

FORMULASI SUSPENSI DOKSISIKLIN MENGGUNAKAN *SUSPENDING AGENT* PULVIS GUMMI ARABICI: UJI STABILITAS FISIK DAN DAYA ANTIBAKTERI

Nur Chasanah^a, Ika Trisharyanti DK^a, Peni Indrayudha^a

^a Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Jalan A Yani Tromol Pos 1
Pabelan Surakarta 57162, Indonesia

email : kyandika@yahoo.com

ABSTRAK

Suspensi adalah suatu bentuk sediaan yang mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus dan tidak larut. Doksisisiklin merupakan antibiotik yang sukar larut dalam air. Suspensi doksisisiklin stabil dalam waktu 2 minggu bila disimpan pada suhu ruang, stabil di udara tetapi akan berubah menjadi gelap bila terkena sinar matahari. Secara *in vitro*, kemampuannya sangat bagus dalam menghambat *Staphylococcus aureus*.

Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk mengevaluasi stabilitas fisik dan stabilitas daya antibakteri suspensi doksisisiklin dengan PGA sebagai *suspending agent*. Kategori penelitian yang digunakan adalah : Variabel bebas = konsentrasi *suspending agent* (PGA) dan waktu penyimpanan suspensi. Variabel tergantung = stabilitas fisik (volume sedimentasi, viskositas, redispersibilitas, mudah tidaknya dituang, dan ukuran partikel) dan daya anti bakteri suspensi doksisisiklin. Variabel kendali = cara pembuatan suspensi. Pengumpulan data dilakukan dengan mengukur stabilitas fisik dan daya anti bakteri suspensi doksisisiklin.

Hasil penelitian menunjukkan suspensi doksisisiklin dengan *suspending agent* PGA memiliki stabilitas fisik dan daya antibakteri yang baik. Uji stabilitas fisik menunjukkan bahwa formula 1 dengan kadar PGA 5% merupakan formula yang memiliki stabilitas fisik yang lebih baik daripada formula 2 dengan kadar PGA 7,5% dan formula 3 dengan kadar PGA 10%. Uji stabilitas daya antibakteri menunjukkan bahwa formula 2 paling baik dalam menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*.

Kata kunci: suspensi doksisisiklin, *suspending agent* pulvis gummi arabici, uji stabilitas fisik, daya antibakteri

ABSTRACT

Suspension is a dosage contain solid drug material with insoluble form and smooth. Doxycycline is an antibiotic which difficult dissolve in water. Stable doxycycline suspension during 2 week if it kept at space temperature, stable on the air but will change to be dark if it influence sunshine.

The aim of the research to evaluate physical stability and ability antibacterial stability doxycycline suspension with PGA as suspending agent. Research category are: Independent variable : concentration of suspending agent (PGA), suspension holding time. Dependent variable: physical stability (sedimentation volume, viscosity, redispersibility, easy to pour, and particle size) and antibacterial of doxycycline suspension, and variabel control is temperature suspension making, create of suspension. Data collecting with measuring physical stability and ability antibacterial of doxycycline suspension.

The result shows doxycycline suspension with suspending agent PGA had physical stability and antibacterial ability is good. Physical Stability test show formula 1 rate PGA 5% is formula had physical stability better than formula 2 with rate PGA 7,5% and formula 3 with

rate PGA 10%. stability ability test antibacterial show formula 2 is the best in pursues *Staphylococcus aureus*.

Keyword: *Doxycycline suspension, suspending agen, Pulvis Gummi Arabici, Physical stability test, ability antibacterial*

PENDAHULUAN

Suspensi adalah suatu bentuk sediaan yang mengandung bahan obat padat dalam bentuk halus dan tidak larut, terdispersi dalam cairan pembawa dan merupakan sistem heterogen yang terdiri dari dua fase. Fase kontinu atau fase luar umumnya merupakan cairan atau semipadat, dan fase terdispers atau fase dalam terbuat dari partikel-partikel kecil yang pada dasarnya tidak larut, tetapi terdispersi seluruhnya dalam fase kontinu (Priyambodo, 2007). Suspensi oral lebih disukai daripada bentuk padat (tablet atau kapsul dari obat yang sama) karena mudahnya menelan cairan (Aulton, 2003), absorbsinya lebih cepat, dan bioavailabilitasnya lebih baik (Joenoës, 2001).

