
MAJALAH FARMASEUTIK *(Journal of Pharmaceutics)*

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

DAFTAR ISI

- | | |
|--|----------------|
| EVALUASI RESPON PENGOBATAN MALARIA
DI RSUD SUMBAWA PERIODE JANUARI-APRIL 2011 | 71-76 |
| Tri Widi astuti, Mustofa, dan A.M. Wara Kusharwanti | |
| EVALUASI KINERJA INSTALASI FARMASI
RSUD KOTA YOGYAKARTA DENGAN PENDEKATAN
BALANCED SCORECARD | 77-86 |
| Satibi , Achmad Fudholi, Hari Kusnanto, dan Jogiyanto | |
| PENGARUH SURFAKTAN NON-IONIK TERHADAP
PERMEABILITAS USUS TIKUS PADA TRANSPOR
SULFAMETOKSAZOL | 87-92 |
| Siti Aminah dan Nusratini | |
| EVALUSI TINGKAT KERASIONALAN PENGGUNAAN
ANTIBIOTIK PROFILAKSIS DAN TIMBULNYA INFEKSI
LUKA OPERASI PADA OPERASI SECTIO CAESAREA TANPA
KOMPLIKASI DI RSIA MELANIA BOGOR
PERIODE JANUARI-JUNI 2010 | 93-99 |
| Osie Listina, Mustofa, dan AM. Wara Kusharwanti | |
| PENGARUH MEDIUM DISOLUSI PADA PROFIL
DISOLUSI RANITIDIN HCL DARI SEDIAAN
GASTRORETENTIVE | 100-107 |
| T. N. Saifullah S., Achmad Fudholi, dan A. Kharis Nugroho | |

PENGARUH SURFAKTAN NON-IONIK TERHADAP PERMEABILITAS USUS TIKUS PADA TRANSPOR SULFAMETOKSAZOL

INFLUENCE OF NON-IONIC SURFACTANT TO RAT INTESTINAL PERMEABILITY IN TRANSPORT OF SULFAMETHOXAZOLE

Siti Aminah dan Nusratini
Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

ABSTRAK

Surfaktan non-ionik merupakan bahan yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut pada sediaan per oral. Salah satu obat yang banyak digunakan pada berbagai infeksi dan kelarutannya kecil adalah sulfametoksazol. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh beberapa surfaktan non-ionik dengan berbagai panjang rantai karbon gugus hidrofobik terhadap kelarutan sulfametoksazol dan pengaruhnya terhadap permeabilitas dinding usus pada transpor sulfametoksazol.

Penelitian ini dilakukan dengan menentukan kelarutan sulfametoksazol dalam dapar fosfat pH 6,5 dengan penambahan polisorbate 20, polisorbate 40, polisorbate 60 rentang konsentrasi 10 sampai dengan 40 mg% b/v pada suhu 37° C. Percobaan transpor sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5 menggunakan *Everted Small Intestine Sac Technique* dengan penambahan polisorbate di bawah dan di atas harga CMC. Pemeriksaan kadar sulfametoksazol menggunakan spektrofotometer UV pada λ 258 nm.

Hasil menunjukkan bahwa penambahan polisorbate 20, 40, 60 meningkatkan kelarutan sulfametoksazol ($p < 0,05$) dengan kemampuan melarutkan dari yang paling besar ke paling kecil adalah polisorbate 60, 40 dan 20. Permeabilitas usus tikus meningkat dengan penambahan polisorbate 20, 40, 60 di bawah harga CMC pada transpor sulfametoksazol ($p < 0,05$) dengan urutan harga permeabilitas yang paling besar ke yang paling kecil adalah polisorbate 60, 40 dan 20.

Kata Kunci : surfaktan non-ionik, kelarutan, permeabilitas, sulfametoksazol

ABSTRACT

Non-ionic surfactant is a material often used to increase solubility of substances which are difficult to dissolve in the oral dosage forms. One of drugs that is widely used in various infections and small solubility is sulfamethoxazole.

This study aimed to determine the influence of some non-ionic surfactants with different carbon chain length of hydrophobic groups on the solubility of sulfamethoxazole and its influence on permeability of the intestinal wall in the transport of sulfamethoxazole.

