

Peningkatan efek bakteriostatika dispersi padat tetrasiklin HCl-polietilen glikol 6000-tween 80 (PT)

Increasing of the bacteriostatic effects of HCl tetracycline-polyethylene glycol 6000 - tween 80 (PT)

Riswaka Sudjaswadi

Laboratorium Farmasi Fisik, Bagian Farmasetika Fakultas Farmasi UGM Jogjakarta

Abstrak

Uji daya hambat dispersi padat tetrasiklina HCl - polietilen glikol - tween 80 (PT) terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* menurut metode difusi pada fraksi mol 0,1; 0,5; 0,7; 0,9; dan 1,0 telah dilakukan, untuk mendapatkan bukti pendukung tentang peran dan fungsi PT sebagai fasilitator penetrasi obat lewat membran dan inisiator efek antibakteri.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji pada fraksi mol 0,1; 0,5; 0,9 tidak menunjukkan peningkatan efek terhadap *Staphylococcus aureus* menurut metode difusi (sumuran), sedangkan menurut metode difusi (kertas cakram), semua bahan uji menunjukkan peningkatan efek pada fraksi mol 0,5; 0,7; 0,9; dibandingkan dengan fraksi mol 1,0.

Berdasarkan hasil penelitian, campuran PT dapat mempertinggi daya hambat tetrasiklina HCl dari 100,00 % hingga 124,54 % terhadap *Staphylococcus aureus*, dan dari 108,90 % hingga 127,27 % terhadap *Escherichia coli*.

Kata kunci : dispersi padat, bakteriostatika, tetrasiklin HCl, PEG-tween 80

Abstract

The antibacterial effect of HCl tetracycline - polyethylene glycol-tween 80 (PT) solid dispersion in the mole fraction of 0,1; 0,5; 0,7; 0,9; and 1,0 on *Staphylococcus aureus* and on *Escherichia coli* had been studied by using the diffusion methods, in order to obtain the roles of PT on the drug penetration through the membrane and on the bacteriostatic effects.

The results shown that the effects on *Staphylococcus aureus* in the mole fraction of 0,1; 0,5; 0,9 seemed to be the same when using the diffusion method (hole systems), whilst using the diffusion method (paper disc), all agents performed the increased effects in the mole fraction of 0,5; 0,7; and 0,9; in comparison with the mol fraction of 1,0, respectively.

It had been concluded that PT expressed the increased effects of HCL tetracycline from 100,00 % up to 124,54 % on *Staphylococcus aureus*, and 108,90 % to 127,27 % on *Escherichia coli*.

Key words : solid dispersion, bacteriostatic, HCl tetracycline, PEG-tween 80.

Pendahuluan

Campuran polietilen glikol (PEG) bernomor 1150 - 6000 dengan tween 80 (PT, perbandingan 1:1 hingga 1:3) telah diteliti tentang sifat-sifat struktur komponen penyusunnya, sehingga disimpulkan bahwa campuran senyawa tersebut merupakan bahan pembawa

(*vehicle*) yang baik untuk dispersi padat sediaan obat (Morris *et al.*, 1992). Sementara itu, baik PEG maupun tween 80 dapat mempengaruhi atau mengubah permeabilitas membran, sehingga dapat menaikkan ketersediaan hayati obat (Riswaka,1994; Riswaka,1995; Riswaka,

1997), dan meningkatkan efek obat-obat antibakteri (Riswaka, 1996 a,b; Riswaka, 1999).

Penelitian berikut digunakan tetrasiklin HCl untuk memperoleh data lebih lanjut tentang efek PT terhadap peningkatan daya hambat obat pada pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*.

Metodologi

Bahan

Tetrasiklina HCl, PEG 6000, tween 80 (Lab.Farmasetika, diperoleh dari PT Brataco, *pharmaceutical grade*), KBr (E.Merck, *p.a.*), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 dan *Escherichia coli* ATCC 25922 dan media uji bakteriostatika menurut metode difusi

Alat

Differential Scanning Calorimeter (DSC)-50 Shimadzu dan Spektrofotometer infra merah Hitachi 270-50.