Doksisiklin merupakan antibiotik yang sangat sukar larut dalam air, mempunyai pH tidak kurang dari 5,0 dan tidak lebih dari 6,5 (Anonim, 1979). Suspensi doksisiklin stabil dalam waktu 2 minggu bila disimpan pada suhu ruang, stabil di udara tetapi akan berubah menjadi gelap bila terkena sinar matahari. Secara *in vitro*, kemampuannya sangat bagus dalam menghambat *Staphylococcus aureus* (Gerald, 2005).

Suspending agent digunakan untuk meningkatkan viskositas dan memperlambat sedimentasi sehingga dapat menghasilkan suatu suspensi yang stabil (Lieberman *et al*, 1996). Suspensi yang stabil harus tetap homogen, partikel benar-benar terdispersi dengan baik dalam cairan, zat yang terdispersi harus halus dan tidak boleh cepat mengendap, jika dikocok endapan harus cepat terdispersi kembali (Priyambodo,

2007). Dalam formulasi suspensi doksisiklin, digunakan *suspending agent* Pulvis Gummi Arabici (PGA) karena tidak mengubah struktur kimia dan bersifat alami. PGA dapat menghindari pengendapan dan memberikan struktur homogen (Wolff, 2007).

Berdasarkan uraian di atas perlu dilakukan penelitian tentang formulasi sediaan suspensi doksisiklin dengan menggunakan PGA sebagai *suspending agent* yang meliputi evaluasi stabilitas fisik dan daya anti bakteri secara *in vitro*. Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengevaluasi stabilitas fisik dan stabilitas daya antibakteri suspensi doksisiklin dengan PGA sebagai *suspending agent*.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat : Mortir dan stamper, *stop watch*, kompor listrik, alat penggojog, mikroskop (Olympus), Rion Rotor Viskotester VT-03, alat-alat gelas, piring petri, *autoclave* (All American), lampu spiritus, tabung reaksi, mikropipet (socorex), *yellow and blue tips*, jarum ose, neraca analitik (Precissa), inkubator (Mommert), *oven* (Maxim), termometer, *spreader glass*, *cork borer*, batang pengaduk, gelas ukur.

Bahan : Mueller Hinton, doksisiklin (farmasetis), asam sitrat (teknis, brataco), PGA (teknis, brataco), sodium benzoat (teknis, brataco), natrium hidroksida (teknis, brataco), sirup simplex, bakteri *S. Aureus* (yang diperoleh dari laboratorium Mikrobiologi Fakultas Farmasi UMS),

Formulasi

Tabel 1. Formula Suspensi Doksisisiklin

Komposisi	F I (mg)	FII (mg)	FIII (mg)
Doksisisiklin	500	500	500
Asam sitrat	1000	1000	1000
PGA	5000	7500	10000
Sodium Benzoat	100	100	100
Natrium hidroksida	1400	1400	1400
Sirup simplex	13000	1300	13000
Aqua ad (ml)	100	100	100

alkohol 70 %, alumunium foil, aquadest, kapas, Standard Mc. Farland.

Aktivitas Antibakteri

Media Mueller Hinton yang sudah steril ditunggu hingga dingin, ditambahkan suspensi bakteri 10^6 CFU/ml (100 μ l). Larutan dituang ke dalam petri, setelah dingin dan mengeras dibuat 3 sumuran pada media yang berisi bakteri (*Staphylococcus aureus*) dengan diameter 7 mm secara tegak lurus dengan kedalaman yang sama. Satu sumuran diberi suspensi yang mengandung zat antibakteri (suspensi doksisisiklin) hingga penuh, 2 sumuran yang lain diberi suspensi tanpa doksisisiklin sebagai kontrol, dan doksisisiklin murni masing-masing 25 μ l, diinkubasi pada 37 °C selama 24 jam, kemudian dilakukan pengukuran zona hambatan (diameter hambatan).