This study was carried out by determining the solubility of sulfamethoxazole in phosphate buffer pH 6.5 by addition of polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60 concentration range of 10 to 40 mg% w / v at 37 ° C. Sulfamethoxazole transport experiment in isotonic phosphate buffer pH 6.5 using the Everted Small Intestine Sac Technique with the addition of polysorbate below and above the value of CMC. Examination of levels of sulfamethoxazole is done using UV spectrophotometer at λ 258 nm.

The results indicate that the addition of polysorbate 20, 40, 60 increase the solubility of sulfamethoxazole ($p < 0.05$) with the ability to dissolve from the largest

to smallest is polysorbate 60, 40 and 20. Rat intestinal permeability increase with the addition of polysorbate 20, 40, 60 under the CMC values in the transport sulfamethoxazole ($p < 0.05$) with the sequence of largest to smallest permeability values are polysorbate 60, 40 and 20.

Keywords: non-ionic surfactant, solubility, permeability, sulfamethoxazole

PENDAHULUAN

Surfaktan non-ionik merupakan bahan tambahan yang sering digunakan dalam formulasi sediaan per oral karena sifat iritasinya kecil pada gastro intestinal. Surfaktan non-ionik turunan polisorbit mempunyai gugus hidrofobik dengan panjang rantai karbon yang berbeda-beda. Perbedaan jumlah rantai karbon dari gugus hidrofobik dalam surfaktan mempunyai konsekuensi terjadinya perbedaan interaksi antara obat dengan surfaktan. Perbedaan interaksi ini akan mempengaruhi kelarutan obat yang tidak larut dalam air. Semakin panjang rantai karbon gugus hidrofobik surfaktan non-ionik mempunyai harga CMC (*Critical Micelle Concentration*) semakin rendah, efektifitas surfaktan dalam melarutkan senyawa yang sukar larut dalam air menjadi besar. Termasuk surfaktan non-ionik adalah polisorbit 20, polisorbit 40 dan polisorbit 60 (Attwood dan Florence, 1983; Harvey, 1980; Wan dan Lee, 1974).

Banyak obat yang mempunyai sifat fisiko-kimia tidak menguntungkan, antara lain kelarutan yang kecil dalam air maupun lipida, dengan demikian obat ini akan mengalami absorpsi yang jelek. Absorpsi yang jelek merupakan problema, karena obat yang masuk dalam darah kecil sehingga efek yang diinginkan tak sesuai atau dengan kata lain bioavailabilitas obat menjadi lebih kecil. Hasil penelitian yang telah dikemukakan oleh peneliti terdahulu diketahui bahwa peningkatan kelarutan suatu obat menghasilkan absorpsi yang meningkat pula (Aminah dan Nusratini, 2010; Attwood dan Florence, 1983; Shargel dan Yu, 1985). Pada umumnya obat diabsorpsi dari saluran pencernaan dengan mekanisme difusi pasif. Molekul-molekul obat berdifusi dari daerah konsentrasi tinggi (cairan gastrointestinal) ke daerah konsentrasi rendah (darah) (Swarbrick, 1970; Wagner, 1971). Sulfametoksazol yang

mempunyai nama lain gentanol, sulfisomezole, sulamethoxizole merupakan golongan sulfonamida, praktis tidak larut dalam air yang digunakan secara sistemik untuk mengobati dan mencegah beberapa penyakit infeksi antara lain infeksi saluran kemih dan saluran pernafasan (Harvey, 1980).

