

STUDI KIMIA ADI (FINE CHEMICAL) INDUSTRI ANTIBIOTIKA

Oleh :
Ir. Hayat. S

Abstract

Antibiotic have been know since 1929 by Fleming. According to Fleming antibiotic is a potential substance namely Penicilline. Antibiotic is a substance because grew by mold or a special bacteria or made by of a Substance use semi Synthesa/Synthesa methode, who is inhibit of other grown micro organisme beside result of this self micro organisme. Indonesia still import Antibiotic raw material namely : Penicillin salt and derivat's, Streptomycine salt and derivat's Tetracycline salt and derivat's, Chloramphenicol salt and derivat's, Erythromycine salt and derivat's.

Indonesia has been imported 121, 105 Kg and 137,641 Kg Tetracycline salt in 1984 and 1985. This type is the most quantity import.

I. PENDAHULUAN

Perkembangan industri farmasi dalam negeri menuntut adanya peningkatan kebutuhan akan bahan baku, bahan penolong dan bahan aktif dalam proses produksi. Kebutuhan bahan aktif sebagai bahan baku dan bahan penolong untuk industri farmasi khususnya antibiotika setiap tahun ada peningkatan dan industri tersebut menuntut mutu yang baik dengan kemurnian yang tinggi. Sampai saat ini bahan aktif dan bahan penolong untuk industri farmasi khusus jenis obat-obatan antibiotika masih diimpor terutama :

1. Garam penisilin dan derivatnya diimpor dari Inggris RF Jerman dan Francis.
2. Garam tetracyclin dan derivatnya diimpor dari Taiwan Republik Rakyat Cina, Francis, RF Jerman, Italia, Belgia, dan Belanda.
3. Garam chlorosmpenicol dan derivatnya diimpor dari RF Jerman, Italia, Hongaria dan Republik Rakyat Cina.
4. Garam streptomycin dan derivatnya diimpor dari Francis dan RF. Jerman.

Dengan adanya ketergantungan ini maka diadakan penelitian seberapa jauh kebutuhan bahan aktif sebagai bahan baku, bahan penolong dan proses pembuatan bahan aktif yang digunakan dalam industri farmasi khusus

*) Staf Balai Penelitian Kimia Organik dan Fermentasi, Balai Besar Industri Kimia.

obat antibiotika. Dalam hal ini dilakukan Studi kimia adi (fine chemical) industri antibiotika. Kimia adi adalah kimia utama yang esensial dengan kemurnian yang tinggi sebagai contoh bahan kimia untuk obat-obat antibiotika. Antibiotika (antibiotic, antibioticum) berasal dari kata antibiose. Gejala antibiose berarti pembinasakan atau pemusnahan dari jazat hidup olah jazat hidup yang lain. Antibiotika adalah zat kimia yang dapat menghambat atau membinasakan pertumbuhan mikro organisme lain selain mikro organisme yang menghasilkan zat itu sendiri yang diperoleh dari pertumbuhan jamur atau mikro organisme tertentu yang dapat juga dibuat secara sintesa/semisintesa.

Keadaan industri farmasi

Industri farmasi pada tahun 1985 berjumlah 275 industri yang terdiri dari 33 industri yang berstatus PMA, 43 Industri yang berstatus PMDN dan 199 industri yang berstatus swasta nasional atau PT Persero. Adapun keadaan usaha industri farmasi di tiap-tiap daerah yang termasuk dalam anggota gabungan farmasi Indonesia seperti tabel berikut :

Tabel : 1. Keadaan Industri Farmasi Indonesia

Daerah	Jumlah industri
DKI Jakarta	74
Jawa Barat	85
Jawa Tengah	31
DI Yogyakarta	4
Jawa Timur	49
Sumatra Utara	16
Sumatra Selatan	6
Sumatra Barat	2
Sulawesi Selatan	2
DI Aceh	1
Jambi	1
Lampung	1
Kalimantan Barat	1
Sulawesi Utara	1
Bali	1

Sumber : Gabungan perusahaan farmasi Indonesia.