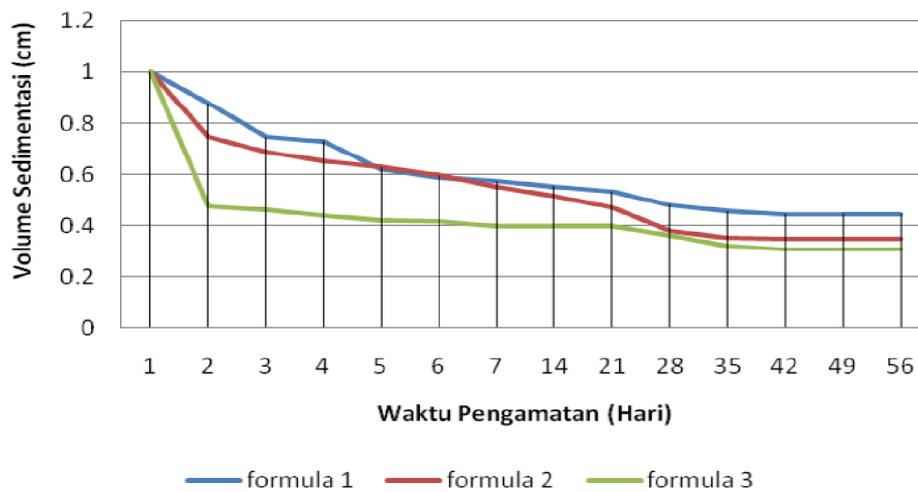
Pengamatan zona hambat bakteri

Pengamatan zona hambat bakteri dilakukan sebanyak tiga kali. Pengamatan awal dilakukan pada hari pertama pembuatan suspensi (hari ke-1). Pengamatan kedua dilakukan setelah sebulan penyimpanan suspensi (hari ke-28). Pengamatan terakhir dilakukan setelah 2 bulan penyimpanan (hari ke- 56).

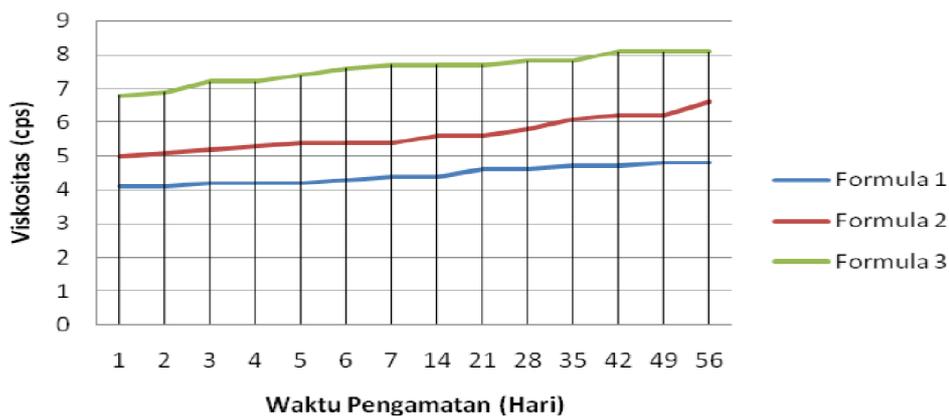
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Uji Stabilitas Fisik Volume Sedimentasi

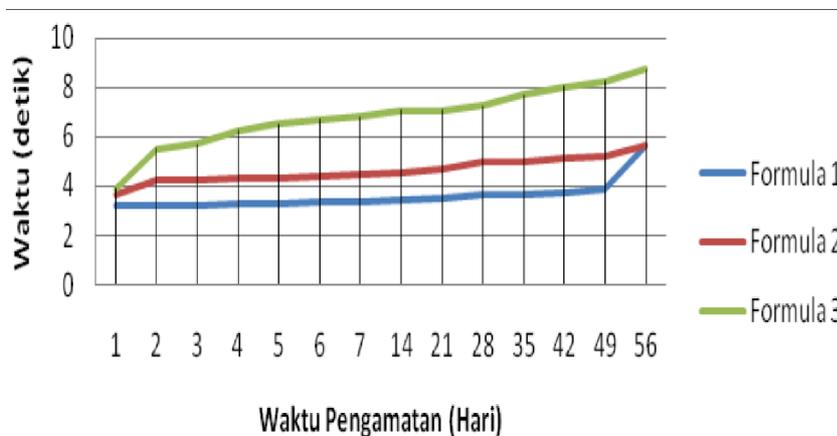
Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin lama penyimpanan, suspensi mengalami penurunan volume sedimentasi. (Gambar 1). Hal ini disebabkan partikel padat yang terdapat pada formula perlahan-lahan akan mengendap membentuk sedimen bila disimpan tanpa penggojokan. Volume sedimentasi diperoleh dengan cara membandingkan antara tinggi suspensi akhir (H_u) dengan tinggi suspensi mula-mula (H_o) (Lachman *et al.*, 1994). Uji Anava menunjukkan signifikansi formula p (0,000)<0,05, berarti bahwa formula 1, 2, dan 3 memiliki perbedaan volume sedimentasi. Signifikansi hari p (0,000)<0,05 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan volume sedimentasi dengan bertambahnya hari. Signifikansi hari dengan formula p (0,000)<0,05 menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari memiliki pengaruh pada perbedaan volume sedimentasi ketiga formula.



