

---

# MAJALAH FARMASEUTIK

## *(Journal of Pharmaceutics)*

Diterbitkan 3 kali setiap tahun oleh Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi UGM

---

### DAFTAR ISI

- ABSORPSI IN VITRO SULFAMETOKSAZOL DENGAN POLISORBAT 80: 1-6**  
**TINJAUAN TERMODINAMIKA**  
*Siti Aminah dan Nusratini*
- OBSERVASI PERESEPAN ANTIBIOTIKA UNTUK PASIEN RAWAT 7-9**  
**INAP DI RUMAH SAKIT SWASTA SELANGOR, MALAYSIA, PERIODE**  
**OKTOBER SAMPAI DESEMBER 2004**  
*Riswaka Sudjaswadi dan Azimah Mohd. Nor*
- EVALUASI PENGELOLAAN OBAT TAHUN 2005 10-14**  
*Satibi dan Yeti Wahyuni*
- PENINGKATAN EFEK BAKTERISIDA DISPERSI PADAT AMPISILIN- 15-18**  
**POLI-ETILEN GLIKOL-TWEEN 80 (PT) TERHADAP**  
**STAPHYLOCOCCUS AUREUS DAN ESCHERICHIA COLI**  
*Riswaka Sudjaswadi<sup>1</sup>, Maria DJ<sup>2</sup> dan Tri W.*
- GAMBARAN EFEK SAMPING OBAT ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN 19-25**  
**HIPERTENSIDI INSTALASI RAWAT INAP RS PKU MUHAMMADIYAH**  
**YOGYAKARTA PERIODE OKTOBER-NOVEMBER 2009**  
*Septimawanto Dwi Prasetyo dan Dewinta Chrisandyan*

# **ABSORPSI IN VITRO SULFAMETOKSAZOL DENGAN POLISORBAT 80: TINJAUAN TERMODINAMIKA**

## **THERMODYNAMIC ASPECTS OF SULFAMETHOXAZOLE ABSORPTION WITH POLYSORBATE 80 IN VITRO**

**Siti Aminah dan Nusratini**

Bagian Farmasetika, Fakultas Farmasi UGM

---

### **ABSTRAK**

Sulfametoksazol merupakan obat turunan sulfonamida yang sukar larut dalam air dan obat ini banyak digunakan serta mempunyai aktifitas antibakteri. Salah satu bahan tambahan yang sering digunakan dalam formulasi pembuatan sediaan obat adalah surfaktan polisorbat. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh polisorbat 80 terhadap transpor sulfametoksazol dan termodinamika proses transpor sulfametoksazol.

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan usus halus tikus yang dibalik terhadap sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5 tanpa dan dengan penambahan 10 mg%, 20 mg%, 30mg% dan 40 mg% polisorbat 80 pada suhu 30° C, 37° C dan 45° C. Pemeriksaan kadar sulfametoksazol dilakukan pada selang waktu 15 menit sebanyak 4 kali dengan menggunakan spektrofotometer UV pada  $\lambda$  258 nm.

Hasil menunjukkan bahwa penambahan polisorbat 80 meningkatkan permeabilitas dinding usus tikus ( $p < 0,05$ ) terhadap sulfametoksazol. Mekanisme proses transpor sulfametoksazol relatif tidak berubah dengan adanya polisorbat 80 sampai kadar 40 mg% dan pada suhu 30° C - 45° C.