Jalannya penelitian

1. Tetrasiklin HCl (500 mg) dimasukkan ke dalam campuran sama banyak PEG 6000 – tween 80 yang telah dilelehkan (0,6-44 g), diaduk homogen, didiamkan 48 jam pada suhu kamar sambil kadang-kadang diaduk, hingga diperoleh massa padat dengan fraksi mol 0,1 – 1,0.
2. Masing-masing fraksi mol ditentukan spektrogram infra merah, metode KBr.
3. Dipilih beberapa fraksi mol untuk ditentukan thermogram DSC dan diuji daya bakteriostatikanya terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* menurut metode difusi.

Hasil Dan Pembahasan

Perubahan spektra infra merah (IR)

Tabel I. Puncak-puncak spektra infra merah yang dihasilkan.

No	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Gugus Fungsi @	Fraksi Mol												Keterangan
			0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0		
1	3300	C-H PT	+	>	>	>	>	>	>	>	>	>	-	Bil gel >	
2	3000	-NH ₂ tetra	-	-	-	-	-	-	-	<	<	<	+	Bil gel <	
3	2850	-C-H PT	+	+	+	+	+	+	+	>	>	>	-	Bil gel >	
4	2650	N-CH ₃ tetr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
5	1740-1640	C=O PT	+	+	t	+	t	+	t	t	+	+	-	ttajam	
6	1480	-CH ₂ PT	+	+	*	*	*	+	*	*	+	*	-	*beda/geser	
7	1450	O-CH ₃ tetr	-	-	-	-	-	-	-	g	-	-	+	g geser	
8	1100	Ikatan H	l	l	t	l	t	l	l	t	t	t	-	llebar	

Keterangan : @ : berdasarkan skema Silverstein dkk., 1981 ; + : muncul puncak spektra;

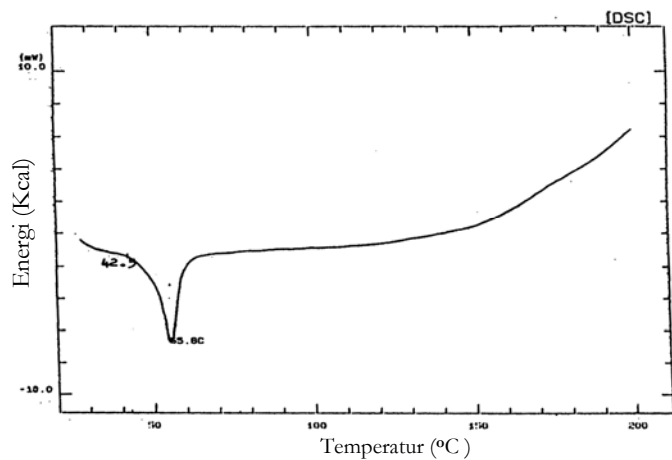
- : puncak tidak muncul

akibat pembentukan dispersi padat (Tabel I).