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Sejarah singkat

Antibiotika adalah zat yang diperoleh dari pertumbuhan jamur atau bakteri tertentu atau zat yang dibuat secara semisintesa/sintesa yang dapat menghambat pertumbuhan mikro organisme lain. Pada mulanya antibiotika dipergunakan sebagai bahan yang dapat menghambat pertumbuhan atau membunuh bakteri, tetapi beberapa tahun kemudian antibiotika berkembang menjadi suatu bahan yang mampu menghambat atau membunuh jamur, virus sel-sel tumor dan bakteri. Berdasarkan penelitian-penelitian akhirnya ditemukan ratusan jenis antibiotika. Burkholder membagi perkembangan antibiotika dalam dua tingkatan. Tingkat pertama perkembangan mengenai aktifitas kehidupan mikro organisme penghasil zat dimana zat yang dihasilkan dapat merusak rangkaian aktifitas kehidupan mikro organisme lain yang berkemungkinan besar dapat dipergunakan untuk mencegah ataupun menyembuhkan penyakit. Tingkat kedua direncanakan untuk pemakaian yang praktis dalam pengobatan penyakit.

Pada tingkat pertama "Burkholder" menerangkan antara lain :

1. Adanya penemuan mikroba yang antagonis oleh Pasteur dan Joubert pada tahun 1877 dimana pengamatan menunjukkan secara umum bakteri dapat menghambat pertumbuhan kulture murni pada penyakit anthrax.
2. Babies tahun 1885 memperlihatkan dalam media larutan adanya suatu bakteri yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri lain.
3. Pada tahun 1889 Doehle mengamati suatu kejadian adanya hubungan antagonis antara mikro organisme.
4. Tahun 1896 Gosio memisahkan asam mycopenolic merupakan antibiotika pertama yang didapatkan dari jamur dalam bentuk murni.
5. Tahun 1896 Viullemine melahirkan kata antibiosis dimana adanya suatu gejala mikro organisme yang dapat membinasakan kehidupan mikro organisme lain.
6. Tahun 1929 Fleming memperkenalkan antibiotika yang sangat potensial yaitu penisilin walau pekerjaan masih dalam skala laboratorium.
7. Akhirnya pada tahun 1939 Dubos dapat mengisolasi antibiotika dalam bentuk kristal. Antibiotika tersebut adalah gramicidin.

B. Teori tentang antibiotika

Peranan antibiotika terhadap manusia juga dalam kehidupan hewan dan sedikit sekali dalam kehidupan tanaman. Dalam membicarakan tentang peranan apa yang dapat dilihat dari antibiotika dapat didasarkan

pada spektrum antibiotika. Spektrum antibiotika dibagi dalam 2 kelompok. Pertama kelompok antibiotika spektrum sempit (narrow spectrum antibiotic) adalah antibiotika yang efektif melawan bakteri gram positif saja atau gram negatif saja. Kedua kelompok antibiotika spektrum luas (broad spectrum antibiotic) adalah antibiotika yang efektif melawan bakteri gram positif dan gram negatif.

Antibiotika yang banyak digunakan antara lain :

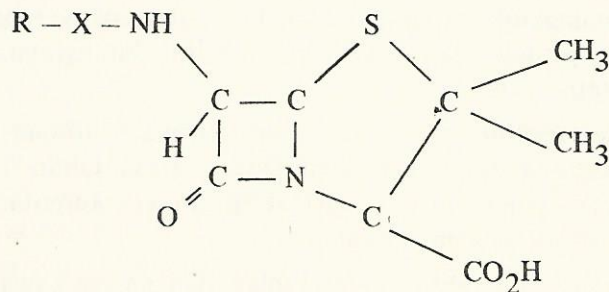
1. Penisilin dan derivatnya.

Penisilin mempunyai sifat kimia yang mempunyai 4 cincin lactam yang bersumbu pada cincin thiazolidin dan berbeda pada gugusan Rnya terikat pada inti bisiklis. Sebagai contoh jika R diganti dengan gugusan benzyl ($C_6H_5CH_2$), maka senyawa yang didapat disebut benzyl penisilin. Melalui proses fermentasi ada 7 jenis penisilin yang telah ditemukan dari media penisilium dan cephalosporium. Pada tahun 1947 ditemukan media fermentasi penisilin yang ditambahkan asam phenil asetat dimana dapat menaikkan hasil benzyl penisilin, tetapi mengurangi sifat alami dari penisilin itu sendiri.