**Kata Kunci :** sulfametoksazol, polisorbat 80, absorpsi in vitro, termodinamika

### **ABSTRACT**

*Sulfamethoxazole is a sulfonamide derivative which has low water solubility and antibacterial action. The drug is frequently used in many cases. Polysorbate 80 is one of additive agents which is frequently used in formulation. This study aims to determine the influence of polysorbate 80 on sulfamethoxazole transport through the intestinal membrane and its thermodynamic aspects.*

*The study was carried out by using everted rat-intestinal sac technique. The concentrations of polysorbate 80 added to the solution of sulfamethoxazole in isotonic phosphate buffer pH 6,5 were 10 mg%, 20 mg%, 30 mg% and 40 mg%. The experiments were maintained at 30° C, 37° C, 45° C. Samples were drawn every 15 minutes and concentration of sulfamethoxazole in the sample were determined by spectrophotometer at wavelength of 258 nm.*

*Results showed that addition of polysorbate 80 increased permeability of the membrane to sulfamethoxazole ( $p < 0,05$ ). The mechanism of sulfamethoxazole transport was relatively unchanged by addition of polysorbate 80 up to 40 mg% and at temperature 30° C - 45° C.*

**Key words:** sulfamethoxazole, polysorbate 80, in vitro absorption, thermodynamic

## PENDAHULUAN

Sulfametoksazol merupakan obat turunan sulfonamida yang sukar larut di dalam air, banyak digunakan serta mempunyai aktifitas anti bakteri. Salah satu bahan tambahan yang sering digunakan dalam formulasi adalah surfaktan non-ionik karena sifat iritasinya kecil pada saluran pencernaan. Termasuk surfaktan non-ionik ini adalah surfaktan polisorbitat 80 (Harvey, 1980; Attwood dan Florence, 1983).

Surfaktan adalah suatu senyawa yang mempunyai gugus hidrofobik dan hidrofilik sekaligus dalam molekulnya. Kemampuan surfaktan berinteraksi dengan molekul lain dipengaruhi oleh dua gugus yang berbeda dalam surfaktan itu (Attwood dan Florence, 1983). Semakin panjang rantai carbon gugus hidrofobik surfaktan non-ionik mempunyai harga CMC semakin rendah, efektifitas surfaktan dalam melarutkan senyawa yang sukar larut dalam air menjadi besar (Wan dan Lee, 1974). Efek surfaktan pada absorpsi obat tergantung pada beberapa variabel (Foye, 1981) : konsentrasi surfaktan, struktur kimia dari surfaktan dan obat, efek surfaktan pada membran biologi, efek farmakologi surfaktan, interaksi antar surfaktan dan jumlah surfaktan, interaksi antara surfaktan dengan obat.

Absorpsi obat adalah suatu proses pergerakan obat dari tempat pemberian ke dalam sirkulasi umum dalam tubuh (Ritschel, 1986). Dalam peristiwa ini obat dapat sampai di jaringan atau organ setelah obat tersebut melewati membran (Shargel dan Yu, 1985). Surfaktan dapat berinteraksi dengan membran antara lain interaksinya adalah hidrofobik. Penambahan transpor suatu obat dapat diperbesar dengan adanya surfaktan karena terjadinya perubahan permeabilitas membran (Gibaldi dan Feldman, 1971). Pada umumnya obat diabsorpsi dari saluran pencernaan dengan mekanisme difusi pasif (Wagner, 1971). Molekul obat berdifusi dari daerah konsentrasi tinggi (cairan gastro intestinal) ke daerah konsentrasi rendah (darah) (Swarbrick, 1970). Dari hasil penelitian terdahulu diketahui bahwa peningkatan kelarutan suatu obat menghasilkan absorpsi yang meningkat pula (Attwood dan Florence, 1983). Menurut Turner dkk. (1970) permeabilitas membran biologi

terhadap suatu bahan obat dapat digambarkan oleh koefisien partisinya dan mempunyai hubungan linier dengan kecepatan transpor atau kecepatan absorpsinya.

Nilai parameter termodinamika  $\Delta H$  (*entalpi*) mempunyai tanda yang negatif berarti bahwa suatu proses interaksi yang terjadi adalah eksotermik. Tanda negatif dari  $\Delta F$  (energi bebas) menunjukkan bahwa interaksi yang terjadi adalah spontan. Tanda negatif dari  $\Delta S$  (*entropi*) menunjukkan adanya kenaikan keteraturan dalam sistem (Florence dan Attwood, 1988; Martin dkk., 1983; Schumacher dan Nagwaker, 1974).