Proses pergerakan obat dari tempat pemberian ke dalam sirkulasi umum dalam tubuh dikenal dengan absorpsi. Dalam proses ini obat tersebut dapat sampai di jaringan atau organ setelah obat melewati membran (Ritschel, 1986; Shargel dan Yu, 1985). Surfaktan dapat berinteraksi dengan membran antara lain interaksinya hidrofobik karena surfaktan dan membran mempunyai gugus hidrofobik. Penambahan transpor suatu obat dapat diperbesar dengan adanya surfaktan karena terjadinya permeabilitas membran (Gibaldi dan Feldman, 1970). Menurut Turner dkk. (1970) permeabilitas membran biologi terhadap suatu bahan obat dapat digambarkan oleh koefisien partisipasinya dan mempunyai hubungan linear dengan kecepatan transpor atau kecepatan absorpsinya. Dalam penelitian belum dijumpai pengaruh polisorbit 20, polisorbit 40 dan polisorbit 60 terhadap kelarutan sulfametoksazol yang berakibat terjadinya kemampuan polisorbit tersebut dalam melarutkan sulfametoksazol dan dalam transpor sulfametoksazol melewati dinding usus tikus. Kelarutan sulfametoksazol dengan polisorbit 20, polisorbit 40 dan polisorbit 60 diteliti pada rentang pH cairan usus halus tikus. Selain itu penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh polisorbit 20, polisorbit 40 dan polisorbit 60 terhadap permeabilitas dinding usus pada transpor sulfametoksazol.

METODOLOGI

Bahan

Hewan uji yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Ratus norvegicus*) strain Wistar dengan

berat badan 180 – 200 gram, sulfametoksazol dan polisorbate 20, polisorbate 40, polisorbate 60 (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 Shimadzu UV-210A, penangas air Shimadzu, sonikator Elma T570, saringan millipore 0,45 μm , timbangan analitik, alat operasi.

Rancangan Percobaan

Rancangan percobaan yang digunakan adalah : Penelitian dengan menggunakan lebih dari satu golongan pembanding (Koento dkk., 1981).

Jalan Penelitian

1. Penentuan kelarutan

Di dalam flakon 15 ml dimasukkan 100 mg sulfametoksazol, ditambah polisorbate 20 dengan kadar (8,1; 16,2; 24,3; 40,5) $\times 10^{-5}\text{M}$ dan larutan dapar fosfat pH 6,5 10 ml. Campuran disonikasi selama 15 menit sebanyak 3 kali dengan selang waktu 5 menit, dimasukkan di dalam *shaking waterbath* pada suhu 37°C selama 3 jam. Campuran digojog, didiamkan sebentar, diambil bagian yang jernih dan disaring. Hasil saringan dibaca pada λ 258 nm. Dilakukan juga penentuan kelarutan pada sulfametoksazol tanpa penambahan polisorbate. Dilakukan sama seperti di atas dengan penambahan polisorbate 40 dengan kadar ((7,8; 15,6, 23,4; 39,0) $\times 10^{-5}\text{M}$, polisorbate 60 dengan kadar (7,6; 15,2; 22,8; 38,0) $\times 10^{-5}\text{M}$.

2. Penentuan transpor

Hewan uji yang digunakan dibagi menjadi 28 kelompok secara acak masing-masing 5 ekor. Metode yang digunakan adalah teknik kantung usus halus yang dibalik (*Everted Small Intestine Sac Technique*) (Bates dan Gibaldi, 1970).

2a. Penentuan transpor sulfametoksazol sebelum dan sesudah diberi perlakuan dengan polisorbate 20, polisorbate 40, polisorbate 60

Usus sebelumnya direndam dalam tabung yang berisi larutan polisorbate 20 dengan kadar : 8,1 ; 16,2; 24,3 ($1 \times 10^{-5}\text{ M}$); polisorbate 40 dengan kadar : 7,8; 15,6, 23,4 ($1 \times 10^{-5}\text{ M}$); polisorbate 60 dengan kadar: 7,6; 15,2; 22,8; ($1 \times 10^{-5}\text{ M}$); selama 1 jam dialiri gas oksigen dengan kecepatan 100 gelembung tiap menit, dilakukan pada suhu 37°C . Selanjutnya usus bagian luar dicuci dengan dapar fosfat isotonik pH 6,5, sedangkan bagian dalam dicuci dengan dapar fosfat isotonik pH 7,4. Usus ini digunakan untuk percobaan transpor sulfametoksazol tanpa penambahan polisorbate 20, polisorbate 40, polisorbate 60. Dilakukan juga terhadap usus yang tidak diberi perlakuan polisorbate. Cairan mukosal yang digunakan adalah 75 ml larutan 10 mg% b/v sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5. 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 pada suhu 37°C dan usus dialiri gas oksigen 100 gelembung per menit. Dalam selang waktu 15 menit sebanyak 4 kali, jumlah sulfametoksazol yang ditranspor ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer pada λ 258 nm. Dilakukan juga seperti di atas terhadap kontrol.