Berkenaan dengan penambahan asam phenil asetat maka generasi berikut diteliti pembuatan penisilin dengan cara biosintesa. Penisilin ditambahkan mono substitusi dari turunan asam asetat pada fermentasi penisilin. Biosintesa fermentasi didapatkan turunan penisilin V yaitu dengan cara penambahan asam phenoxy asetat kedalam media pertumbuhan dari penisilin tersebut. Biosintesa ini akan banyak menghasilkan jenis turunan penisilin akan tetapi jenis yang didapat tergantung dari substitusi gugusan yang menggantikan R.

Sifat-sifat dan rumus kimia penisilin.

Garam sodium, kalsium dari penisilin berupa kristal dapat larut dalam air, eter, alkohol, dioxane dan sedikit larut dalam chloform dan benzen. Penisilin dapat menjadi tidak aktif karena pengaruh panas, asam kuat basa kuat dan oksodator-oksidator. Bila kontak dengan ion metal seperti perak, timbah hitam, tembaga, timbal akan rusak dan stabil pada kondisi pH 5,5 sampai 7,5 dengan rumus bangun kimia seperti berikut :



X adalah $C - O, H$

2. Streptomycin dan derivatnya.

Streptomycin adalah antibiotika yang dihasilkan oleh *streptomyces griseus*. *Streptomyces griseus* ini merupakan mikroba yang mula-mula diisolasi dari tanah oleh Schots, Buqui dan Waksman. Antibiotika ini dikenal dan menjadi sangat penting karena berguna menjadi inhibitor terhadap kekebalan bakteri dari obat-obat sulfa dan penisilin. Diantara antibiotika yang diperoleh dari mikro organisme ternyata dari jenis *streptomyces* yang banyak ragam derivatnya antara lain.

- *Streptomyces erythreus* menghasilkan erythromycin.
- *Streptomyces Venezuela* menghasilkan Chloroampenicol.
- *Streptomyces aureofaciens* menghasilkan tetracyclin.
- *Streptomyces nursei* menghasilkan nystatin.
- *Streptomyces kanamyceticus* menghasilkan kanamycin.
- *Streptomyces nodosus* menghasilkan amphotericin B.

Sifat-sifat dan rumus kimia streptomycin.

Streptomycin dapat larut dalam air tetapi tidak larut dalam aseton, eter dan chloroform. Stabil dalam bentuk kristal padat dan cairan, tidak mempengaruhi serum darah, plasma dan cairan dalam tubuh dengan rumus kimia $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$.

3. Tetracyclin dan derivatnya.

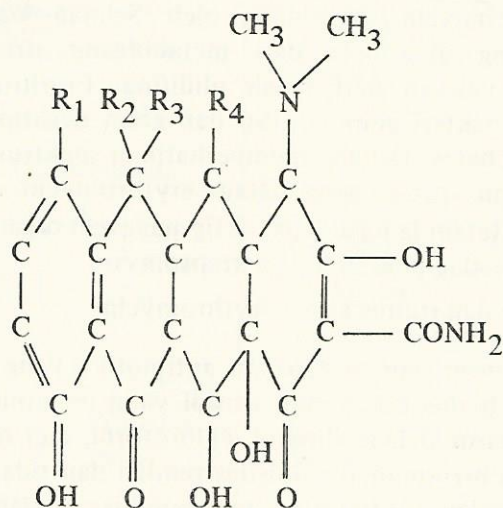
Tetracyclin merupakan turunan dari antibiotika broad spectrum (spektrum luas) yang biasanya mempunyai inti perhydro naphthacene. Antibiotika ini mempunyai range yang lebih luas tentang sifat keaktifan antimikroba dibandingkan dengan antibiotika-antibiotika lain. Sangat aktif melawan beberapa jenis bakteri gram positif dan gram negatif seperti virus-virus. Dengan ditemukannya tetracyclin merupakan hal yang baru untuk digunakan dalam bidang obat-obatan dengan cara memodifikasikan zat kimia yang terdapat pada antibiotika jenis tetracyclin. Karena ketidakstabilan dari tetracyclin maka tidak mudah dipelajari sistematika yang berhubungan dengan struktur kimia dan sifat-sifat biologinya. Tetracyclin bila dimodifikasi akan didapatkan tetracyclin sintetis yang umumnya dapat memperbaiki sifat farmakinetik misalnya sifat kecepatan penyerapan, derajat ikatan serum protein dan waktu paruh sifat biologinya. Penelitian modifikasi tetracyclin antara lain :