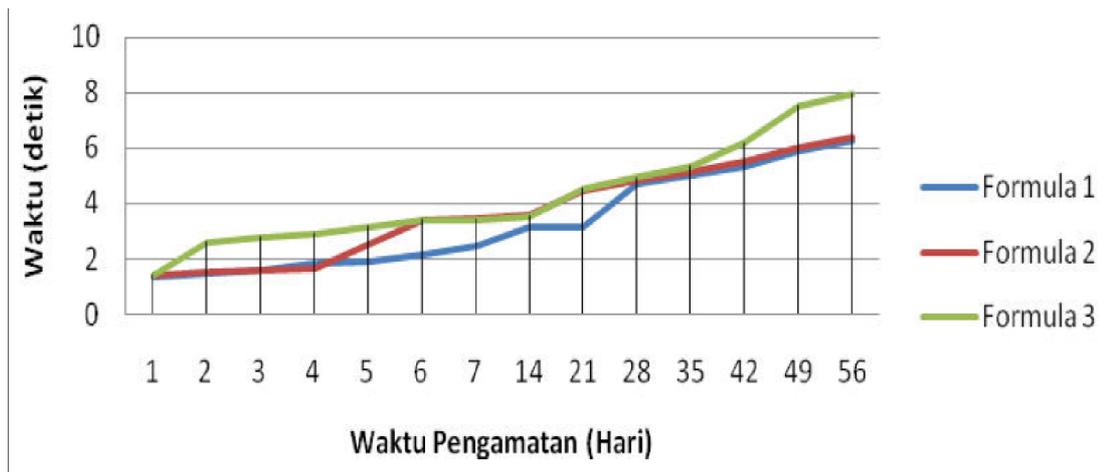
Gambar 1. Grafik volume sedimentasi suspensi doksisisiklin dengan *suspending agent* PGA. Formula 3 memiliki volume sedimentasi paling kecil namun formula terbaik adalah formula 1 karena menghasilkan garis yang lebih horizontal.



Gambar 2. Grafik viskositas suspensi doksisisiklin dengan *suspending agent* PGA. Formula 3 memiliki viskositas yang besar. Makin lama waktu penyimpanan maka viskositas formula semakin besar.



Gambar 3. Grafik mudah tidaknya dituang suspensi doksisisiklin dengan *suspending agent* PGA. Formula 1 merupakan formula yang paling mudah dituang.



Gambar 4. Grafik redispersibilitas suspensi doksisisiklin dengan *suspending agent* PGA. Formula 3 membutuhkan waktu yang lebih lama untuk terdispersi kembali dibandingkan dengan formula 1 dan 2. Makin lama waktu penyimpanan maka redispersibilitas formula makin besar.

Viskositas

Dari data viskositas diperoleh hasil bahwa formula 3 memiliki viskositas yang lebih besar dibandingkan dengan formula 1 dan 2 (Gambar 2). Hal ini disebabkan karena jumlah PGA pada formula 3 lebih besar dibandingkan dengan formula 1 dan 2 yaitu sebanyak 10%. Banyaknya PGA yang terdapat pada formula 3 menyebabkan besarnya viskositas formula 3, karena PGA merupakan *suspending agent* yang digunakan untuk meningkatkan viskositas. Semakin besar jumlah *suspending agent*, maka semakin besar juga viskositas formula, viskositas yang besar menjadikan suspensi semakin kental sehingga formula 3 merupakan formula yang paling kental bila dibandingkan dengan formula 1 dan 2.

