



JURNAL FARMASI ETAM

ISSN : 2797-6696

Volume 1, Nomor 2, Desember 2021

DOI: 10.52841/jfe.v1i2



Research Article

Optimasi Formula dan Evaluasi Serbuk Furosemida Teknik *Liquisolid* Menggunakan *Simplex Lattice Design*

Formula Optimization and Evaluation of Furosemide Powder Liquisolid Technique using Simplex Lattice Design

Dwi Retno Sari^{1*}, Yoga Windhu Wardhana², Taofik Rusdiana²

¹Prodi Farmasi, STIKes KHAS Kempek, Jl. Tunggal Pegagan, Kabupaten Cirebon, Jawa Barat, 45161, Indonesia

²Departemen Farmasi dan Teknologi Farmasetika, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat, 45363, Indonesia

*Korespondensi: dwifarmasibth@gmail.com

Submit : Desember 2021

Diterima : Januari 2022

Diterbitkan : Februari 2022

ABSTRAK

Serbuk furosemida liquisolid dikembangkan untuk menangani permasalahan pada BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas IV yang memiliki kelarutan rendah serta permeabilitas rendah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui konsentrasi optimum pelarut *non-volatile* (PEG 400, gliserin, tween 80) dan adsorben (aerosil 200) agar menghasilkan serbuk dengan proporsi yang tepat. Metode pendekatan analisa *simplex lattice design* digunakan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi terhadap respon sifat alir, sudut istirahat dan kompresibilitas serbuk furosemida *liquisolid*. Penentuan formula optimum dilakukan menggunakan *software Design Expert Version 11*. Hasil evaluasi menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan, yaitu sifat alir <10 detik, sudut istirahat besar sudut pada rentang 27-40° dengan sifat aliran cukup baik, namun kompresibilitas tidak memenuhi persyaratan, persentase hasil sebesar 23%. Analisis menggunakan pendekatan *simplex lattice design* menghasilkan *contour plot* yang memberikan interaksi positif dan negatif dari masing-masing respon, sehingga formula optimum dari hasil penentuan titik optimum dari persamaan sifat

campuran serbuk menggunakan *simplex lattice design* memiliki nilai *desirability* sebesar 0,734. Formula optimum, yaitu formula yang memiliki respon tertinggi. Hasil perhitungan diperoleh formula yang mengandung PEG 400 dengan konsentrasi 1,95 gram, Gliserin 1,2 gram, Tween 80 2,7 gram dan Aerosil 200 2,4 gram. Sehingga, daerah tersebut yang dapat memenuhi kriteria respon (sifat alir, sudut istirahat, dan kompresibilitas)

Kata kunci: Furosemida; Serbuk; Liquisolid; *Simplex Lattice Design*.

ABSTRACT

Liquisolid furosemide powder has been developed to overcome the problem of BCS (Biopharmaceutical Classification System) class IV which has low solubility and low permeability. The purpose of this research was to determine the optimum concentration of non-volatile solvent (PEG 400, glycerin, tween 80) and adsorbent (aerosil 200) in order to produce powder with the right proportions. The simplex lattice design analysis approach was used to determine the effect of concentration on the response of flow properties, angle of repose and compressibility of liquid furosemide powder. Determination of the optimum formula was carried out using Design Expert Version 11. The evaluation results showed that all formulas met the requirements, namely flow properties of 10 seconds, angle of repose ranging from 27-40° with good flow properties, but compressibility did not meet the requirements, the percentage yield was 23%. The analysis using the simplex lattice design approach produces a contour plot that provides positive and negative interactions for each response, so that the optimum formula for determining the optimum point for the equation of powder mixture properties using the simplex lattice design has a desirability value of 0.734. The optimum formula is the formula that has the highest response. The calculation results obtained a formula containing a of PEG 400 with a concentration of 1.95 grams, Glycerin 1.2 grams, Tween 80 2.7 grams and Aerosil 200 2.4 grams. So that the area can meet the response criteria (flow properties, angle of repose, and compressibility).

Keywords: Furosemide; Powder; Liquisolid; *Simplex Lattice Design*.

PENDAHULUAN

Furosemida merupakan salah satu obat golongan *loop diuretic* (diuretik kuat) yang menghambat *co-transporter* Na^+ , K^+ , 2Cl^- di lengkung Henle yang tebal. Furosemida juga lebih efektif penggunaannya daripada diuretik lainnya, dimana furosemida mampu menurunkan natrium klorida dan reabsorpsi kalium dari tubulus. Selanjutnya ion-ion disimpan dalam tubulus ginjal dan diteruskan ke nefron distal. Furosemida juga meningkatkan produksi prostaglandin intrarenal yang meningkatkan aliran darah di ginjal (1).