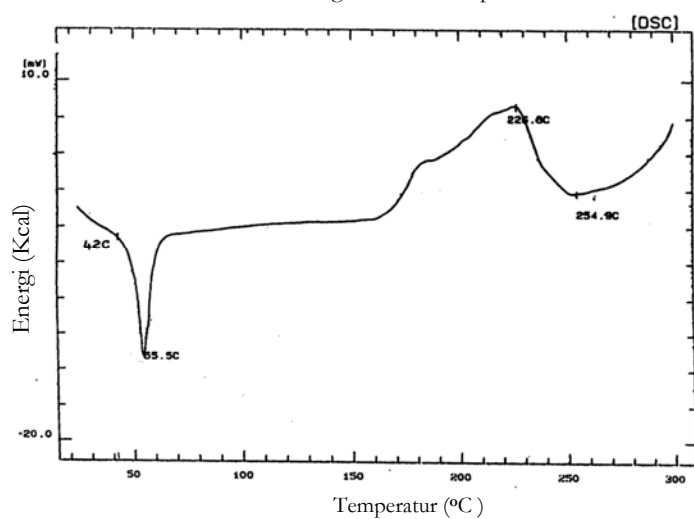
Perubahan puncak gugus fungsional pada bilangan gelombang tertentu menunjukkan terjadinya ikatan antara tetrasiklina HCl, PEG, dan tween 80 yang dapat berupa ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals. Perubahan bentuk puncak C=O pada bilangan gelombang 1740 – 1640 cm⁻¹ dan pergeserannya menunjukkan terjadinya ikatan hidrogen antar komponen, Data tentang munculnya puncak kurva pada 1100 cm⁻¹ yang kadang tajam atau melebar memperkuat prediksi terjadinya ikatan hidrogen tersebut. Sementara itu perubahan/pergeseran puncak pada bilangan gelombang yang lain dianalisis sebagai tanda terjadinya ikatan van der Waals.

Thermogram DSC dispersi padat fraksi mol 0,0; 0,1; 0,5; 0,9; dan 1,0 (Gambar 1 – 5) menunjukkan bahwa proses pencampuran obat-PT berpengaruh terhadap proses peleburan senyawa yang bersangkutan. Titik belok endothermik thermogram PT menjadi lebih tinggi dengan adanya tetrasiklina HCl, sementara itu titik belok endothermik tetrasiklina HCl hilang dan titik belok eksotermiknya menjadi lebih rendah karena PT. Hal itu menunjukkan bahwa pada dispersi padat telah terbentuk ikatan antar komponen, yang menyebabkan perubahan titik lebur senyawa terletak diantara PT dan tetrasiklina HCl. Data memperkuat analisis spektra IR.

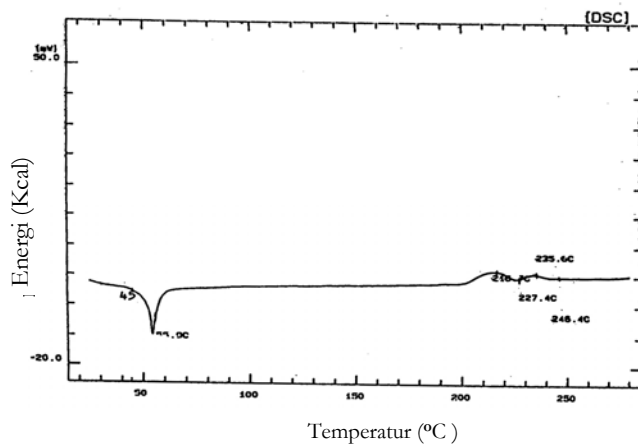
Hasil penentuan daya hambat pertumbuhan terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* disajikan pada Tabel II.



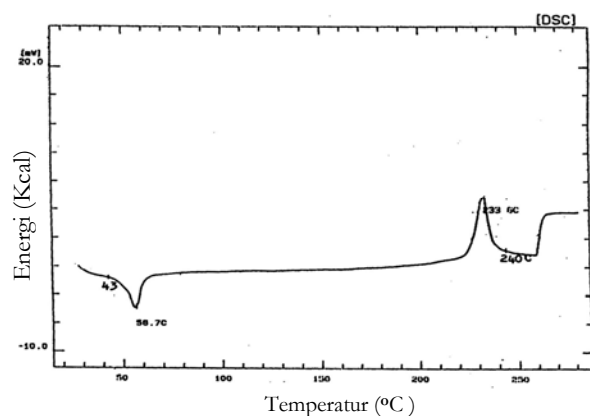
Gambar 1. Termogram *DSC* campuran PT.