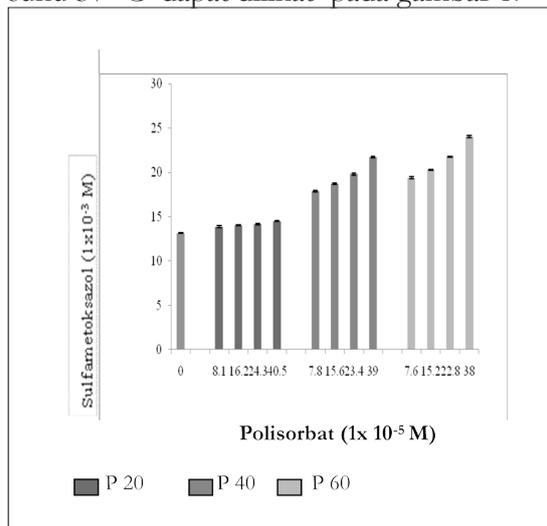
2b. Penentuan transpor sulfametoksazol dengan penambahan polisorbate 20, polisorbate 40, polisorbate 60 di bawah dan di atas CMC

Percobaan transpor sulfametoksazol dengan penambahan polisorbate di bawah harga CMC pada polisorbate 20: 8,1; 40,5; 81,0 ($1 \times 10^{-7}\text{M}$), polisorbate 40: 7,8; 39,0; 78,0 ($1 \times 10^{-7}\text{M}$), polisorbate 60: 7,6 ; 38,0; 76,0 ($1 \times 10^{-7}\text{M}$), dan di atas harga CMC pada polisorbate 20: 8,1; 16,2; 24,3 ($1 \times 10^{-5}\text{ M}$), polisorbate 40 : 7,8; 15,6; 34,4 ($1 \times 10^{-5}\text{ M}$), polisorbate 60: 7,6; 15,2; 22,8 ($1 \times 10^{-5}\text{ M}$) menggunakan usus yang sebelumnya tidak diberi perlakuan dengan polisorbate.

Data dianalisis dengan menggunakan analisa variansi satu jalan dan dilanjutkan dengan uji Tukey.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penentuan kelarutan sulfametoksazol tanpa dan dengan penambahan polisorbat 20 (P 20), polisorbat 40 (P 40), polisorbat 60 (P 60) berbagai kadar pada suhu 37° C dapat dilihat pada gambar 1.

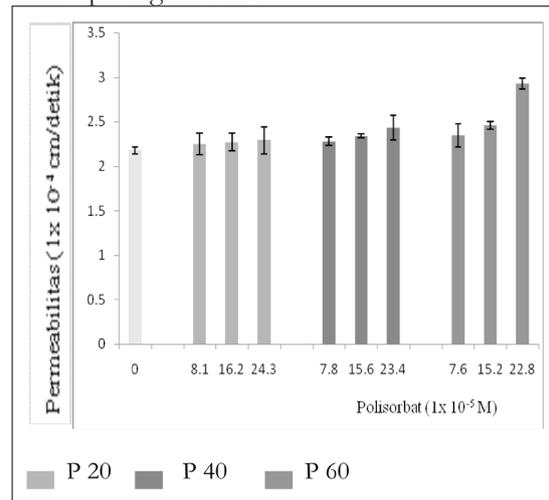


Gambar 1 Sulfametoksazol yang terlarut dalam dapar fosfat pH 6,5 dengan penambahan polisorbat 20, 40, 60 pada suhu 37° C