Furosemida termasuk ke dalam golongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas IV, dimana studi kelarutan furosemida sebesar 0,118 mg/mL dan log p sebesar 2,03 (2). Sehingga sering mengalami masalah pada tingkat absorpsi obat dari *gastrointestinal* (GI), hal ini sangatlah rumit dan dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain faktor fisiko kimia dari *Active Pharmaceutical Ingredients* (API) (3), faktor biologis dalam GI, dan faktor pemilihan formulasi sediaan (4). Untuk mengatasi masalah kelarutan di atas beberapa pendekatan yang sudah banyak dilakukan antara lain: kompleks inklusi dengan siklodekstrin (5), pembentukan garam (6), kokristal (7), dan sistem liposom (8).

Dari beberapa metode yang telah berkembang sebagai contoh peningkat kelarutan obat diuretik, yaitu furosemida dengan metode *solvent* menggunakan bahan pembawa berupa *povidone* (PVP) K-30, memberikan kelarutan tertinggi 19,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan furosemida murni (9). Untuk peningkatan kelarutan lainnya pada obat diuretik golongan tiazid, yaitu hidroklorotiazid dengan teknik *liquisolid* menggunakan pelarut *non-volatile*, yaitu tween 60 dan *polyethylene glycol* (PEG 400) yang bertindak sebagai surfaktan dan kosolven, kelarutan obat menjadi meningkat 10 kali lipat dari hidroklorotiazid murni (10). Keunggulan dari teknik *liquisolid* adalah biaya produksi tidak mahal, tidak membutuhkan eksipien dalam jumlah banyak dibandingkan formulasi lainnya, yaitu dispersi padat, metode pembuatannya sederhana, dan pH zat aktif tidak mempengaruhi proses pencampuran (11).

Teknik *liquisolid* ini sudah banyak dilakukan dan mampu meningkatkan kelarutan pada BCS kelas II (12). Metode *liquisolid* dikembangkan oleh Spireas (1998) dapat mempengaruhi karakter obat dengan bantuan pelarut *non-volatile* sehingga menjadi massa suspensi, pelarut *non-volatile* yang bertindak sebagai surfaktan ataupun kosolven yang membantu proses pelarutan API, dan tambahan bahan pembawa pada massa suspensi menjadikan granul *liquisolid* kering dan mudah dikempa. Adanya peningkatan kelarutan pengaruh dari peningkatan keterbasahan, sehingga cocok diterapkan pada BCS kelas IV (11).

Berdasarkan uraian di atas, tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengetahui konsentrasi dari variasi pelarut, yaitu PEG 400, tween 80, gliserin (pelarut *non volatile*, yang akan bertindak sebagai pembasah), serta bahan tambahan sebagai adsorben (yang akan mengikat suatu fluida yang terikat antara zat aktif dan penambahan pelarut *non volatile*), yaitu aerosil 200. Optimasi serbuk furosemida teknik *liquisolid* dilakukan dengan metode *Simplex Lattice Design* (SLD), untuk mendapatkan suatu formula yang optimum dengan nilai *desirability*, yaitu 1 berdasarkan sifat alir granul, sudut istirahat dan kompresibilitas. Sehingga diharapkan teknik *liquisolid* dapat memperbaiki dan menjadi rujukan bagi formulator di industri farmasi dalam mengembangkan obat furosemida dalam sediaan tablet.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini, antara lain neraca digital (Ohaus corp, pine brook), flow tester (Erweka®), *tap density* (Erweka®), oven (Memert), mortir stamper, dan seperangkat alat gelas pada umumnya yang digunakan di laboratorium farmasi.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain: furosemida *pharmaceutical grade* (IPCA Laboratories), aerosil 200 (CV. Menara Agung Abadi), Avicel PH 102 (CV. Menara Agung Abadi), *sodium starch glycolat* (CV. Menara Agung Abadi), gliserin (CV. Menara Agung Abadi), *Polysorbate* 80 (tween 80) (CV. Menara Agung Abadi), *polyethylene glycol* (PEG 400) (CV. Menara Agung Abadi) dan magnesium stearat (CV. Menara Agung Abadi).

Metode Penelitian

Penelitian eksperimental ini yang akan dilakukan, yaitu optimasi terlebih dahulu dengan menggunakan Design Expert®11 *Simplex Lattice Design* diperoleh dua variabel, yaitu variabel bebas (PEG 400, gliserin, tween 80, dan aerosil 200), variabel terikat (kecepatan alir granul, sudut istirahat, dan % kompresibilitas). Sehingga untuk melihat interaksi dari 2 variabel dan diperoleh nilai *desirability* atau nilai yang menunjukkan kemampuan program untuk memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang ditetapkan pada produk akhir. Jika nilai *desirability* 1 maka untuk menghasilkan produk yang dikehendaki semakin sempurna. Optimasi dilakukan guna untuk

memperoleh konsentrasi bahan yang diperlukan dalam pembuatan formula. Hasil optimasi diperoleh 9 formula dengan 1 kali replikasi.

Preparasi Furosemida *Liquisolid* (FLS)

Serbuk furosemida dibuat dengan penambahan humektan, surfaktan dan *adsorben* dengan perbandingan konsentrasi masing-masing bahan yang digunakan.

