

**FORMULASI SUSPENSI SIPIROFLOKSASIN  
MENGUNAKAN *SUSPENDING AGENT* PULVIS GUMMI  
ARABICI: UJI STABILITAS FISIK DAN DAYA  
ANTIBAKTERI**

**SKRIPSI**



Oleh :

**MITA RETNO ANJANI  
K 100 050 273**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2010**

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Antibiotik memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman dan toksisitasnya relatif kecil bagi manusia. Salah satu antibiotik yang digunakan untuk infeksi saluran kemih yaitu siprofloksasin. Siprofloksasin mempunyai kelarutan kira-kira 36 mg/mL di air pada suhu 25 °C dan harga pKa 6-8,8. Suspensi siprofloksasin stabil selama 14 hari bila disimpan pada suhu ruang, dan harus disimpan pada suhu kurang dari 30 °C (Gerald, 2005). Siprofloksasin diabsorpsi dengan baik oleh saluran cerna dan metabolitnya diekskresikan melalui urin dan feses. Spektrum kerjanya secara *in vitro* aktif melawan Gram negatif dan beberapa Gram positif (Purwanto, 2002).

Bahan antibiotika tidak stabil dalam bentuk larutan pada penyimpanan yang lama. Bahan obat dalam bentuk suspensi berair atau sebagai serbuk kering yang dicampur sangat menarik bagi pabrik obat. Untuk menutupi rasa obat yang tidak enak dan pemilihan zat pemberi rasa untuk lebih disesuaikan dengan rasa yang diinginkan. Oleh sebab itu, suspensi oral berupa sediaan air dibuat dengan pembawa yang diharumkan dan dimaniskan untuk memenuhi selera pasien (Ansel *et al.*, 1995). Salah satu alasan pembuatan suspensi oral adalah karena obat-obat tertentu tidak stabil secara kimia bila ada dalam larutan tetapi stabil bila disuspensi. Dalam hal seperti ini suspensi oral menjamin stabilitas kimia dan memungkinkan terapi dengan cairan. Untuk banyak pasien, bentuk cairan lebih disukai daripada bentuk padat (tablet atau kapsul dari obat yang sama), karena

mudahnya menelan cairan dan keluwesan dalam pemberian dosis, pemberian lebih mudah serta lebih mudah untuk memberikan dosis yang relatif besar, aman, mudah diberikan untuk anak-anak, juga mudah diatur penyesuaian dosisnya untuk anak (Ansel *et al.*, 1995).

Penggunaan *suspending agent* bertujuan untuk meningkatkan viskositas dan memperlambat proses pengendapan sehingga menghasilkan suspensi yang stabil (Nash, 1996). Suspensi stabil apabila zat yang tersuspensi tidak cepat mengendap, harus terdispersi kembali menjadi campuran yang homogen dan tidak terlalu kental agar mudah dituang dari wadahnya (Ansel *et al.*, 1995).

Salah satu *suspending agent* yang biasa digunakan dalam pembuatan sediaan suspensi adalah Pulvis Gummi Arabici. Alasan pemilihan Pulvis Gummi Arabici sebagai *suspending agent* karena mudah larut dalam air, menghasilkan larutan yang kental dan tembus cahaya (Anonim, 1979). Selain itu tidak merubah struktur kimia, bersifat alami, dapat menghindari pengendapan serta memberikan struktur homogen (Wolff, 2007).

Berdasarkan uraian di atas perlu dilakukan penelitian pembuatan sediaan suspensi siprofloksasin dengan menggunakan Pulvis Gummi Arabici sebagai *suspending agent* yang dilanjutkan dengan uji stabilitas fisik dan daya antibakteri.

## **B. Perumusan Masalah**

Bagaimana pengaruh Pulvis Gummi Arabici sebagai *suspending agent* suspensi siprofloksasin terhadap stabilitas fisik dan daya antibakteri ?

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan Pulvis Gummi Arabici yang berfungsi sebagai zat pensuspensi terhadap stabilitas fisik dan daya antibakteri suspensi siprofloksasin.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Suspensi**

Suspensi adalah sediaan yang mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus dan tidak larut, terdispersi dalam cairan pembawa. Zat yang terdispersi harus halus dan tidak boleh cepat mengendap. Jika dikocok perlahan-lahan endapan harus segera terdispersi kembali, dapat mengandung zat tambahan untuk menjamin stabilitas suspensi. Kekentalan suspensi tidak boleh terlalu tinggi agar sediaan mudah dikocok dan dituang (Anief, 2000).