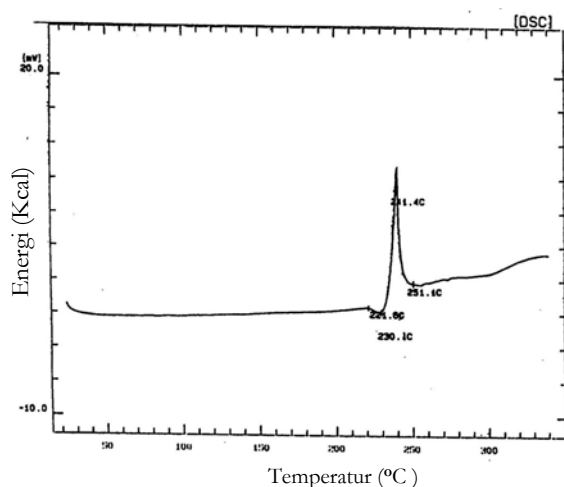
Gambar 2. Termogram *DSC* dispersi padat tetrasiklin-PT dengan fraksi mol 0,1



Gambar 3. Termogram *DSC* dispersi padat tetrasiklin-PT dengan fraksi mol 0,5.



Gambar 4. Termogram *DSC* dispersi padat tetrasiklin-PT dengan fraksi mol 0,5.



Gambar 5. Termogram *DSC* dispersi padat tetrasiklin-PT dengan fraksi mol 0,5.

Tabel II. Hasil uji daya hambat dispersi padat Obat-PT terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* menurut metode difusi (Sumuran)

Uraian	Fraksi Mol							
	0,1	P (%)	0,5	P (%)	0,9	P (%)	1,0	P (%)
ΦH_s (mm)	31	96,88	30	93,75	31	96,88	32	100,00
	31	100,00	30	96,78	31	100,00	31	100,00
	30	93,75	30	93,75	30	93,75	32	100,00
Rata – Rata	30,7	96,88	30,0	94,76	30,7	96,88	31,7	100,00
ΦH_E (mm)	24	104,35	25	108,70	26	113,04	23	100,00
	25	113,64	25	113,64	26	118,18	22	100,00
	25	108,90	26	113,04	27	117,39	23	100,00
Rata – Rata	24,7	108,90	25,3	111,79	26,3	116,20	22,7	100,00

Keterangan :

ΦH_s : diameter zona radikal daya hambat terhadap *S aureus*.

ΦH_E : diameter zona radikal daya hambat terhadap *E coli*.

P : perubahan efek = rasio fraksi mol senyawa / fraksi mol 1,0

Tabel III. Hasil uji daya hambat dispersi padat obat-PT terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* menurut metode difusi (Kertas Cakram)

Uraian	Fraksi Mol							
	0,5	P (%)	0,7	P (%)	0,9	P (%)	1,0	P (%)
ΦH_S (mm)	17	130,77	16	123,08	15	115,38	13	100,00
	17	121,43	16	114,29	15	107,14	14	100,00
	17	121,43	16	114,29	15	107,14	14	100,00
Rata – Rata	17	124,54	16	117,22	15	109,89	13,7	100,00
ΦH_E (mm)	14	127,27	13	118,18	13	118,18	11	100,00
	14	127,27	13	118,18	12	109,09	11	100,00
	14	127,27	13	118,18	13	118,18	11	100,00
Rata – Rata	14	127,27	13	118,18	12,7	115,15	11	100,00

Keterangan :

ΦH_S : diameter zona radikal daya hambat terhadap *S. aureus*.

ΦH_E : diameter zona radikal daya hambat terhadap *E. coli*.

P : perubahan efek = rasio fraksi mol senyawa / fraksi mol 1,0

Berdasarkan data Tabel II, daya hambat senyawa uji tampak turun terhadap *Staphylococcus aureus* yang secara statistik tidak bermakna, karena berdasarkan analisis variansi satu jalan harga $F_h < F_t$, sementara itu terhadap *Escherichia coli* menunjukkan peningkatan yang bermakna ($p < 0,05$). Selanjutnya uji tersebut diteruskan dengan metode difusi yang sama, namun sistemnya diganti dari sumuran ke kertas saring bentuk cakram, dan digunakan fraksi mol 0,5; 0,7; 0,9; dan 1,0 (sebagai pembandingan baku). Hasilnya diungkapkan pada Tabel III.