Tabel 1. Perbandingan Konsentrasi Bahan

Bahan	Jenis	Batas Atas	Batas Bawah
PEG 400	Surfaktan nonionik	10	1
Tween 80	Surfaktan nonionik	5	1
Gliserin	Humektan	5	1
Aerosil 200	<i>Adsorben</i>	2	1

Penentuan Bahan Serbuk Furosemida *Liquisolid* menggunakan *Simplex Lattice Design*

Penentuan konsentrasi bahan didasarkan pada variabel bebas dan variabel terikat, guna untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara variabel bebas dan terikat.

Tabel 2. Variabel Bebas dan Variabel Terikat

Variabel	Bahan
Variabel Bebas	PEG 400, gliserin, tween 80 dan aerosil 200
Variabel Terikat	Sifat alir granul, sudut istirahat, dan %kompresibilitas

Kemudian diperoleh rancangan bahan menggunakan *simplex lattice design* dengan 1 replikasi seperti tabel 3. dilakukan perhitungan % konsentrasi untuk memperoleh konsentrasi yang sebenarnya dan dihitung kedalam formula beserta zat aktif dan eksipien. Menurut Rowe *et al.*, 2009 perhitungan konsentrasi bahan dari masing-masing formula menggunakan batas atas dan batas bawah pemakaian masing-masing pelarut. Perhitungannya menggunakan persamaan:

$$\% \text{ Konsentrasi} = fx (\text{BA}-\text{BB}) + \text{BB} \quad (1)$$

Keterangan: fx = komposisi pada bahan hasil *simplex lattice design*.

Tabel 3. Optimasi Rancangan Bahan menggunakan *Simplex Lattice Design*

Formula	PEG 400	Gliserin	Tween 80	Aerosil
1	0	1	0	0
2	1	0	0	0
3	0.625	0.125	0.125	0.125
4	0.125	0.125	0.125	0.625
5	0	0	0	1
6	0	0	1	0
7	0.25	0.25	0.25	0.25
8	0.125	0.125	0.625	0.125
9	0.125	0.625	0.125	0.125

Pembuatan Serbuk Furosemid Liquisolid (FLS)

Serbuk furosemda dilarutkan terlebih dahulu dengan pelarut *non-volatile*, setelah itu ditambahkan aerosil 200 sedikit demi sedikit sampai campuran menjadi massa serbuk kering dan ditambahkan avicel PH 102. Massa serbuk kering diperoleh ditambahkan SSG (*Sodium Starch Glycolat*) dan magnesium stearat dan diaduk hingga homogen (14). Sehingga diperoleh 9 formula sebagai berikut:

Tabel 4. Susunan Formula Serbuk Liquisolid

Bahan	Fungsi	Formula Serbuk Furosemida Liquisolid								
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Furosemida	Bahan aktif	80	80	80	80	80	80	80	80	80
PEG 400	Pelarut <i>non-volatile</i>	3	20	19,87	6,37	3	3	9,75	6,37	6,37
Gliserin	Pelarut <i>non-volatile</i>	15	3	4,5	4,5	3	3	6	4,5	10,5
Tween 80	Pelarut <i>non-volatile</i>	3	3	8,25	8,25	3	45	13,5	29,25	8,25
Aerosil 200	Bahan Penyalut	6	6	9	21	30	6	12	9	9
Avicel PH 104	Pengisi	178	163	163,37	164,87	166	148	163,75	155,87	170,87
SSG	<i>Disintegrant</i>	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Mg Stearat	Lubrikan	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Evaluasi Campuran Serbuk Furosemida Liquisolid

Pengujian Kecepatan Alir

Sejumlah 100 g serbuk dimasukkan ke dalam corong dengan ukuran tertentu. Corong tersebut digetarkan sampai seluruh serbuk mengalir keluar dari lubang corong. Kemudian baca waktu yang diperlukan untuk mengalirkan seluruh serbuk keluar dari corong. Kecepatan serbuk dihitung dengan membagi bobot (100 g) dengan waktu yang diperlukan granul untuk mengalirkan 100 g serbuk 10 detik (15).

Pengujian Sudut Istirahat

Timbang sejumlah serbuk, masukkan ke dalam corong, serbuk dibiarkan mengalir bebas dari lubang corong/silinder dan ditampung pada suatu bidang datar hingga timbunan serbuk tersebut membentuk kerucut. Dari timbunan ini diukur sudut istirahat (sudut antara lereng serbuk dengan bidang datar). Sudut istirahat yang baik, yaitu $\alpha = 25-38^\circ$ (16).

Pengujian Kompresibilitas

Sebanyak 25 g serbuk ditimbang lalu dimasukan ke dalam gelas ukur alat *tapped density*. Lihat tanda batas dan catat. Nyalakan alat dengan interval dua detik satu ketukan. Perhatikan tanda batas volume akhir. Jika serbuk tidak mengalami penurunan lagi setelah lima ketukan terakhir maka pengujian dinyatakan selesai. Catat volume akhirnya. Hitung kompresibilitasnya (*indeks carr*) (16).