Uji statistik normalitas, didapatkan hasil bahwa $p(0,821) > 0,05$, berarti bahwa sampel ini diambil dari populasi yang terdistribusi normal sehingga dilakukan uji

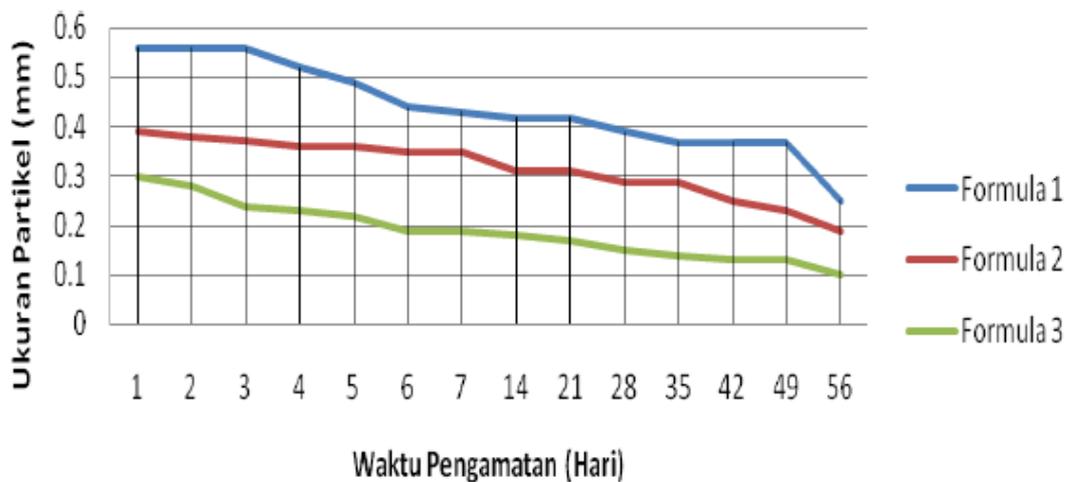
Anava dua jalan dengan taraf kepercayaan 95% diperoleh signifikansi formula $p(0,000) < 0,05$, hal ini menyatakan pada formula 1, 2, dan 3 memiliki viskositas yang

berbeda. Signifikansi hari $p(0,000) < 0,05$, hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari dihasilkan viskositas yang berbeda. Signifikansi hari dengan formula $p(0,415) > 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari tidak mempengaruhi viskositas ketiga formula.

Mudah Tidaknya Dituang

Hasil penelitian menunjukkan formula 3 memerlukan waktu yang lebih lama dalam penuangan (Gambar 3). Hal ini disebabkan oleh komposisi PGA sebagai *suspending agent* yang terdapat pada formula 3 lebih besar dibanding dengan formula 1 dan 2. Banyaknya jumlah PGA pada formula menyebabkan formula menjadi kental sehingga akan sukar untuk dituang.

Uji statistik normalitas didapatkan hasil bahwa $p(0,823) > 0,05$, berarti bahwa sampel ini diambil dari populasi yang terdistribusi normal kemudian diuji Anava dua jalan dengan taraf kepercayaan 95% diperoleh signifikansi formula $p(0,000) < 0,05$ hal ini berarti bahwa formula 1, 2, dan 3 memiliki perbedaan pada mudah tidaknya untuk dituang dari wadah.



Gambar 5. Grafik ukuran partikel suspensi doksisisiklin dengan *suspending agent* PGA. Formula 3 memiliki ukuran partikel yang lebih kecil bila dibandingkan dengan formula 1 dan 2. Makin lama waktu penyimpanan maka makin kecil ukuran partikel.

Tabel 2. Diameter Zona Hambat Formula dengan Varian Kadar PGA

Hari	Diameter (cm)						
	F 1	F 2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7
1	3,16	2,72	3,54	1,38	0	0	1,70
28	2,44	2,52	2,66	1,32	0	0	1,38
56	2,12	2,44	2,34	1,20	0	0	1,20

Keterangan :

- F1 = Formula 1 (kadar PGA 5 %)
- F2 = Formula 2 (kadar PGA 7,5 %)
- F3 = Formula 3 (kadar PGA 10 %)
- F4 = Kontrol Positif (0,5 % doksisisiklin tanpa PGA)
- F5 = Kontrol Negatif Formula 1
- F6 = Kontrol Negatif Formula 2
- F7 = Kontrol Negatif Formula 3