Peningkatan daya hambat dispersi padat tetrasiklina HCL-PT menunjukkan bahwa obat dapat segera mencapai tempat aksi lewat sifat PT yang mampu mengubah permeabilitas membran bakteri sehingga dapat lebih mudah dilewati obat. Peningkatan daya hambat yang bermakna terhadap mikroorganisme pada berbagai fraksi mol (termasuk pembandingan baku) menunjukkan bahwa mekanisme fenomena peningkatan efek yang terjadi juga dipengaruhi oleh karakter dinding membran

bakteri tersebut. Data menunjukkan bahwa penetrasi obat lewat membran lebih cepat dan jumlah yang lebih besar segera menginisiasi efek menghambat reaksi sintesis protein dalam inti sel mikro-organisme.

Kesimpulan

Campuran sama banyak polietilen glikol (PEG) 6000 - tween 80 (PT) mampu menaikkan daya hambat tetrasiklina HCl terhadap pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dari 100,00 % hingga 124,54 %, dan terhadap *Escherichia coli* sebesar 108,90 % hingga 127,27.% dibandingkan efek tetrasiklina HCl murni (1,0). Peningkatan efek bakteriostatika tersebut disebabkan oleh karena PT mampu mengubah permeabilitas membran bakteri dan segera berfungsi menghambat reaksi sintesis protein dalam inti sel.

Ucapan Terima Kasih

Untuk Ema (alm) dan Nancy atas kerja samanya.

Daftar Pustaka

- Morris, K.R., Kripp, G.T., Serajuddin, A.T.M. (1992), "Structural Properties of Polyethylene-glycol – Polysorbate 80 Mixture, a Solid Dispersion Vehicle", *J. Pharm. Sci.*, 81, 1185-1188.
- Riswaka S., (1994), "Analisis Peningkatan Ketersediaan Hayati Dispersi Padat Sulfamethazine dan Sulfamethoksazole dalam Campuran Poli-etilen Glikol (PEG) – Tween 80 (1:1)", *Mon Mata*, No. 15, 2-11.
- Riswaka S., (1995), "Ketersediaan Hayati Salisilat setelah Pemberian Sediaan Kapsul Asetosal yang Didispersikan dalam Campuran Poli-etilen glikol (PEG) 4000 – Tween 80 (1:2)", *Majalah Farmasi Indonesia*, vol. 6, no. 2, 61-67.

- Riswaka S., (1997), "Uji Ketersediaan Hayati Sediaan Kapsul Ampisilin dalam Campuran Poli-etilen Glikol (PEG) – Tween 80 (2:1) dan (1:1), *Majalah Farmasi Airlangga*, vol. 4, no. 1-2, 31-38.
- Riswaka S., (1996a), "Campuran Padat Amoksisilin – Poli-etilen Glikol (PEG) 4000 – Tween 80 : Daya Hambat terhadap *Staphylococcus aureus* dan Penggunaannya dalam Tablet Cetak Langsung", *Majalah Farmasi Indonesia*, vol. 7, no. 2, 87-99.
- Riswaka S., (1996b), "Efek Campuran Poli-etilen Glikol (PEG) 4000 – Tween 80 terhadap Daya Antibakteri Dispersi Padat Sefadrokasil", *Buletin ISFI Yogyakarta*, vol. 2, no. 6, 39-51.
- Riswaka S., (1999), "Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri Hasil Disolusi Dispersi Padat Ampisilin dan Amoksisilin – Poli-etilen Glikol (PEG) 4000", *Majalah Farmasentik*, vol. 3, no. 1, 14-18.
- Silverstein, R.M., Bassier, G.M., Morrill, T.C., (1981), *Spectrometric Identification of Organic Compound*, 4th Ed., John Wiley & Sons, New York.