Analisis Simplex Lattice Design dan Penentuan Daerah Optimum

Nilai yang didapatkan dari data pengujian (variabel bebas dan terikat) digunakan untuk melengkapi persamaan umum sebagai berikut:

$$Y = Ba (A) + Bb (B) + Bab (A)(B) \quad (2)$$

Keterangan:

Y	= Respon (hasil percobaan)
A,B	= Komposisi komponen formula
Ba, Bb, Bab	= Koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan

Persamaan ini merupakan hubungan antara variabel bebas dan terikat. Hasil dari persamaan ini dibuat *contour plot* dengan menggunakan *Design Expert Version 11*. *Contour plot* yang didapatkan kemudian digabung menadi overlay plot untuk mengetahui daerah komposisi optimum dari bahan yang digunakan untuk pembuatan serbuk furosemida *liquisolid* (17).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Serbuk Furosemida *Liquisolid*

Serbuk furosemida dilakukan pengeringan terhadap zat aktif pada suhu 105°C selama 3 jam (16) pengeringan ini dilakukan untuk menghilangkan kadar air yang terkandung pada zat aktif tersebut. Kemudian dilakukan penambahan pelarut *non volatile* (golongan surfaktan dan humektan). Surfaktan berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan, memiliki bagian kepala yang bersifat hidrofilik dan bagian ekor bersifat hidrofobik. Sedangkan, untuk humektan berfungsi sebagai agen pembasah yang dapat mengikat air, sehingga pelarut *non volatile* dipilih sangat cocok untuk proses pelarutan zat aktif furosemida (18). Dari penambahan pelarut *non volatile* tersebut menjadi massa suspensi, untuk mengikat massa tersebut dilakukan dengan penambahan bahan adsorbent. Bahan adsorbent akan mengubah massa suspensi menjadi massa kering.

Kemampuan adsorbent untuk mengikat cairan (massa suspensi) sangat bagus dikarenakan memiliki pori-pori sehingga proses adsorpsi terjadi di pori-pori. Setelah menjadi massa kering dilakukan penambahan bahan pengisi, pemilihan bahan ini juga mempertimbangkan sifat-sifat fisik dan kimia untuk memberikan kemampuan alir dan ketertampakan yang lebih besar pada bahan tersebut, penambahan selanjutnya dengan bahan penghancur dan pelubrican (19).

Penambahan bahan-bahan diatas berdasarkan konsentrasi, konsentrasi digunakan untuk mengetahui perbandingan dari masing-masing bahan agar tidak melebihi batas maksimal (13).

Evaluasi Campuran Serbuk Furosemida *Liquisolid*

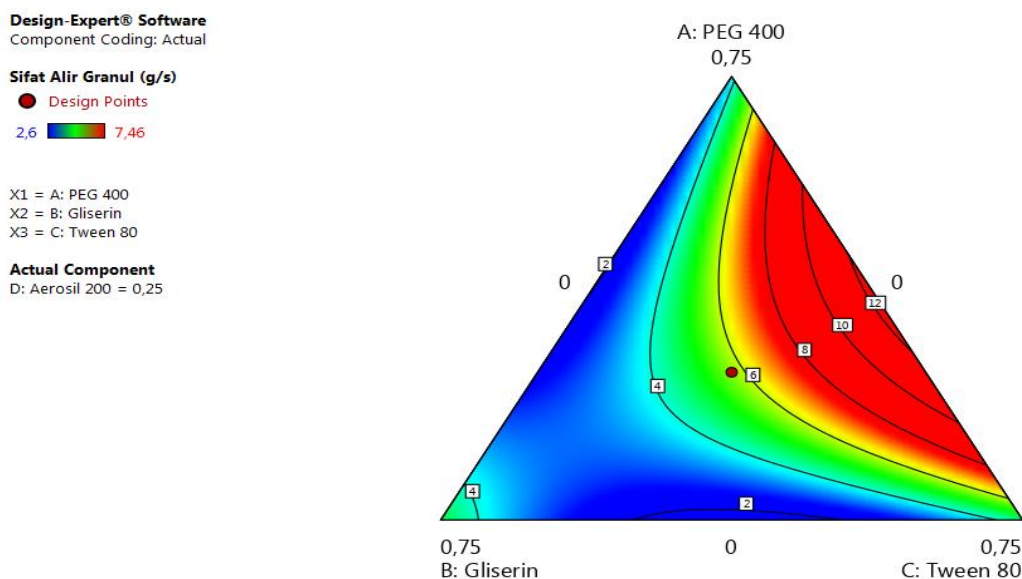
Pengujian Sifat Alir Serbuk

Hasil pengujian sifat alir serbuk furosemida *liquisolid* menunjukkan bahwa semua formula mempunyai daya alir baik, hasil yang diperoleh kecepatan alir serbuk memenuhi syarat (16). Adapun perbedaan sifat alir dari masing-masing formula disebabkan karena beberapa faktor, yaitu ukuran partikel yang relatif kecil, sehingga menghasilkan daya kohesif antar partikel yang tinggi dan adanya peningkatan densitas campuran. Hal ini dikarenakan hasil penjumlahan densitas setiap bahan penyusunnya. Selain hal diatas penggunaan avicel PH 102 dengan proporsi lebih banyak dalam formula menyebabkan *flowability* yang rendah (19).

