

NASKAH PUBLIKASI

**OPTIMASI FORMULA SUSPENSI SIPROFLOKSASIN MENGGUNAKAN
KOMBINASI PULVIS GUMMI ARABICI (PGA) DAN *HYDROXYPROPYL
METHYLCELLULOSE* (HPMC) DENGAN
METODE DESAIN FAKTORIAL**



Oleh

BONITA DWI ANGGREINI

NIM : I 211 09 012

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2013**

NASKAH PUBLIKASI

OPTIMASI FORMULA SUSPENSI SIPROFLOKSASIN MENGGUNAKAN KOMBINASI PULVIS GUMMI ARABICI (PGA) DAN *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* (HPMC) DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi

(S.Farm) pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran

Universitas Tanjungpura Pontianak



Oleh

BONITA DWI ANGGREINI

NIM : I21109012

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2013

NASKAH PUBLIKASI

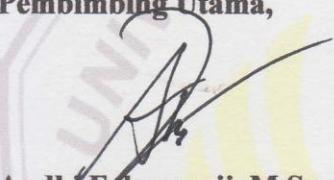
OPTIMASI FORMULA SUSPENSI SIPROFLOKSASIN MENGGUNAKAN
KOMBINASI PULVIS GUMMI ARABICI (PGA) DAN *HYDROXYPROPYL
METHYLCELLULOSE* (HPMC) DENGAN METODE
DESAIN FAKTORIAL

DISUSUN OLEH :
BONITA DWI ANGGREINI
NIM : I21109012

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Penguji Skripsi
Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura
Tanggal : 16 Oktober 2013

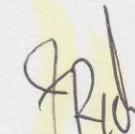
Disetujui,

Pembimbing Utama,



Andhi Fahrurroji, M.Sc., Apt.
NIP. 198408192008121003

Pembimbing Pendamping,

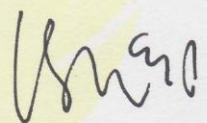


Rafika Sari, M.Farm., Apt.
NIP. 198401162008012002

Penguji I,


Indri Kusharyanti, M.Sc., Apt.
NIP. 198303112006042001

Penguji II,


Iswahyudi, S.Si, Apt, SP, FRS
NIP. 196912151997031011

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura



OPTIMASI FORMULA SUSPENSI SIPROFLOKSASIN MENGGUNAKAN KOMBINASI PULVIS GUMMI ARABICI (PGA) DAN *HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE* (HPMC) DENGAN METODE DESAIN FAKTORIAL

ABSTRAK

Siprofloksasin merupakan antibiotik yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air dan memiliki bioavailabilitas yang rendah di dalam tubuh. Siprofloksasin dibuat dalam sediaan suspensi karena obat yang tidak larut dapat terdispersi secara homogen sehingga menghasilkan suatu sediaan yang stabil serta dapat meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut di dalam tubuh. Tujuan dilakukan penelitian ini adalah mengetahui proporsi campuran bahan pensuspensi yang digunakan untuk menghasilkan sifat fisik yang optimal. Sifat fisik yang diinginkan adalah suspensi yang memiliki viskositas rendah, partikel tidak cepat mengendap dan mudah teredispersi kembali. Penelitian ini menggunakan metode Desain Faktorial dengan perangkat lunak Design Expert versi 8.0.7.1 trial untuk optimasi sifat fisik sediaan *Pulvis Gummi Arabici* (PGA) dan *Hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) sebagai variabel bebas sedangkan viskositas, volume sedimentasi dan redispersibilitas merupakan variabel tergantung. Berdasarkan metode desain faktorial, diperoleh empat formula yaitu formula A, B, C dan D dan diukur sifat fisiknya. Dari hasil analisis, formula optimum yang didapatkan adalah formula A yang dapat memprediksi 62% sifat fisik suspensi formula optimum. Pengujian statistis sifat fisik suspensi formula optimum hasil percobaan dan prediksi menunjukkan nilai $p>0,05$ atau tidak berbeda signifikan berarti metode desain faktorial dapat memprediksi formula optimum. Aktivitas antibakteri suspensi formula optimum dan kontrol positif juga tidak berbeda signifikan ($p>0,05$) yang artinya siprofloksasin memiliki aktivitas antibakteri setelah diformulasikan dalam sediaan suspensi.