Schumacher dan Nagwekar (1974) telah meneliti tentang termodinamika dari sulfadiazina, sulfamerazina dan sulfamezatina. Penelitian tentang pengaruh polisorbitat 80 terhadap transpor sulfametoksazol pada pH 6,5 belum dijumpai. Penelitian tentang termodinamika dari proses transpor sulfametoksazol dan sulfametoksazol dengan polisorbitat 80 belum diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh polisorbitat 80 terhadap transpor sulfametoksazol pada pH 6,5, nilai parameter termodinamika proses transpor sulfametoksazol, nilai parameter termodinamika proses transpor sulfametoksazol dengan polisorbitat 80.

## METODOLOGI

### Bahan

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Ratus norwegicus*) strain SD, dengan berat badan antara 220-250 gram, sulfametoksazol dan polisorbitat 80 (derajat farmasi). Natrium klorida, dinatrium hidrogen fosfat, natrium dihidrogen fosfat (E. Merck, derajat analisis). Eter anestetikus, gas oksigen, air suling.

### Alat

Tabung Crane dan Wilson yang dimodifikasi, rancangan Yuwono, spektrofotometer Spectronic Genesys 5, penangas air Shimadzu, sonikator Elma T570, saringan millipore 0,45  $\mu$ m, timbangan analitik, alat operasi.

### Cara penelitian

Hewan uji yang digunakan dibagi menjadi

15 kelompok secara acak masing-masing 5 ekor. Rancangan percobaan yang digunakan adalah : Penelitian dengan menggunakan lebih dari 1 golongan pembanding (Koento dkk., 1981). Metode untuk penentuan absorpsi adalah teknik kantung usus halus yang dibalik (Everted Small Intestine Sac Technique). Untuk percobaan ini digunakan potongan usus halus yang dibalik sedemikian rupa sehingga vili berada disebelah luar (Bates dan Gibaldi, 1970). Usus ini digunakan untuk percobaan transpor sulfametoksazol pada suhu 30° C, 37° C dan 45°C. Cairan mukosal yang digunakan adalah 75 ml larutan 10 mg% sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5 tanpa dan dengan penambahan 10 mg%, 20 mg%, 30 mg% dan 40 mg% polisorbate 80. Cairan serosal yang digunakan adalah 1,4 ml dapar fosfat isotonik pH 7,4. Usus yang sudah diisi cairan serosal dimasukkan dalam tabung yang berisi cairan mukosal dan usus dialiri gas oksigen dengan kecepatan 100 gelembung tiap menit. Dalam selang waktu 15 menit sebanyak 4 kali jumlah sulfametoksazol yang ditranspor ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer pada  $\lambda$  258 nm. Data yang diperoleh digunakan untuk menentukan jumlah sulfametoksazol yang ditranspor. Selanjutnya jumlah sulfametoksazol yang ditranspor pada berbagai suhu digunakan untuk menentukan nilai parameter termodinamika transpor sulfametoksazol. Data dianalisis dengan menggunakan analisa variansi satu jalan dan dilanjutkan dengan uji Tukey.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penentuan absorpsi transpor sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5 tanpa dan dengan penambahan berbagai kadar polisorbate 80 pada suhu 30° C, 37° C dan 45° C yang ditunjukkan dengan harga permeabilitas dinding usus tikus dapat dilihat pada tabel I.

Dari data pada tabel I diketahui bahwa harga permeabilitas dinding usus tikus terhadap sulfametoksazol tanpa dan dengan penambahan 10 mg%, 20 mg%, 30 mg% dan 40 mg% polisorbate 80 pada suhu 30° C menunjukkan peningkatan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).