Ada beberapa alasan pembuatan suspensi oral. Salah satunya adalah karena obat-obat tertentu tidak stabil secara kimia bila ada dalam sediaan larutan tetapi stabil dalam sediaan suspensi. Untuk banyak pasien, bentuk cairan lebih disukai daripada bentuk padat (tablet atau kapsul dari obat yang sama), karena mudahnya menelan cairan dan keluwesan dalam pemberian dosis, aman, mudah diberikan untuk anak-anak, juga mudah diatur penyesuaiannya untuk anak (Ansel *et al.*, 1995).

Kerugian dari obat tertentu yang mempunyai rasa tidak enak bila diberikan dalam bentuk larutan akan tidak terasa bila diberikan sebagai partikel yang tidak larut dalam suspensi. Untuk obat-obat yang tidak enak rasanya telah dikembangkan bentuk-bentuk kimia khusus menjadi bentuk yang tidak larut

dalam pemberian yang diinginkan sehingga didapatkan sediaan cair yang rasanya enak. Pembuatan bentuk-bentuk yang tidak larut untuk digunakan dalam suspensi mengurangi kesulitan ahli farmasi untuk menutupi rasa obat yang tidak enak dari suatu obat (Ansel *et al.*, 1995).

Terdapat banyak pertimbangan dalam pengembangan dan pembuatan suatu suspensi yang baik, disamping khasiat teraupetik stabilitas kimia dari komponen-komponen formulasi, kestabilan sediaan dan bentuk estetik dari sediaan juga menjadi pertimbangan. Sifat-sifat yang diinginkan dalam sediaan suspensi adalah:

- a) Sediaan suspensi yang dibuat dengan tepat dapat mengendap secara lambat dan harus rata lagi bila dikocok.
- b) Karakteristik suspensi harus sedemikian rupa sehingga ukuran partikel dari suspensoid tetap tegak konstan untuk waktu penyimpanan lama.
- c) Suspensi harus bisa dituang dari wadah dengan cepat dan homogen.

(Ansel *et al.*, 1995).

#### a. Cara Pembuatan Sediaan Suspensi

##### 1) Metode Dispersi

Metode pembuatan suspensi dengan cara menambahkan serbuk bahan obat ke dalam mucilago yang terbentuk kemudian diencerkan, dalam hal ini serbuk yang terbagi harus terdispersi dalam cairan pembawa, umumnya adalah air (Nash, 1996).

##### 2) Metode Presipitasi

Metode ini dibagi menjadi 3 macam yaitu :

- a) Presipitasi dengan pelarut organik
- b) Presipitasi dengan perubahan pH dan media
- c) Presipitasi dengan dekomposisi rangkap (Nash, 1996).

#### b. Formula Suspensi

Hampir semua sistem suspensi memisah pada penyimpanan, karena itu perhatian utama dalam pembuatan sediaan suspensi bukan untuk mengeliminasi pemisahan, tetapi untuk menahan laju pengendapan dan memberikan kemampuan tersuspensi kembali dengan mudah dari partikel yang mengendap. Suspensi yang baik harus tetap homogen, untuk menjamin keseragaman dosis obat setelah digojog sebelum dituang. Tiga hal utama yang sangat penting dalam pembuatan bentuk sediaan suspensi, yaitu :

- 1) Memastikan bahwa partikel benar-benar terdispersi dengan baik dalam cairan.
- 2) Meminimalkan pengendapan dari partikel kecil yang terdispersi.
- 3) Mencegah terjadinya *caking* dari partikel-partikel ini ketika terjadinya pengendapan ( Priyambodo, 2007)

#### c. Stabilitas Suspensi

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas suspensi, antara lain adalah : ukuran partikel, sedikit banyaknya pergerakan partikel, tolak menolak antar partikel karena adanya muatan listrik pada partikel, dan konsentrasi suspensoid. Jika muatan partikel diabaikan maka faktor yang mempengaruhi stabilitas suspensi, dapat dilihat dari hukum Stokes berikut :

$$V = \frac{d^2 (\rho_s - \rho_o) g}{18\eta}$$

Keterangan:

V= Kecepatan sedimentasi (cm/detik)

d=diameter partikel (cm)

$\rho_s$ =kerapatan dari fase terdispers (g/ml)

$\rho_o$ =kerapatan dari medium pendispers (g/ml)

g=gaya gravitasi (980,7 cm/det<sup>2</sup>)

$\eta$ =viskositas medium dispers (poise)

Dari persamaan hukum Stokes tersebut, terlihat bahwa laju sedimentasi serta faktor-faktor yang mempengaruhinya, sangat dipengaruhi oleh diameter partikel serta kandungan zat padat dalam sistem suspensoidnya. Semakin besar ukuran partikel serta semakin meningkat besar kandungan zat padat, maka kecepatan (laju) sedimentasi juga akan tinggi. Sebaliknya, semakin tinggi viskositas suatu sistem suspensoid, maka kecepatan (laju) sedimentasinya semakin kecil. Namun viskositas suspensoid yang terlalu besar juga bukan kondisi yang bagus, karena akan menyebabkan terjadinya *caking* dan suspensi sukar terdispersi kembali (Priyambodo, 2007).