Tabel 5. Hasil Pengujian Sifat Alir Serbuk

Formula	Laju Alir (g/s)
1	5,44±0,78
2	3,70±0,09
3	7,19±1,30
4	3,94±0,21
5	2,60±0,05
6	5,11±0,03
7	5,44±1,03
8	7,46±0,81
9	2,95±0,13
Syarat	<10 detik
Keterangan	Memenuhi Syarat

Penggunaan campuran pelarut *non-volatile* dan adsorben dengan pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Contour Plot Sifat Alir Serbuk Furosemida Liquisolid

Hasil *contour plot* menggunakan analisa *simplex lattice design* dari sifat alir serbuk furosemida *liquisolid*, menghasilkan sebuah persamaan, yaitu :

$$Y = 3,71 (A) \text{ PEG 400} + 5,45 (B) \text{ Gliserin} + 5,12 (C) \text{ Tween 80} + 2,61 (D) \text{ Aerosil 200} - 15,8 (AB) \text{ PEG 400 dan Gliserin} + 59 (AC) + 1,27 (AD) \text{ PEG 400 dan Tween 80} - 21,48 (BC) \text{ Gliserin dan Tween 80.} \quad (3)$$

Dari persamaan berikut yang artinya bahwa adanya **interaksi negatif antara gliserin dan tween 80 sebesar 21,48**, interaksi positif antara PEG 400 dan aerosil 200 sebesar 1,27, interaksi positif antara PEG 400 dan tween 80 sebesar 59, interaksi negatif antara PEG 400 dan gliserin sebesar 15,8. Menunjukkan bahwa dengan **penambahan gliserin dan tween 80 dengan jumlah**

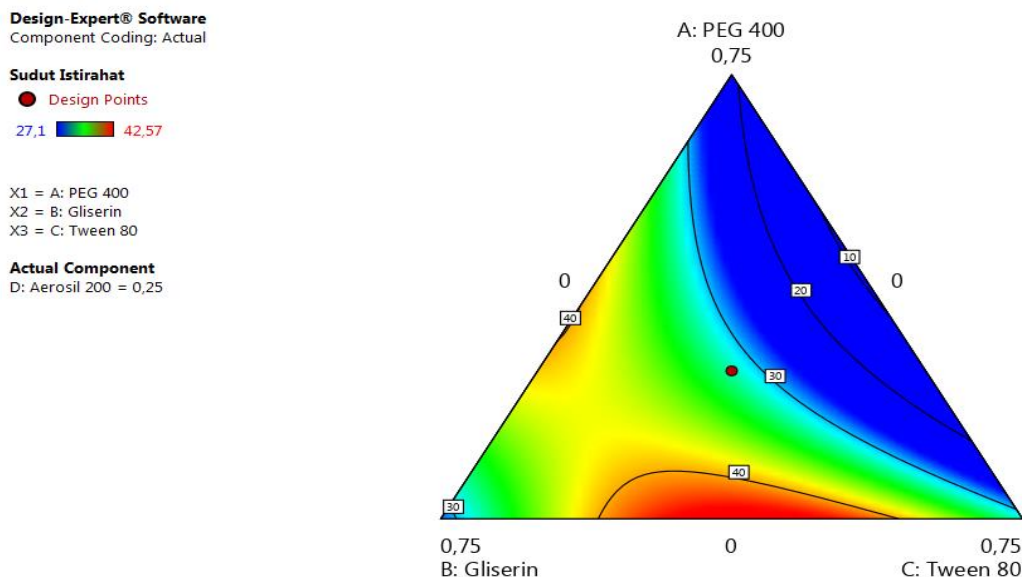
banyak dapat mempengaruhi secara signifikan terhadap kecepatan alir granul, yang menyebabkan serbuk menjadi basah dan menjadi lebih padat (waktu alir lama).

Pengujian Sudut Istirahat

Tabel 6. Hasil Pengujian Sudut Istirahat

Formula	Sudut Istirahat α (°)
1	27,47±2,08
2	37,24±2,32
3	29,07±1,71
4	27,10±4,30
5	31,51±1,24
6	31,69±1,07
7	31,91±1,83
8	30,47±1,29
9	42,57±8,57
Syarat	$25^\circ > \alpha < 40^\circ$
Keterangan	Memenuhi Syarat

Hasil pengujian sudut istirahat serbuk furosemida *liquisolid* menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan dengan besar sudut pada rentang 27-40° dengan sifat aliran cukup baik (16). Hal ini disebabkan karena proporsi penggunaan bahan adsorben kurang mencukupi sehingga menyebabkan serbuk menjadi basah atau lembab, dibuktikan dengan analisa pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Contour Plot Sudut Istirahat