Harga rata-rata diperoleh dari 6 replikasi. Dari hasil tersebut diketahui bahwa dengan bertambahnya kadar polisorbat 20, polisorbat 40 dan polisorbat 60 dengan suhu 37°C menunjukkan peningkatan kelarutan sulfametoksazol yang bermakna ($p < 0,05$) pada semua kadar bila dibandingkan dengan kelarutan tanpa penambahan polisorbat. Kadar polisorbat 20, polisorbat 40 dan polisorbat 60 yang digunakan dalam penentuan kelarutan semuanya diatas harga CMC nya. Karena konsentrasi polisorbat 20, polisorbat 40 dan polisorbat 60 berada diatas harga CMC maka misel tentunya telah terbentuk dalam larutan tersebut. Semakin tinggi kadar polisorbat terlihat semakin tinggi sulfametoksazol yang terlarut, akibat dari semakin banyak sulfametoksazol yang terperangkap dalam misel. Seperti yang dikemukakan Florence dan Attwood (1988) semakin panjang rantai karbon gugus hidrofobik semakin memperbesar volume bagian dalam misel sehingga senyawa yang berinteraksi itu

lebih banyak ditampung dalam misel akibatnya senyawa obat meningkat kelarutannya.

Hasil penentuan transpor sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5 sebelum dan sesudah diberi perlakuan dengan polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 60 yang ditunjukkan dengan harga permeabilitas usus tikus dapat dilihat pada gambar 2.

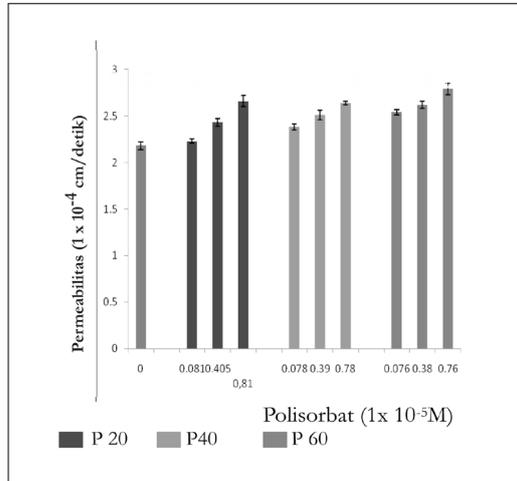


Gambar 2. Permeabilitas usus tikus sebelum dan sesudah diberi perlakuan polisorbat 20, 40, 60 pada transpor sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5

Hasil analisis menunjukkan bahwa sesudah diberi perlakuan polisorbat 20 terdapat peningkatan permeabilitas yang tidak bermakna bila dibandingkan dengan sebelum penambahan polisorbat ($p > 0,05$). Hal ini juga terjadi setelah diberi perlakuan polisorbat 40 dengan kadar $7,8 \times 10^{-5} \text{M}$ dan $15,6 \times 10^{-5} \text{M}$ serta $7,6 \times 10^{-5} \text{M}$ polisorbat 60. Permeabilitas sesudah diberi perlakuan $23,4 \times 10^{-5} \text{M}$ polisorbat 40; $15,2 \times 10^{-5} \text{M}$ dan $22,8 \times 10^{-5} \text{M}$ polisorbat 60 menunjukkan peningkatan yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini disebabkan karena polisorbat mempengaruhi membran dinding usus tikus dengan merubah integritasnya, sehingga permeabilitasnya meningkat jika dibandingkan dengan permeabilitas tanpa polisorbat.

Hasil penentuan transpor sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5 dengan penambahan polisorbat 20, polisorbat 40, polisorbat 60 di bawah harga CMC yang

ditunjukkan dengan harga permeabilitas usus tikus dapat dilihat pada gambar 3.

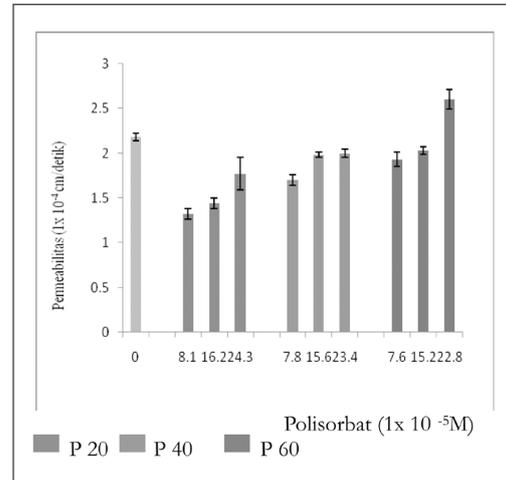


Gambar 3. Permeabilitas usus tikus sesudah pemberian polisorbate 20, 40, 60 di bawah CMC