#### d. Penilaian Stabilitas Suspensi

Uji terhadap stabilitas fisik suspensi: pengukuran volume sedimentasi, viskositas, kemudahan dituang, ukuran partikel dan redispersibilitas.

##### 1) Volume Sedimentasi (F)

Volume sedimentasi yaitu mempertimbangkan rasio tinggi akhir endapan ( $H_u$ ) terhadap tinggi awal ( $H_o$ ) pada waktu suspensi mengendap dalam suatu kondisi standar.

$$F = H_u/H_o$$

Makin besar fraksi ini, makin baik kemampuan suspensinya. Pembuat formulasi harus memperoleh rasio  $H_u/H_o$ , dan memplotkannya sebagai ordinat dengan waktu sebagai absisnya (Lachman *et al.*, 1994).

## 2) Viskositas

Peningkatan viskositas dapat mengurangi proses sedimentasi dan meningkatkan stabilitas fisik. Metode yang biasa digunakan untuk meningkatkan viskositas yaitu dengan menambahkan *suspending agent*. Suatu produk yang mempunyai viskositas yang terlalu tinggi umumnya tidak diinginkan karena sukar dituang dan sukar diratakan kembali (Nash, 1996).

## 3) Kemudahan Dituang

Suspensi merupakan cairan yang kental, tetapi kekentalan suspensi tidak boleh terlalu tinggi, sediaan harus mudah digojog dan juga mudah dituang (Joeno, 2001). Besar kecilnya kadar *suspending agent* berpengaruh terhadap kemudahan suspensi untuk dituang. Kadar zat pensuspensi yang besar dapat menyebabkan suspensi terlalu kental dan sukar dituang (Ansel *et al.*, 1995).

## 4) Ukuran Partikel

Availabilitas fisiologis dan efek terapi dari zat aktif mungkin dipengaruhi oleh perubahan dalam ukuran partikel yang ditentukan secara mikroskopis (Lachman *et al.*, 1994).

## 5) Redispersibilitas

Jika suatu sediaan suspensi menghasilkan endapan dalam penyimpanan maka endapan tersebut harus terdispersi kembali sehingga keseragaman dosis terpenuhi. Sebagai contoh suspensi ditempatkan pada tabung 100 mL, setelah



penyimpanan dan terjadi sedimentasi atau pengendapan diputar 360<sup>0</sup> pada 20 rpm, titik akhir ditandai dengan sedimen atau endapan tercampur dengan sempurna (Banker and Rhodes, 1996).

## **2. *Suspending Agent***

*Suspending agent* digunakan untuk meningkatkan viskositas dan memperlambat proses pengendapan. Pembuat formulasi harus memilih *suspending agent* secara tunggal atau kombinasi dan pada konsentrasi yang tepat. Faktor yang mempengaruhi pemilihan *suspending agent* yaitu: kesesuaian secara kimia dengan bahan yang lain, khususnya obat, pengaruh pH obat, penampilan, dan harga (Nash, 1996).

Salah satu *suspending agent* yang biasa digunakan dalam pembuatan sediaan suspensi yaitu Pulvis Gummi Arabici. Pulvis Gummi Arabici biasa disebut dengan Gom Akasia atau Gom Arab. Gom Akasia adalah eksudat kering yang diperoleh dari batang dan bahan *Acacia Senegal Willd*, dan beberapa spesies *Acacia* lain. Pemerian hampir tidak berbau, rasa tawar seperti lendir (Anonim, 1979).

Alasan pemilihan Pulvis Gummi Arabici sebagai *suspending agent* karena mudah larut dalam air, menghasilkan larutan yang kental dan tembus cahaya (Anonim, 1979). Selain itu tidak merubah struktur kimia, bersifat alami, dapat menghindari pengendapan serta memberikan struktur homogen (Wolff, 2007).