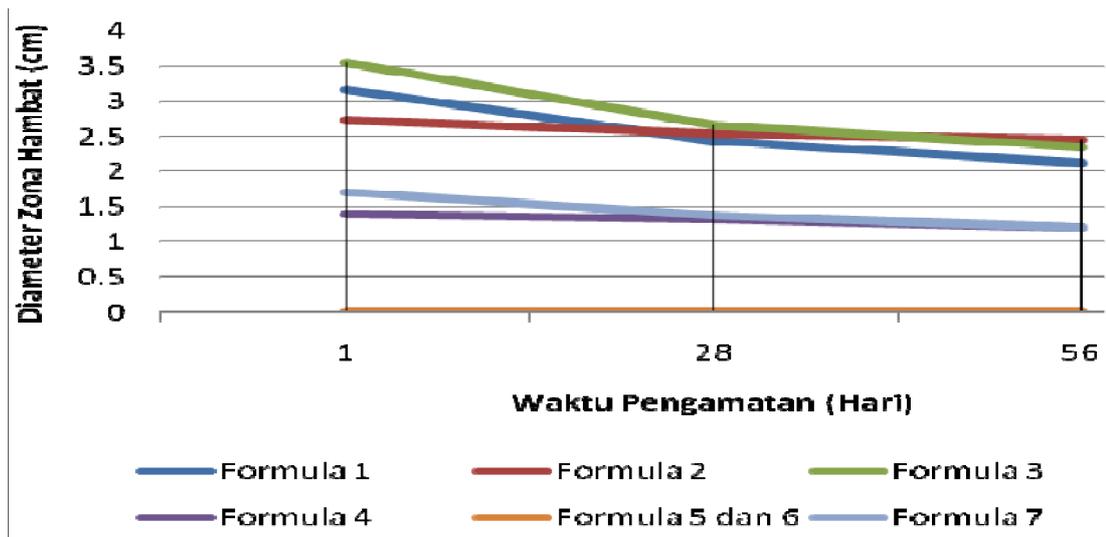
Signifikansi hari $p(0,000) < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari menghasilkan perbedaan pada mudah tidaknya dituang. Signifikansi hari dengan formula $p(0,000) < 0,05$ hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari mempengaruhi mudah tidaknya dituang ketiga formula.

Redispersibilitas

Hasil uji redispersibilitas suspensi diperoleh bahwa formula 3 membutuhkan

waktu yang lebih lama untuk terdispersi kembali dibandingkan dengan formula 1 dan 2 (Gambar 4). Syarat suspensi yang baik adalah tidak mudah mengendap dan bila mengendap, dengan penggojokan, endapan harus mudah terdispersi kembali. Pada penelitian didapatkan hasil bahwa formula 1 merupakan formula yang baik, karena memiliki waktu yang singkat untuk dapat terdispersi kembali.

Uji statistik normalitas didapatkan hasil bahwa $p(0,860) > 0,05$, berarti bahwa sampel ini diambil dari populasi yang



Gambar 6. Grafik diameter zona hambat suspensi doksisisiklin dengan *suspending agent* PGA. Formula 2 memiliki diameter zona hambat terbesar

terdistribusi normal sehingga diuji Anava dua jalan dengan taraf kepercayaan 95% diperoleh signifikansi formula p (0,000)<0,05 hal ini menunjukkan bahwa formula 1, 2, dan 3 memiliki perbedaan pada kemampuan untuk terdispersi kembali. Signifikansi hari p (0,000)<0,05 hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari menghasilkan perbedaan pada redispersibilitas formula. Signifikansi hari dengan formula p (0,000)<0,05 hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari memiliki pengaruh pada perbedaan redispersibilitas ketiga formula.

Ukuran Partikel

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada formula 3 memiliki ukuran partikel yang lebih kecil bila dibandingkan dengan formula 1 dan 2 (Gambar 5). Hal ini dikarenakan konsentrasi PGA yang besar, makin besar jumlah PGA maka makin besar pula viskositasnya sehingga ukuran partikel akan semakin kecil (Hukum Stokes). Suspensi yang baik adalah suspensi yang memiliki ukuran partikel yang kecil, akan tetapi tidak terlalu kecil karena bila partikel terlalu kecil partikel akan mengambang dan

akan sangat sukar didistribusikan secara seragam dalam pembawanya (Ansel *et al.*, 1995).