Hasil *contour plot* menggunakan analisa *simplex lattice design* dari sudut istirahat serbuk furosemida *liquisolid*, menghasilkan sebuah persamaan, yaitu :

$$Y = 37,26 \text{ (A) PEG 400} + 27,49 \text{ (B) Gliserin} + 31,71 \text{ (C) Tween 80} + 31,53 \text{ (D) Aerosil 200} + 106,52 \text{ (AB) PEG 400 dan Gliserin} - 20,84 \text{ (AC) PEG 400 dan Tween 80} - 77,54 \text{ (AD) PEG 400 dan Aerosil} + 95,77 \text{ (BC) Gliserin dan Tween 80} \quad (4)$$

Dari persamaan berikut yang artinya bahwa adanya interaksi positif antara gliserin dan tween 80 sebesar 95,77, **interaksi negatif** antara **PEG 400** dan **aerosil 200** sebesar 77,54, interaksi negatif antara PEG 400 dan tween 80 sebesar 20,84, interaksi positif antara PEG 400 dan gliserin sebesar 106,52. Profil sudut istirahat dengan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan **hasil sudut istirahat cukup baik dikarenakan jumlah aerosil 200 sebagai coating material tidak mencukupi untuk mengadsorpsi kelebihan PEG 400 pada permukaan avicel PH 102 sehingga menyebabkan serbuk *liquisolid* menjadi lengket dan sudut istirahat yang dihasilkan semakin besar atau buruk.**

Pengujian Kompresibilitas

Tabel 7. Hasil Pengujian Kompresibilitas

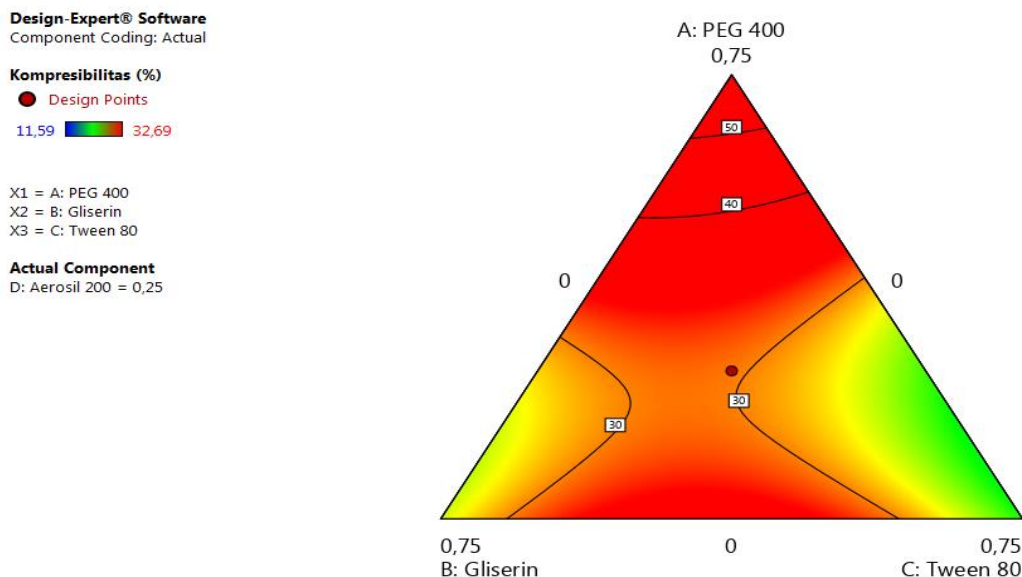
Formula	Kompresibilitas (%)
1	31,20
2	25,98
3	29,43
4	32,69
5	11,56
6	26,05
7	27,81
8	26,05
9	29,72
Syarat	5->38
Keterangan	Memenuhi Syarat

Hasil pengujian kompresibilitas serbuk furosemida *liquisolid* menunjukkan bahwa semua formula memenuhi persyaratan tetapi memiliki sifat aliran kurang baik, persentase kompresibilitas yang diperoleh lebih besar dari 23% (16). Hal ini dapat terjadi dikarenakan tidak adanya ikatan antar partikel yang kuat sehingga serbuk yang dihasilkan tidak memampat dengan baik (16). Dan dapat terjadi juga akibat proporsi penggunaan bahan pelarut *non-volatile* dibuktikan dengan analisa pendekatan *simplex lattice design* dapat dilihat pada Gambar 3.

Hasil contour plot menggunakan analisa *simplex lattice design* dari kompresibilitas serbuk furosemida *liquisolid*, menghasilkan sebuah persamaan, yaitu :

$$Y = 26,18 \text{ (A) PEG 400} + 31,40 \text{ (B) Gliserin} + 26,25 \text{ (C) Tween 80} + 11,79 \text{ (D) Aerosil 200} - 74,88 \text{ (AB) PEG 400 dan Gliserin} - 92,4 \text{ (AC) PEG 400 dan Tween 80} + 199,09 \text{ (AD) PEG 400 dan Aerosil} + 69,57 \text{ (BC) Gliserin dan Tween 80} \quad (5)$$

Dari persamaan berikut yang artinya bahwa adanya interaksi positif antara gliserin dan tween 80 sebesar 69,57, interaksi positif antara PEG 400 dan aerosil 200 sebesar 199,09, **interaksi negatif** antara **PEG 400** dan **tween 80** sebesar 92,4, **interaksi negatif** antara **PEG 400** dan **gliserin** sebesar 74,88.