Hasil analisis menunjukkan bahwa permeabilitas usus tikus meningkat secara bermakna ($p < 0,05$) pada penambahan semua kadar polisorbate bila dibandingkan dengan permeabilitas tanpa penambahan polisorbate. Hal ini disebabkan karena pada kadar di bawah harga CMC polisorbate belum membentuk misel. Polisorbate mempengaruhi membran dengan merubah integritas membran. Dengan perubahan integritas dan tidak adanya hambatan gerakan obat maka obat yang ditranspor akan meningkat yang ditunjukkan dengan harga permeabilitas usus tikus meningkat. Apabila permeabilitas sesudah penambahan polisorbate 20, polisorbate 40, polisorbate 60 pada kadar yang sama dibandingkan, ternyata menunjukkan peningkatan yang bermakna ($p < 0,05$). Permeabilitas pada transpor sulfametoksazol dengan penambahan polisorbate 60 memberikan harga yang terbesar. Hal ini mungkin disebabkan karena polisorbate 60 yang mempunyai rantai karbon gugus hidrofobik paling panjang dibandingkan dengan polisorbate 20 dan polisorbate 40, berinteraksi dengan membran paling besar, sehingga transpor obat paling besar.

Hasil penentuan transpor sulfametoksazol dalam dapar fosfat isotonik pH 6,5 dengan

penambahan polisorbate 20, polisorbate 40, polisorbate 60 di atas harga CMC yang ditunjukkan dengan harga permeabilitas usus tikus dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Permeabilitas usus tikus sesudah pemberian polisorbate 20, 40, 60 di atas CMC

Hasil analisis menunjukkan bahwa permeabilitas dengan penambahan kadar $15,2 \times 10^{-5} \text{M}$ polisorbate 60 menunjukkan penurunan yang tidak bermakna ($p > 0,05$) bila dibandingkan dengan permeabilitas tanpa penambahan polisorbate 60, sedangkan pada penambahan $22,8 \times 10^{-5} \text{M}$ polisorbate 60 menunjukkan peningkatan permeabilitas yang bermakna ($p < 0,05$). Kecuali pada kedua kadar tersebut, maka penambahan polisorbate menyebabkan penurunan permeabilitas yang bermakna ($p < 0,05$) bila dibandingkan dengan permeabilitas tanpa penambahan polisorbate. Hal ini mungkin disebabkan karena dengan adanya misel 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. Apabila permeabilitas sesudah penambahan polisorbate 20, polisorbate 40, polisorbate 60 pada kadar yang sama dibandingkan ternyata menunjukkan peningkatan yang bermakna ($p < 0,05$). Permeabilitas dengan penambahan polisorbate 60 memberikan harga yang terbesar.

KESIMPULAN

1. Penambahan polisorbate 20, polisorbate 40, dan polisorbate 60 pada rentang konsentrasi antara 10 sampai dengan 40 mg % b/v meningkatkan kelarutan sulfametoksazol ($p < 0,05$).
2. Kemampuan melarutkan dari yang paling besar ke yang paling kecil adalah polisorbate 60, polisorbate 40 dan polisorbate 20.
3. Permeabilitas dinding usus tikus meningkat dengan penambahan polisorbate 20, polisorbate

- 40 dan polisorbate 60 di bawah harga CMC pada transpor sulfametoksazol ($p < 0,05$).
4. Harga permeabilitas yang paling besar ke yang paling kecil adalah polisorbate 60, polisorbate 40 dan polisorbate 20.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan kepada Fakultas Farmasi UGM yang telah memberikan fasilitas berupa dana penelitian dan Prof. Dr.Suwaldi,M.Sc.Apt selaku pembimbing.

DAFTAR PUSTAKA

- Aminah,S. dan Nusratini, 2010, Absorpsi *In Vitro* Sulfametoksazol dengan Polisorbate 80 : Tinjauan Termodinamika, *Majalah Farmaseutik*, 6, 2, 1-6.
- 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*, 2nd. Ed., 131-227, Macmillan, London.
- 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*, 16th 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.
- Ritschel, W.A., 1986, *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, 3rd Ed, 1-60, Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton.
- Shargel, L. and Yu, A.B.C., 1985, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 2nd 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.