- Chlorotetracyclin merupakan antibiotika turunan tetracyclin yang pertama ditemukan oleh Duggar pada tahun 1948 merupakan hasil metabolisme dari streptomycin aureofaciens mempunyai toksisitas yang rendah.
- Kemudian pada tahun 1950 Finlay dan kawan-kawan mengisolasi oksitetracyclin dari hasil metabolisme fermentasi dengan

menggunakan *streptomyces rhimosus*. Merupakan antibiotika yang mempunyai spektrum luas hampir menyerupai Chlorotetracyclin.

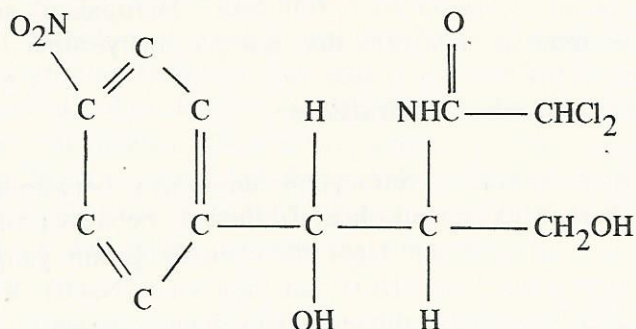
Sifat-sifat dan rumus kimia tetracyclin.

Antibiotika golongan tetracyclin umumnya berwarna kuning, rasa pahit berbentuk serbuk kristal. Bentuk bebasnya sukar larut dalam air, bersifat amfoter dapat membentuk garam yang larut dalam air dengan asam kuat (HCl) dan basa kuat (NaOH, KOH). Garam asam jauh lebih stabil dibandingkan dengan garam basa. Garam yang tidak larut dalam air dibentuk dengan logam bivalen dan polivalen. Rumus kimia tetracyclin adalah $C_{22}H_{24}N_2O_8$ dengan rumus bangun sebagai berikut.



4. Chloroamphenicol dan derivatnya.

Antibiotika ini pertama kali ditemukan oleh Smadel dan kawan-kawan dari biakan *streptomyces venezuela* yang dinamakan chloromycetin. Antibiotika ini mula-mula dihasilkan secara biosintetis dari biakan *streptomyces venezuela*, tetapi sekarang sebagian besar dihasilkan secara sintetik. Chloroamphenicol merupakan antibiotika yang aktif terhadap gram positif dan gram negatif serta virus-virus. Merupakan serbuk kristal berwarna putih berbentuk jarum sedikit larut dalam air. Stabil terhadap panas tidak dipengaruhi oleh perubahan pH 2 sampai 9 dan mempunyai titik leleh $149 - 153^{\circ}\text{C}$. Rumus kimia chloroampenicol adalah merupakan nitro benzen yang mengandung ion chloroampenicol adalah merupakan nitro benzen yang mengandung ion chlorida dengan rumus bangun sebagai berikut :



5. Erythromycin dan derivatnya.

Erythromycin ditemukan oleh Selman Waksman pada tahun 1952 yang dihasilkan dari metabolisme *streptomyces erythreus* yang diisolasi dari tanah philifina. Erythromycin sangat aktif terhadap bakteri gram positif dan gram negatif serta bakteri patogen spirochetes. Dengan memperhatikan spektrum antibakterinya dan penggunaan pada pengobatan erythromycin hampir menyerupai penisilin tetapi ia juga dapat aktif melawan organisme-organisme yang tahan terhadap penisilin dan streptomisin.

