. Diffusion test was conducted by using rat intestinal bowel reversed. Optimized formulation was selected for in-vivo bioavailability studies in rabbits and diuretic activity in Wistar rats.

The optimum SNEDDS-furosemide formula were containing 66% surfactant (tween 80), 26% cosurfactan (propylene glycol), 8% oil (oleic acid) and furosemide 40 mg/mL SNEDDS. This formula, after mixing with water produce emulsion with it is transmittance $95.65 \pm 0.1\%$, it is emulsification time in distilled water was 26.33 ± 2.33 seconds. Nanoemulsion droplet size and zeta potential were 87.67 ± 3.37 nm and -24.73 ± -5.11 mV respectively. Droplet nanoemulsion produced had physical stability at media AGF, AIF for 4 hours and heating-cooling cycle. Results suggested that the prepared SNEDDS formulations produced acceptable properties. SNEDDS furosemide can enhance the dissolution, diffusion, bioavailability and diuretic activity of furosemide.

Key words : furosemide of SNEDDS, dissolution, diffusion, bioavailability, diuretic activity, toxicity