Tabel I. Permeabilitas dinding usus tikus terhadap sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5 tanpa dan dengan penambahan polisorbate 80 pada suhu 30° C, 37° C dan 45° C

No.	Kadar polisorbate 80 (mg%)	Permeabilitas $\pm$ SB ( $1 \times 10^{-4}$ cm/detik)		
		30° C	37° C	45° C
1.	0,00	1,42 $\pm$ 0,05	2,07 $\pm$ 0,01	2,28 $\pm$ 0,02
2.	10,00	1,52 $\pm$ 0,04	2,19 $\pm$ 0,01	2,41 $\pm$ 0,01
3.	20,00	1,67 $\pm$ 0,03	2,40 $\pm$ 0,05	2,58 $\pm$ 0,01
4.	30,00	1,80 $\pm$ 0,05	2,53 $\pm$ 0,03	2,76 $\pm$ 0,02
5.	40,00	1,75 $\pm$ 0,05	2,47 $\pm$ 0,03	2,69 $\pm$ 0,01

Keterangan:

SB = Simpangan Baku

Harga rata-rata diperoleh dari 5 replikasi.

Demikian juga pada suhu 37° C dan 45° C. Hal ini disebabkan karena polisorbate 80 mempengaruhi membran dinding usus tikus dengan merubah integritasnya, sehingga permeabilitasnya meningkat dibandingkan dengan permeabilitas tanpa polisorbate 80. Apabila permeabilitas terhadap sulfametoksazol dengan penambahan 30 mg % dibandingkan dengan penambahan 40 mg% polisorbate 80 pada suhu 30° C terjadi penurunan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Demikian juga pada suhu 37° C. Apabila permeabilitas dinding usus tikus terhadap sulfametoksazol dengan penambahan 30 mg% dibandingkan dengan penambahan 40 mg% polisorbate 80 pada suhu 45° C terjadi penurunan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hal ini mungkin disebabkan karena dengan adanya misel yang lebih banyak maka gerakan obat menjadi lebih lambat. Adanya polisorbate akan mempengaruhi membran, tetapi pengaruh hambatan transpor lebih besar daripada pengaruh perubahan integritas membran sehingga permeabilitas akan menurun.

Perhitungan analisis dari data di atas diketahui bahwa permeabilitas dinding usus tikus terhadap sulfametoksazol tanpa dan

penambahan 10 mg%, 20 mg%, 30 mg% dan 40 mg% polisorbate 80 dengan kenaikan suhu, baik pada suhu 30° C, 37° C maupun 45° C ternyata menunjukkan peningkatan permeabilitas yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hal ini mungkin disebabkan karena dengan meningkatnya suhu menyebabkan kecepatan transport obat menjadi lebih besar. Kecepatan difusi menurut hukum Fick pertama melalui membran adalah (Swarbrick, 1970) :

$$dD/dt = \frac{kA(C_m - C_s)}{X} \dots (1)$$

dengan  $dD/dt$  = kecepatan transpor obat melalui membran,  $k$ =konstante,  $A$ =luas permukaan membran,  $C_m$ = konsentrasi obat dalam cairan mukosal,  $C_s$  =konsentrasi obat dalam cairan serosal,  $X$ =ketebalan membran. Selanjutnya koefisien difusi partikel atau molekul adalah sebagai berikut (Florence and Attwood, 1988) :

$$D = \frac{RT}{6 \pi \eta a NA} \dots (2)$$

dengan  $D$  = koefisien difusi,  $R$  = tetapan gas molar,  $T$  = suhu absolut,  $\eta$  = viskositas medium,  $a$  = radius molekul,  $NA$  = bilangan Avogadro. Suhu berbanding lurus dengan koefisien difusi, sedangkan difusi berbanding lurus dengan

jumlah obat yang berdifusi dalam interval waktu  $dt$ , sehingga dengan kenaikan suhu absorpsinya akan meningkat.

Nilai parameter termodinamik  $\Delta H$  (entalpi),  $\Delta F$  (energi bebas) dan  $\Delta S$  (entropi) transpor sulfametoksazol tanpa dan dengan penambahan 10 mg%, 20 mg%, 30 mg% dan 40 mg% polisorbate 80 pada suhu 30° C, 37° C dan 45° C dapat dilihat pada tabel II.