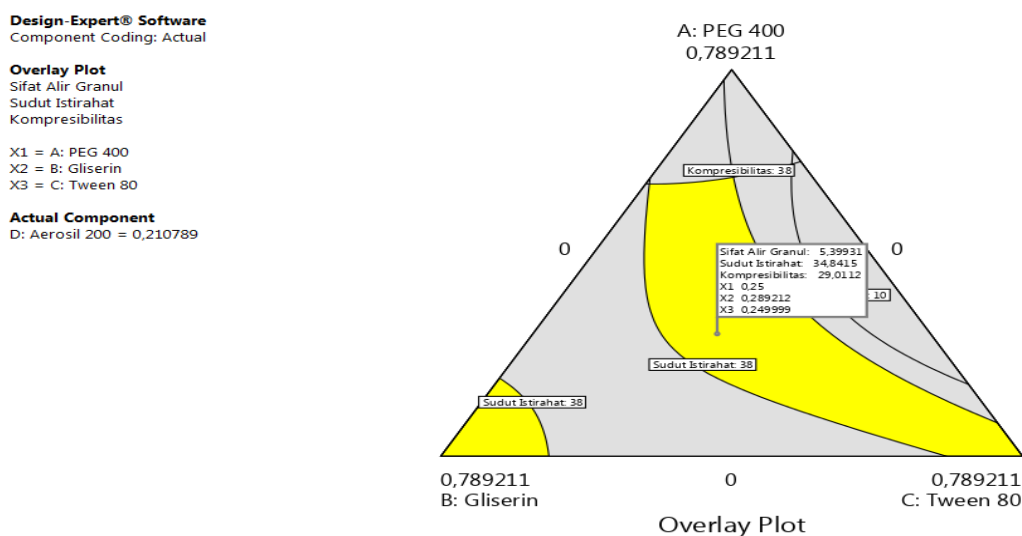


Gambar 3. Contour Plot Kompresibilitas

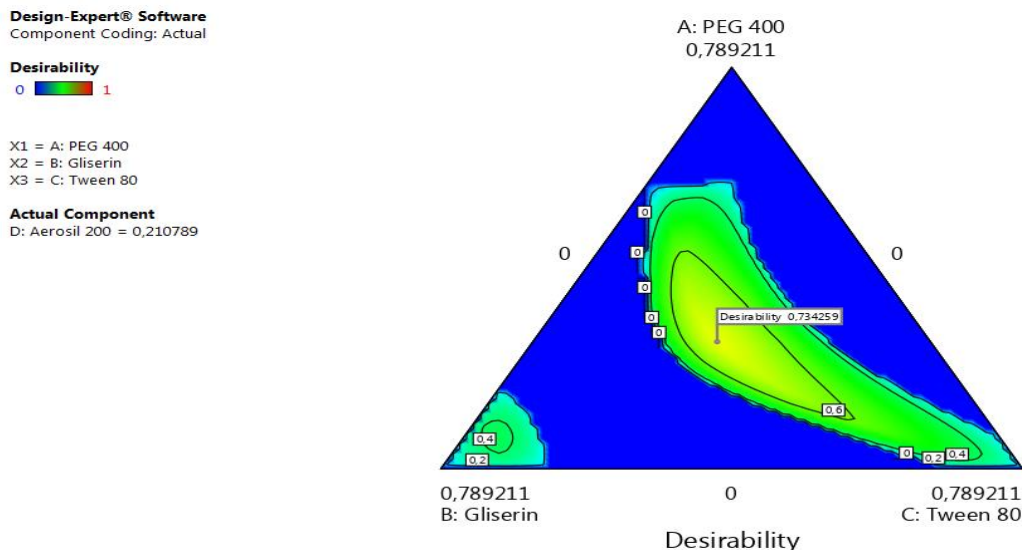
Profil kompresibilitas granul dengan pendekatan *simplex lattice design* menunjukkan bahwa dengan penambahan PEG 400, gliserin, dan tween 80 yang tidak terjerap sempurna oleh avicel PH 102 dan aerosil menyebabkan % kompresibilitas menjadi rendah atau kurang. Adanya tekanan saat proses kompresi akan terjadi pengeluaran fase pelarut dari matriks yang menyebabkan serbuk menjadi lebih lembab.

Overlay Plot Profil Desirability Titik Optimum berdasarkan Pendekatan *Simplex Lattice Design*

Formula optimum dari hasil penentuan titik optimum dari persamaan sifat campuran serbuk menggunakan *simplex lattice design* memiliki nilai *desirability* sebesar 0,734. Formula optimum, yaitu formula yang memiliki respon tertinggi.



Gambar 4. Overlay Plot Profil Desirability Titik Optimum



Gambar 5. Profil Desirability

Hasil perhitungan diperoleh formula yang mengandung konsentrasi PEG 400, Gliserin, Tween 80 dan Aerosil 200 (0,250 : 0,289 : 0,250 : 0,211) daerah tersebut yang dapat memenuhi kriteria respon (sifat alir, sudut istirahat, dan kompresibilitas) dapat dilihat pada Gambar 4, Gambar 5, dan Tabel 8.