## **3. Siprofloksasin**

Siprofloksasin merupakan suatu anti infeksi sintetik golongan quinolone. Mekanisme kerjanya menghambat DNA topoisomerase yang biasa disebut DNA-

*gyrase*. Siprofloksasin tidak menunjukkan resistensi paralel terhadap antibiotik lain yang tidak termasuk dalam golongan karboksilat. Siprofloksasin efektif terhadap bakteri Gram negatif dan beberapa bakteri Gram positif. Siprofloksasin diabsorpsi dengan baik oleh saluran cerna dan metabolitnya diekskresikan melalui urin dan feses (Purwanto, 2002).

Siprofloksasin digunakan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh kuman patogen yang peka terhadap siprofloksasin: Saluran kemih, saluran pernafasan kecuali pneumonia oleh *Streptococcus*, kulit dan jaringan lunak, tulang dan sendi. Kontraindikasi pada penderita yang hipersensitif terhadap siprofloksasin dan derivat quinolone yang lain, wanita hamil dan menyusui, anak-anak dan remaja sebelum akhir fase pertumbuhan (Purwanto, 2002).

Dosis dan Cara Pemberian:

Untuk infeksi ringan-sedang = 250 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari.

Untuk infeksi kompleks = 500 mg setiap 12 jam selama 7-14 hari.

(Gerald, 2005).

Efek samping:

- a) Kadang-kadang terjadi keluhan saluran pencernaan seperti mual, diare, muntah, dispepsia, sakit perut dan meteorisme.
- b) Gangguan SSP seperti pusing, sakit kepala, rasa letih, kadang gangguan penglihatan.
- c) Efek terhadap darah: eosinofil, leukositosis dan anemia.
- d) Reaksi kulit (*rash*).

- e) Pada penderita gangguan fungsi hati dapat meningkatkan serum transaminase (Purwanto, 2002).

Interaksi obat:

Penyerapan siprofloksasin dipengaruhi oleh antasida yang mengandung aluminium dan magnesium hidroksida. Siprofloksasin jangan diberikan bersamaan antasida, tetapi satu sampai dua jam sebelum dan sesudah pemberian antasida (Purwanto, 2002).

Pemberian siprofloksasin (1500 mg atau lebih/hari) bersama-sama dengan teofilin dapat menghasilkan peningkatan konsentrasi teofilin dalam plasma yang tidak diinginkan. Bila pemberian bersama-sama teofilin tidak dapat dihindarkan, konsentrasi teofilin dalam plasma harus dimonitor, bila perlu dosis teofilin dikurangi. Harus dipertimbangkan kemungkinan terjadinya interaksi apabila diberikan bersama-sama dengan probenesid, klindamisin dan metronidazol (Purwanto, 2002). Secara per-oral, siprofloksasin dapat diabsorpsi dengan cepat dan baik melalui saluran gastrointestinal. Kadar maksimal dalam plasma tercapai 0,5-1,5 jam setelah penggunaan oral (Tjay dan Rahardja, 2002).

#### **4. Bakteri**

*Escherichia coli* (ditemukan oleh Escherich tahun 1885). Bakteri ini berbentuk batang, Gram negatif, fakultatif anaerob, tumbuh baik pada media sederhana, dapat melakukan fermentasi laktosa dan fermentasi glukosa, serta menghasilkan gas. Tumbuh pada pembenihan biasa dengan suhu optimum pertumbuhan 37 °C. Pertumbuhan pada biakan cair menunjukkan kekeruhan sesudah dieramkan 8-24 jam. Pada media agar, koloni akan tampak setelah

dieramkan 12-18 jam. Bentuk koloni bulat bergaris tengah 1-3 mm, licin, tak berwarna, tepinya rata dan konsistensinya seperti mentega. Koloninya mudah diemulsikan (Jawetz *et al.*, 1996).

Klasifikasi *Escherichia coli* :

Divisio = Protophyta

Subdivisi = Schizomycetea

Classis = Schizomycetes

Ordo = Eubacteriales

Familia = Enterobacteriaceae

Genus = *Escherichia*

Spesies = *Escherichia coli* (Salle, 1961).

*Escherichia coli* adalah penyebab yang paling lazim dari infeksi saluran kemih dan merupakan penyebab infeksi saluran kemih pertama pada kira-kira 90% wanita muda dan penyebab diare yang sangat sering ditemukan di seluruh dunia (Jawetz *et al.*, 1996).