Dari data di atas diketahui bahwa nilai parameter termodinamik  $\Delta H$  (entalpi) transpor sulfametoksazol tanpa dan dengan penambahan 10 mg%, 20 mg%, 30 mg% dan 40 mg% polisorbate 80 pada suhu 30° C, 37° C dan 45° C mempunyai nilai positif. Hal ini berarti bahwa proses transpor sulfametoksazol tanpa dan dengan penambahan polisorbate 80 melewati membran membutuhkan energi (proses endotermik). Harga  $\Delta H$  yang diperoleh sekitar 5 kkal/mol, hal ini menunjukkan energi yang diperlukan untuk mengatasi terjadinya ikatan hidrogen yaitu kira-kira 5 kkal/mol dalam larutan itu. Kemungkinan ikatan hidrogen yang terjadi yaitu antara  $-NH$  dari sulfametoksazol dengan  $O$  dari air. Dalam proses ini perlu energi untuk memutus ikatan hidrogen dan obat masuk ke dalam membran. Hal ini disokong dengan

Tabel II. Nilai parameter termodinamik transpor sulfametoksazol tanpa dan dengan penambahan polisorbate 80 pada suhu 30° C, 37° C dan 45° C.

No.	Senyawa	$\Delta H$ (kkal/mol)			$\Delta F$ (kkal/mol)			$\Delta S$ (kkal/mol.derajat)		
		30°C	37°C	45°C	30° C	37°C	45°C	30°C	37° C	45°C
1	S	5,1	5,1	5,1	5,3	5,2	5,3	-0,7	-0,4	-0,7
2	S + 10 P	5,0	4,9	4,9	5,3	5,2	5,3	-1,1	-0,8	-0,9
3	S + 20 P	4,6	4,6	4,6	5,2	5,1	5,2	-2,0	-1,7	-2,0
4	S + 30 P	4,6	4,6	4,5	5,2	5,1	5,2	-2,1	-1,8	-2,0
5	S + 40 P	4,6	4,6	4,6	5,2	5,1	5,2	-2,1	-1,8	-2,0

Keterangan:

S = sulfametoksazol

10P = 10 mg% polisorbate 80

20P = 20 mg% polisorbate 80

30P = 30 mg% polisorbate 80

40P = 40 mg% polisorbate 80

data entalpinya sekitar 5 kkal. Menurut Martin dkk., (1983) kekuatan ikatan hidrogen adalah 2-8 kkal/mol, kekuatan hidrofobik adalah 1-8 kkal/mol. Dalam proses transpor sulfametoksazol ini, polisorbitat 80 praktis tidak berpengaruh atau sedikit sekali pengaruhnya. Di dalam membran kemungkinan ada ikatan hidrofobik karena pengaruh surfaktan. Polisorbitat masuk membran, menyebabkan fluiditasnya meningkat. Dengan demikian obat lebih mudah ditranspor melewati membran dengan adanya polisorbitat. Hal ini dapat dilihat dari data permeabilitas yang mendukung fenomena ini.

Nilai parameter termodinamik  $\Delta F$  (energi bebas) transpor sulfametoksazol tanpa dan dengan penambahan 10 mg%, 20 mg%, 30 mg% dan 40 mg% polisorbitat 80 pada suhu 30° C, 37° C dan 45° C mempunyai nilai positif. Hal ini sesuai dengan penelitian Schumacher dkk. (1974) yang memperoleh nilai positif dari  $\Delta F$  pada sulfadiazina, sulfamerazina dan sulfametazina.

Dari data diatas diketahui bahwa  $\Delta S$  (entropi) transpor sulfametoksazol tanpa dan dengan penambahan 10 mg%, 20 mg%, 30 mg% dan 40 mg% polisorbitat 80 pada suhu 30° C, 37° C dan 45° C adalah negatif dengan harga kecil. Harga  $\Delta S$  yang negatif menunjukkan bahwa sistem yang terdapat dalam proses transpor sulfametoksazol adalah relatif lebih teratur.