Sifat-sifat dan rumus kimia erythromycin.

Erythromycin merupakan antibiotika yang berwarna putih tidak berbau, berbentuk bubuk kristal yang mempunyai titik leleh 133 — 138°C larut dalam alkohol, chloroform, eter dan sedikit larut dalam air serta mempunyai toksisitas rendah dan tidak menimbulkan alergi, termasuk jenis antibiotika spektrum luas dengan rumus kimia $C_{37}H_{67}NO_{13}$. Penggunaan dalam pengobatan merupakan bentuk garam-garam dari derivatnya.

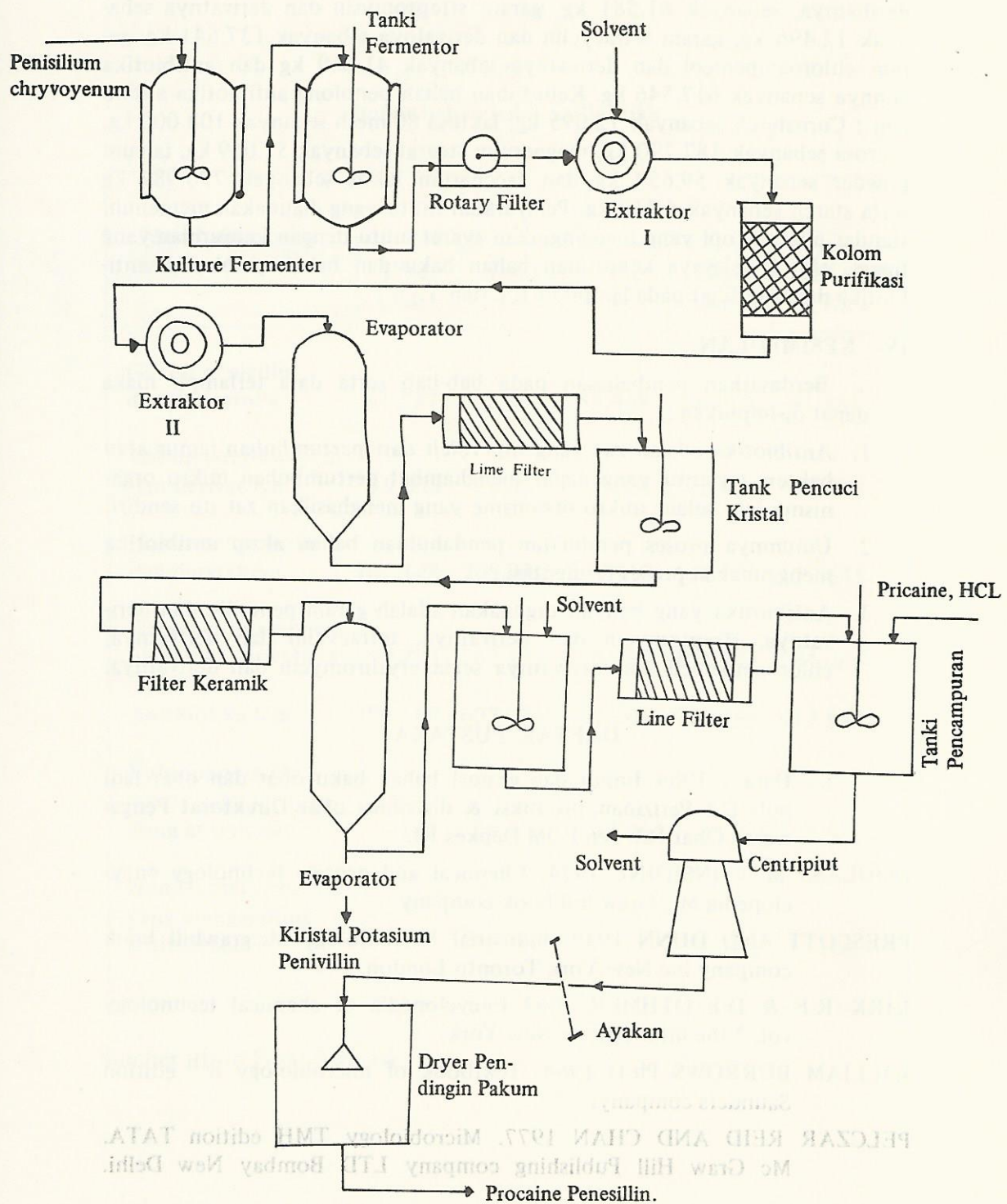
C. Proses pembuatan bahan aktif antibiotika