## 5. Antibakteri

Antibakteri ialah obat pembasmi bakteri, khususnya bakteri yang merugikan manusia. Suatu antibakteri yang ideal memiliki toksisitas selektif, berarti obat antibakteri tersebut hanya berbahaya bagi bakteri, tetapi relatif tidak membahayakan bagi hospes. Berdasarkan sifat toksisitas selektif ada bakteri yang bersifat menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) dan ada yang bersifat membunuh bakteri (bakterisida). Kadar minimum yang diperlukan untuk menghambat pertumbuhan bakteri atau membunuhnya, masing-masing dikenal

sebagai Kadar Hambat Minimum (KHM) dan Kadar Bunuh Minimum (KBM) (Setiabudy dan Gan, 1995).

Antibiotik (L. anti =lawan, bios=hidup) adalah zat-zat kimia yang dihasilkan oleh fungi dan bakteri, memiliki khasiat mematikan atau menghambat pertumbuhan kuman dan toksisitasnya relatif kecil bagi manusia. Turunan zat tersebut, yang dibuat secara semi-sintetis dan sintetis juga berkhasiat sebagai antibakteri (Tjay dan Rahardja, 2002).

Mekanisme kerja yang terpenting adalah perintang sintesa protein, sehingga kuman musnah atau tidak berkembang lagi, misalnya kloramfenikol, tetrasiklin, aminoglikosida, makrolida dan linkomisin. Selain itu beberapa antibiotika bekerja terhadap dinding sel (penisilin dan sefalosporin) atau membran sel (polikmisin, zat-zat polyen dan imidazol). Antibiotik tidak aktif terhadap kebanyakan virus kecil, mungkin karena virus tidak memiliki proses metabolisme sesungguhnya, melainkan tergantung dari proses tuan rumah (Tjay dan Rahardja, 2002).

#### a. Uji Aktivitas Antibakteri

Aktivitas antimikroba dilakukan secara *in vitro* agar dapat ditentukan potensi suatu zat antimikroba dan dapat diketahui kepekaan suatu mikroba terhadap konsentrasi zat antimikroba.

Pengukuran aktivitas antimikroba dapat dilakukan dengan 2 metode:

##### 1. Metode Dilusi Cair atau Dilusi padat

Metode ini prinsipnya sejumlah antimikroba diencerkan hingga diperoleh beberapa konsentrasi. Pada dilusi cair masing-masing konsentrasi obat ditambah

suspensi kuman dalam media, sedangkan pada dilusi padat tiap konsentrasi obat dicampur dengan media agar, lalu ditanami kuman dan diinkubasi. Setelah masa inkubasi selesai, diperiksa sampai konsentrasi berapa obat dapat menghambat pertumbuhan atau mematikan mikroba.

## 2. Metode Difusi

Pada metode ini suatu cakram kertas saring atau cawan yang berliang renik atau suatu silinder tidak beralas yang mengandung suatu obat dalam jumlah tertentu ditempatkan pada media padat yang telah ditanami dengan biakan kuman yang diperiksa. Setelah diinkubasi garis tengah daerah hambatan jernih yang mengelilingi obat dianggap sebagai ukuran kekuatan obat terhadap kuman yang diperiksa (Jawetz *et al.*, 1996).

### **E. Landasan Teori**

Penelitian terkait yang pernah dilakukan oleh Mann *et al* (2007) dijelaskan bahwa cassia tora gum, tragacant, acacia (PGA), dan gelatin dapat digunakan sebagai *suspending agent/stabilizer*, dan *thickener*.

Penelitian terkait yang pernah dilakukan oleh Woro (2005) dijelaskan bahwa suspensi *sulfur praecipitatum* dengan menggunakan *suspending agent* PGA memiliki volume sedimentasi yang perubahannya tidak signifikan pada setiap pengamatan selama 6 minggu. Pada uji redispersibilitas, suspensi memiliki waktu redispersibilitas yang lama yaitu > 2,5 menit sehingga suspensi sukar terdispersi kembali. Pada uji viskositas, suspensi memiliki viskositas yang kecil. Pada uji mudah tidaknya dituang, diperoleh hasil bahwa suspensi sangat mudah

dituang karena waktu yang diperlukan untuk penuangan kurang atau sama dengan 4 detik. Pada uji ukuran partikel, diperoleh ukuran partikel yang kecil.

Oleh karena itu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang Pulvis Gummi Arabici sebagai *suspending agent* terhadap uji stabilitas fisik dan daya antibakteri pada suspensi siprofloksasin.

### **F. Hipotesis**

Penggunaan Pulvis Gummi Arabici sebagai *suspending agent* pada suspensi siprofloksasin menghasilkan stabilitas fisik dan daya antibakteri yang baik.