Kata Kunci : siprofloksasin, suspensi, PGA, HPMC, Desain Faktorial

**OPTIMIZATION CIPROFLOXACIN SUSPENSION FORMULA USING
COMBINATION OF PULVIS GUMMI ARABICI (PGA) AND
HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE (HPMC)
BY FACTORIAL DESIGN METHOD**

ABSTRACT

Ciprofloxacin is an antibiotic which has low solubility in water and low bioavailability. Ciprofloxacin is made into suspension because the drug particle will dispersed homogen and produce stable suspension and this drug form can increase drug bioavailability. The purpose of this research is to determine the proportion of suspending agent which produce optimum physical properties. The ideal suspension has low viscosity, the particle slowly settle and easily redispersed. This study used factorial design method with Design Expert software version 8.0.7.1 trial to optimize suspension physical properties. Pulvis Gummi Arabici (PGA) and Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as the independent variable while the viscosity, sedimentation volume and redispersibility as the dependent variable. Based on the method, there were formula A,B,C and D and the physical properties were examined. The optimum formula based on factorial design method was Formula A which predict 62% physical properties in optimum formula. Analytical statistic of physical properties in experiment showed p -value $>0,050$ or insignificant difference which this method could predict the optimum formula. The antibacterial activity in optimum formula and positive control showed p -value $>0,05$ or insignificant difference which mean ciprofloxacin had antibacterial activity in suspension.

Key Words : ciprofloxacin, suspension, PGA, HPMC, Factorial Design

PENDAHULUAN

Siprofloxacin merupakan antibiotik golongan kuinolon yang digunakan dalam mengobati berbagai infeksi salah satunya infeksi saluran kemih¹. Secara komersial, siprofloxacin hanya tersedia dalam bentuk tablet dan parenteral. Siprofloxacin memiliki kelarutan yang rendah dalam air serta memiliki bioavailabilitas yang rendah². Siprofloxacin dapat dibuat dalam bentuk suspensi agar penggunaannya dapat lebih diterima oleh pasien. Suspensi antibiotik saat ini banyak dikembangkan dengan tujuan untuk membuat sediaan menjadi lebih mudah digunakan sehingga dapat meningkatkan kepuasan pasien dalam penggunaan obat³. Formulasi obat dalam sediaan suspensi memiliki keuntungan yaitu rasanya yang lebih enak serta obat yang dibuat dalam sediaan suspensi dapat meningkatkan absorbsi obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat tersebut⁴. Selain itu, suspensi oral lebih disukai karena mudahnya menelan cairan daripada bentuk padat seperti tablet atau kapsul dari obat yang sama. *Suspending agent* merupakan bahan pensuspensi yang digunakan untuk meningkatkan viskositas dan memperlambat sedimentasi sehingga suatu suspensi menjadi stabil.

Dalam penelitian ini, akan dilakukan optimasi formula suspensi siprofloxacin menggunakan bahan tambahan *suspending agent* Pulvis Gummi Arabici (PGA) dan *Hidroxypropyl methylcellulose* (HPMC) dengan metode desain faktorial dimana rancangan penelitian ini melibatkan tiap taraf pada masing-masing faktor yang akan dikombinasikan. PGA pada konsentrasi kurang dari 10% memiliki viskositas yang rendah dapat mempercepat terjadinya sedimentasi yang menyebabkan sediaan menjadi tidak stabil⁵. Oleh karena itu PGA dikombinasikan dengan HPMC yang merupakan bahan pensuspensi yang

dapat meningkatkan viskositas dapat meningkatkan kestabilan dari suspensi yang dihasilkan.

Penggunaan *suspending agent* PGA tunggal dalam suspensi siprofloxacin yang dihasilkan memiliki daya antibakteri yang baik pada konsentrasi 7,5% dan memiliki stabilitas fisik yang baik pada konsentrasi 10%⁶. Selain itu pada formulasi suspensi siprofloxacin menggunakan HPMC memiliki potensi yang baik dalam sediaan suspensi karena memiliki aktivitas daya antibakteri yang baik⁷.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui variasi komposisi PGA dan HPMC sebagai *suspending agent* untuk mendapatkan sifat fisik suspensi yang optimum dengan metode faktorial desain serta aktivitas antibakteri pada suspensi formula optimum.

METODE PENELITIAN

Alat

Mikroskop (Zeiss PrimoStar), *Laminar Air Flow* (LAF) *cabinet* (Nuaire model Nu-151-424), Inkubator (Yenaco), Autoclave (All American Autoclave tipe 25x-2), pH meter (Senseline Plus tipe F470), Timbangan Digital (Ohaus Tipe PA 2012), *viscometer stormer* (*Krebs Stormer Viscometer* tipe BGD 183).