Sejak ditemukannya struktur kimia dari penisilin maka perkembangan pembuatan bahan aktif antibiotika berkembang dengan pesatnya. Pada umumnya prinsip proses pembuatan bahan aktif antibiotika ialah menggunakan proses fermentasi sebagai proses pendahuluan. Secara umum proses pembuatan bahan aktif antibiotika seperti flow sheet berikut :

PROSES PERMENTASI.

Faktor pertama yang harus diperhatikan agar penesilin yang dihasilkan cukup memuaskan adalah penggunaan kultur murni. Dimana hanya organisme yang menghasilkan penesilin saja yang dikembangkan sedangkan organisme lain harus dihilangkan. Faktor kedua adalah pemberian oksigen yang cukup baik agar organisme yang menghasilkan penesilin dapat berkembang biak dengan baik. Kondisi-kondisi fermentasi lain yang perlu dipertimbangkan dan diperhitungkan adalah temperatur, pH, agitasi dan penggunaan zat antifoam (antibusa). Temperatur optimum untuk memproduksi penesilin dengan cara submerged atau surface culture adalah 24°C . "Moger dan Coghill" melakukan fermentasi dengan temperatur inkubasi 24°C b 1, sedangkan "Raper dan Alexander" 24°C serta Stefaniak dan kawan-kawan temperatur inkubasi dilakukan pada temperatur 23°C dalam memproduksi penesilin secara submerged culture dengan *P. Notatum* 832 dan *P. Chrysogemun*. Adanya perubahan temperatur sebesar $2 - 4^{\circ}\text{C}$ dapat menurunkan jumlah penesilin yang terbentuk. pH campuran diatur dengan bufer (kalsium karbonat) atau dengan penambahan asam/basa. Bahan-bahan selama proses berlangsung harus berada dalam bentuk suspensi untuk ini diperlukan agitasi dengan RPM yang sesuai. Karena fermentasi ini adalah aerob maka diperlukan aerasi. Terbentuknya busa dapat dicegah dengan penambahan zat antibusa seperti minyak tumbuh-tumbuhan. Flow diagram proses pembuatan penesilin sebagai berikut.

GAMBAR : 2. DIAGRAM ALIR PEMBUATAN PENESILIN.



III. KEBUTUHAN BAHAN BAKU DAN BAHAN PENOLONG ANTIBIOTIKA

Jenis-jenis dan jumlah kebutuhan bahan baku antibiotika untuk industri farmasi yang diimpor dalam tahun 1985 antara lain : Garam penisilin dan derivatnya, sebanyak 61.581 kg, garam streptomisin dan derivatnya sebanyak 12.496 kg, garam tetracyclin dan derivatnya sebanyak 137.641 kg, garam chloroampenicil dan derivatnya sebanyak 41.069 kg dan antibiotika lainnya sebanyak 617.546 kg. Kebutuhan bahan penolong antibiotika antara lain : Cornstarch sebanyak 12.095 kg, laktosa 80 mesh sebanyak 108.000 kg, sucrosa sebanyak 187.290 kg, magnesium stearat sebanyak 52.069 kg, talcum powder sebanyak 59.639 kg dan saccharum laktis sebanyak 796.987 kg serta starch sebanyak 4.312 kg. Persyaratan mutu yang digunakan memenuhi standar pharmakopi yang menginginkan syarat mutu dengan kemurnian yang tinggi. Untuk jelasnya kebutuhan bahan baku dan bahan pembantu antibiotika dapat terlihat pada lampiran 1, 2 dan 3.