Hasil Anava menunjukkan signifikansi formula p (0,000)<0,05, hal ini berarti bahwa formula 1, 2, dan 3 memiliki perbedaan ukuran partikel. Signifikansi hari p (0,000)<0,05 menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari menghasilkan perbedaan ukuran partikel. Signifikansi hari dengan formula p (0,000)<0,05 menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari menyebabkan perbedaan ukuran partikel ketiga formula.

Uji Mikrobiologi

Uji aktivitas antibakteri doksisisiklin dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan metode difusi padat Diameter zona hambat formula 1 < formula 2 < formula 3. Diameter pada formula 3 merupakan diameter yang paling besar dibanding dengan formula 1 dan 2, karena memiliki konsentrasi PGA paling besar. Sumuran yang berisi PGA tanpa doksisisiklin (sebagai kontrol negatif) pada formula 1 dan

2 tidak terdapat zona hambatan, tapi pada formula 3 terdapat zona hambatan. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh konsentrasi PGA yang terdapat pada formula 3 lebih besar dibandingkan formula 1 dan 2.

Uji Anava diperoleh signifikansi formula p (0,000)<0,05, hal ini berarti bahwa formula 1, 2, dan 3 memiliki perbedaan pada diameter zona hambat. Signifikansi hari p (0,000)<0,05 hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari, terdapat perbedaan pada diameter zona hambat. Signifikansi hari dengan formula p (0,000)<0,05 hal ini menunjukkan bahwa dengan bertambahnya hari memiliki pengaruh pada perbedaan diameter zona hambat ketiga formula.

Pada uji stabilitas fisik diperoleh hasil bahwa formula 1 merupakan formula yang paling stabil karena memiliki nilai viskositas, waktu yang diperlukan untuk penguangan, redispersibilitas yang kecil dan tidak membentuk *cake*. Hal ini menunjukkan bahwa formula 1 merupakan formula yang tidak kental, mudah untuk dituang dari wadah dan bila digojog cepat untuk terdispersi kembali. Sedangkan pada uji antibakteri formula yang paling baik adalah formula 2 karena diameter hambatan yang dihasilkan lebih besar dibanding formula yang lain.

D. KESIMPULAN

1. Suspensi doksisisiklin dengan *suspending agent* PGA memiliki stabilitas fisik dan daya antibakteri yang baik.
2. Uji stabilitas fisik menunjukkan bahwa formula 1 dengan kadar PGA 5% merupakan formula yang memiliki stabilitas fisik yang lebih baik daripada formula 2 dengan kadar PGA 7,5% dan formula 3 dengan kadar PGA 10%.
3. Uji stabilitas daya antibakteri menunjukkan bahwa formula 2 dengan kadar PGA 7,5% paling baik dalam

menghambat bakteri *Staphylococcus aureus*.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, edisi 3, 232, 279, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Ansel, H. C., *et.al.*, 1995, *Pharmaceutical Dossage Forms and Drug Delivery System*, 6 ed, 253-256, 269, Williams and Willins Malvern, USA.
- Aulton, M. E., 2003, *Pharmaceutics. The Science of Dossage Form Design*, 2nd Edition, De Montfort University, Lieicester U K
- Gerald, K., 2005, *AHFS Drug Information*, 451, 2644, American Society of Health, System Pharmacist, USA.
- Joenoës, N. Z., 2001, *ARS Prescribendi Resep yang Rasional*, Edisi 2, Airlangga University Press, Surabaya.
- Lachman, L., *et.al.*, 1994, *Teori Praktek Farmasi Industri II*, diterjemahkan oleh Suratmi, S., 986, 1001-1003, UI Press, Jakarta.
- Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S., 1996, *Pharmaceutical Dossage Form Disperse System*, Vol 2, 153, 156, 161,164, Marcel Dekker Inc, New York.
- Priyambodo, B, 2007, *Manajemen Farmasi Industri*, Global Pustaka Utama, Yogyakarta.
- Wolff, L. A., 2007, *Gum Arabic for Beverages* (online), (<http://www.whatsnewiningredients.com>, diakses 06 November 2008)