Tabel 8. Hasil Optimum dari Pendekatan Simplex Lattice Design yang Memberikan Respon

No	PEG 400	Gliserin	Tween 80	Aerosil 200	Desirability
1	1,95 gram	1,2 gram	2,7 gram	2,4 gram	0,734

Tabel 9. Hasil Pengujian Formula Optimum

No	Sifat Alir Serbuk	Sudut Istirahat	%Kompresibilitas
1	5,44±1,03	31,91±1,83	27,81
Syarat	<10 detik	25°>α<40°	5->38
Keterangan	Memenuhi Syarat	Memenuhi Syarat	Memenuhi Syarat

Konsentrasi hasil optimum sudah menunjukkan hasil proporsi dari masing-masing respon memberikan hasil nilai *desirability* mendekati 1.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil evaluasi yang telah dilakukan, yaitu pengujian sifat alir, sudut istirahat, dan kompresibilitas masing-masing pengujian memberikan hasil yang dapat mempengaruhi serbuk furosemda *liquisolid*. Penggunaan pelarut *non-volatile* PEG 400 dengan konsentrasi 1,95 gram, gliserin dengan konsentrasi 1,2 gram, tween 80 dengan konsentrasi 2,7 gram, dan Aerosil 2,4 gram menghasilkan formula optimum dengan nilai *desirability*, yaitu 0,734.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nafrialdi. Farmakologi dan Terapi. 5th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2012.
2. Yalkowsky S., He Y, Jain P. Handbook of Aqueous Solubility Data. Second Edi. CRC Press; 2010. 866 p.
3. Shah VP, Amidon GP. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. 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, 1995—Backstory of BCS [Internet]. Vol. 16, The AAPS Journal. 2014. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-014-9620-9>
4. Ghadi R, Dand N. BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *J Control Release* [Internet]. 2017;248:71–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.014>
5. Chaudhari S, Vijaya Dhumal S., Daswadkar, Shirode D. Study of Formulation Variables on Bioavailability of Metformin Hydrochloride. *ejpmr*. 2016;3(11):484–97.
6. Nanda A, Kumar S. Pharmaceutical Cocrystals: An Overview. *Indian J Pharm Sci*. 2018;79(6):858–71.
7. Goud NR, Gangavaram S, Suresh K, Pal S, Manjunatha SG, Nambiar S, et al. Novel Furosemide Cocrystals and Selection of High Solubility. *J Pharm Sci*. 2012;101(2):664–80.
8. Bhatt DA, Pethe AM. Lipid technology—A promising drug delivery system for poorly water soluble drugs. *Int J Pharm Res*. 2010;2(1).
9. Meka L, Kesavan B, Kalamata V, Eaga CM, Bandari S, Vobalaboina V, et al. Design and Evaluation of Polymeric Coated Minitablets as Multiple Unit Gastroretentive Floating Drug Delivery Systems for Furosemide. *Wiley Intersci*. 2009;98(6):10–4.
10. Khan A, Iqbal Z, Shah Y, Ahmad L, Ullah Z, Ullah A. Enhancement Of Dissolution Rate Of Class II Drugs (Hydrochlorothiazide); A Comparative Study Of The Two Novel Approaches; Solid Dispersion And Liqui-Solid Techniques. *Saudi Pharm J*. 2015;
11. Spireas. Liquisolid System and Methods of Preparing Same. United States Pat. 2002;1(12):1–9.
12. Sanka K, Poienti S, Mohd AB, Diwan P V. Improved oral delivery of clonazepam through liquisolid powder compact formulations : In-vitro and ex-vivo characterization. *Powder Technol* [Internet]. 2014;256:336–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2014.02.026>

13. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth Edit. NW, Washington, DC 20037-2985, USA: Published by the Pharmaceutical Press An imprint of RPS Publishing Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2009.
14. Prajapat MD, Butani SB, Gohel MC. Liquisolid: A promising technique to improve dissolution efficiency and bioavailability of poorly water soluble nimodipine. J Drug Deliv Sci Technol [Internet]. 2019;53(November 2018):101135. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101135>
15. Lachman L, Lieberman H, Kanig J. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Jakarta: UI Press; 1994.
16. Farmakope Indonesia Edisi V. V. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2014.
17. Oktora L, Kumala R, Berlianti T, Irawan ED. Optimasi Formula Tablet Effervescent Dispersi Padat Meloksikam Menggunakan Desain Faktorial (Formula Optimization of Effervescent Tablet of Meloxicam Solid Dispersion Using Factorial Design). 2018;225–9.
18. Altamimi MA, Elzayat EM, Alhowyan AA, Alshehri S, Shakeel F. Effect of β -cyclodextrin and different surfactants on solubility, stability, and permeability of hydrochlorothiazide. J Mol Liq [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2017.12.006>
19. Siregar JPC. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2010.