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan pada bab-bab serta data terlampir maka dapat disimpulkan :

1. Antibiotika adalah zat yang diperoleh dari pertumbuhan jamur atau bakteri tertentu yang dapat menghambat pertumbuhan mikro organisme lain selain mikro organisme yang menghasilkan zat itu sendiri.
2. Umumnya proses pembuatan pendahuluan bahan aktif antibiotika menggunakan proses fermentasi.
3. Antibiotika yang banyak digunakan adalah garam penisilin dan derivatnya, streptomycin dan derivatnya, tetracyclin dan derivatnya, chloroampenicil dan derivatnya serta erythromycin dan derivatnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Data : 1984 Impor dan export bahan baku obat dan obat jadi Sub Dit Perizinan produksi & distribusi obat Direktorat Pengawasan Obat Dit. Jen POM Depkes RI.
- DOULASS M. CONSIDINE 1974. Chemical and process technology encyclopedia Mc. Graw hill book company.
- PRESCOTT AND DUNN 1949. Industrial Microbiology Mc.grawhill book company inc New York Toronto London.
- KIRK R.E & D.F OTHMER 1963 Encyclopedia of chemical technology vol. 2 the inter science New York.
- WILLIAM BURROWS Ph.D 1964. Textbook of microbiology 8th edition Saunders company.
- PELCZAR REID AND CHAN 1977. Microbiology TMH edition TATA. Mc Graw Hill Publishing company LTD Bombay New Delhi.

Lampiran : 1.

Tabel 1
Impor bahan baku antibiotika

Jenis bahan baku obat antibiotika	Tahun				
	1981 (Kg)	1982 (Kg)	1983 (Kg)	1984 (Kg)	1985/SEP (Kg)
Garam penicillin dan derivatnya	61.777	62.895	53.968	36.363	61.581
Garam streptomycin dan derivatnya	29.053	21.459	10.031	10.922	12.496
Garam tetracyclin dan derivatnya	182.123	205.720	212.713	121.105	137.641
Garam chloramphenicol dan derivatnya	99.723	62.133	115.589	104.742	41.069
Antibiotika lain	396.169	607.073	1.476.014	910.256	617.546
Veterinary medicaments yang mengandung antibiotika	7.143	38.552	32.904	35.025	117.561
Human medicaments yang mengandung antibiotika	—	1.253	—	642	408

Sumber : Biro Pusat Statistik.

Lampiran : 2.

Tabel 2
Impor bahan penolong antibiotika

Nama bahan	Jumlah (Kg)
Corn starch	12.095
Corn starch pregelatinezed	100
Laktosa 80 mesh	108.000
Sugar / Sucrosa	187.290,689
Magnisium stearat powder	52.069,672
Talcum powder	59.639,83
Sorbitol powder	9.875
Saccharum lactis	796.987,075
Tragacanth	" 249,1
Wheat starch	4.312
Essence	50

Sumber : Dit. Jend POM Dep. Kes RI.

Lampiran : 3

Tabel 3
Nilai impor bahan baku antibiotika

Jenis bahan baku obat antibiotika	Tahun				
	1981 (\$)	1982 (\$)	1983 (\$)	1984 (\$)	1985/Sep (\$)
Garam penicillin dan derivatnya	5.445.401	6.647.757	5.128.740	3.087.105	3.972.105
Streptomycin dan derivatnya	1.564.805	1.232.568	395.593	481.593	863.214
Garam tetracyclin dan derivatnya	6.432.792	7.621.057	7.164.665	3.800.141	4.122.756
Garam chloram- phenicoldan derivat	4.962.724	2.924.840	5.377.956	4.149.338	1.550.441
Garam antibioti- ka lain	22.863.672	28.404.419	34.403.154	26.538.752	555.119
Veterinary medi- cament yang me- ngandung anti- biotika	86.074	237.753	248.551	278.638	555.119
Human medeca- ment yang me- ngandung antibio- tika	—	173.004	—	57.195	69.307
J u m l a h	41.361.468	47.241.398	52.754.659	38.292.957	28.368.659

Sumber : Biro Pusat Statistik Jakarta