Tetapi karena sangat kecil maka sistem dalam proses tersebut praktis tidak berubah.

## KESIMPULAN

1. Permeabilitas dinding usus tikus pada transpor sulfametoksazol meningkat dengan adanya polisorbitat 80 sampai kadar 40 mg%.
2. Permeabilitas dinding usus tikus pada transpor sulfametoksazol meningkat dengan kenaikan suhu sampai 45° C.
3. Nilai parameter termodinamika pada transpor sulfametoksazol diperoleh :
  - a.  $\Delta H$  dengan harga sekitar 5 kkal
  - b.  $\Delta F$  dengan tanda positif
  - c.  $\Delta S$  dengan tanda negatif dan harga kecil.
4. Mekanisme proses transpor sulfametoksazol tidak berubah dengan perubahan suhu dari 30°C sampai 45° C, dan relatif tidak berubah dengan adanya polisorbitat sampai kadar 40 mg%.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Lembaga Penelitian Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan fasilitas berupa dana penelitian melalui Anggaran Rutin UGM M.A. 5250 tahun 1997/1998 dan Prof. Dr. Suwaldi, M.Sc., Apt selaku pembimbing.

## DAFTAR PUSTAKA

- Attwood, D. and Florence, A.T., 1983, *Surfactant Systems*, 229-288, 388-463, Chapman and Hall, London.
- Bates, I.R. and Gibaldi, M., 1970, Gastrointestinal Absorption of Drugs in : *Current Concept in the Pharmaceutical Sciences: Biopharmaceutics*, Chapter II, 59-99, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Florence, A.T. and Attwood, D., 1988, *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 2<sup>nd</sup> Ed., 131-227, Macmillan, London.
- Foye, W.O., 1981, *Principles of Medicine Chemistry*, 2<sup>nd</sup> Ed., 85-108, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Gibaldi, M and Feldman, S., 1970, Mechanisms of Surfactant Effects on Drug Absorption, *J. Pharm. Sci.*, 59, 579-589.
- Harvey, S.C., 1980, Antimicrobial Drugs in : *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16<sup>th</sup> Ed., 1118, Mack Publishing Company, Easton.
- Koento, I., Koento, R., Bandaso, R., 1981, *Dasar-dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran*, 143-157, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Konsorsium Ilmu Kedokteran, Jakarta.
- Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1983, *Physical Pharmacy*, 3<sup>rd</sup> Ed., 272-313, Lea & Febiger,

*Absorpsi In Vitro Sulfametoksazol ....*

- Philadelphia.
- Ritschel, W.A., 1986, *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 3<sup>rd</sup> Ed., 1-60, Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton.
- Schumacher, G.E. and Nagwekar, J.B., 1974, Kinetic and Thermodynamic Aspects of In Vitro Intterphase Transfer of Sulfonamides I : Influence of Methyl Group Substitution on Transfer of Unionized Sulfonamides, *J. Pharm. Sci.*, 63, 240-244.
- Shargel, L. and Yu, A.B.C., 1985, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2<sup>nd</sup> Ed., 67-70, Appleton-Century-Crofts, Norwalk.
- Swarbrick, J., 1970, *Current Concept in the Pharmaceutical Sciences :Biopharmaceutics*, 58-84, Lea & Febiger, Philadelphia.
- Turner, R.H., Mehta, C.S., Benet, L.S., 1970, Apparent Directional Permeability Coefficient for Drug Ions : In Vitro Intestinal Perfusion Studies, *J. Pharm. Sci.*, 59, 590-595.
- Wagner, J.G., 1971, *Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics*, 28, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois.
- Wan, L.S.C. and Lee, P.F.S., 1974, CMC of Polysorbates, *J. Pharm. Sci.*, 63, 1683-1685.