Bahan

Siprofloxacin Hidroklorida (PT. Etercon Farma), Pulvis Gummi Arabici (Brataco), HPMC (Pharmacoat), Asam Sitrat (Brataco), Gliserin (Brataco), Natrium Hidroksida (Brataco), media Nutrient Agar (Merck).

Bakteri Uji

Bakteri uji yang digunakan adalah kultur murni *Escherichia coli* ATCC 25922 (Unit Laboratorium Kesehatan).

Tahap Penelitian

Penentuan Formula Suspensi Siprofloxacin

Penentuan Formula suspensi dengan menggunakan metode faktorial desain 2². Tiap faktor yaitu

HPMC dan PGA beserta taraf yang digunakan yaitu rentang *suspending agent* yang digunakan dimasukkan dalam *software Design Expert* untuk memperoleh rancangan formula.

Pembuatan Suspensi Siprofloksasin

Sediaan suspensi terdiri dari empat formula (tabel 1). PGA dilarutkan dengan air sebanyak 7 kalinya, kemudian siprofloksasin dilarutkan dengan asam sitrat kemudian ditambahkan gliserin dan diaduk homogen lalu ditambahkan NaOH dan gerus homogen. Campuran siprofloksasin ditambahkan sedikit demi sedikit ke dalam larutan PGA sambil diaduk sampai homogen. Setelah itu, HPMC yang telah dikembangkan di air dingin ditambahkan ke campuran. Setelah itu ditambahkan *essense* jeruk dan pewarna dan diaduk homogeny kemudian ditambahkan aquades hingga 100 ml.

Pengujian Viskositas

Penentuan Viskositas dilakukan menggunakan *Viscometer Stormer*. Untuk penentuan nilai Kv (tetapan alat) : sampel dinaikkan hingga batas *paddle*. Pemberat terus ditambahkan hingga didapat nilai rpm pada monitor 200. Masukkan nilai pemberat yang digunakan pada monitor dan tekan enter, monitor akan menunjukkan nilai Kv alat.

Penentuan nilai Wf, dicatat nilai rpm yang dihasilkan pada setiap anak timbangan yang berbeda. Dengan meregresikan bobot anak timbangan (x) dan rpm (y), diperoleh persamaan regresi. Nilai Wf merupakan nilai x

disaat nilai y = 0. Penentuan viskositas dengan persamaan 1.

$$\eta = \frac{Kv (W - Wf)}{rpm} \dots\dots\dots \text{Persamaan 1}$$

Keterangan:

η = Viskositas (poise),

Kv = tetapan alat

W = Massa pemberat (gram)

Wf = Intersep *yield value*

Rpm = jumlah putaran dalam menit

Pengujian Volume sedimentasi

Suspensi disimpan dalam tabung berskala dalam keadaan tidak terganggu. Suspensi tersebut diukur tinggi sedimen akhir (Hu) dan tinggi suspensi awal (Ho)⁶. Volume sedimentasi merupakan perbandingan antara tinggi sedimen akhir dengan tinggi suspensi awal. Untuk mengukur rasio tinggi sedimen akhir dengan tinggi sedimen awal dapat digunakan persamaan 2.

$$F = Hu/Ho \dots\dots\dots \text{Persamaan 2}$$

Pengujian Redispersibilitas

Uji dilakukan secara manual dengan menggojok silinder setelah terjadi sedimentasi. Satu kali inversi menyatakan bahwa suspensi 100 % mudah teredispersi. Setiap penambahan inversi mengurangi persen kemudahan redispersi sebanyak 5% seluruh sediaan⁸.

Pengujian Distribusi Ukuran Partikel

Ditentukan ukuran partikel yang terkecil dan terbesar. Diukur partikel dan digolongkan kedalam group lalu diukur ≥ 500 partikel jika sampel bersifat monodispers dan ≥ 1000 partikel jika sampel bersifat polidispers. Partikel bersifat monodispers jika antilog SD $< 1,2$; sedangkan jika antilog SD $> 1,2$. Setelah itu dibuat grafik distribusi ukuran partikel⁹.

Tabel 1. Formula Suspensi Siprofloksasin

Komposisi	F _A (g)	F _B (g)	F _C (g)	F _D (g)
PGA	5	10	5	10
HPMC	0,25	0,25	5	5

Keterangan : tiap formulasi mengandung : Siprofloksasin HCl 5%, Asam Sitrat 2%, Gliserin 10%, NaOH 1%, *Essense* orange 3 tetes, Pewarna orange 3 tetes, dan akuades hingga 100 ml.

Pengukuran pH

pH meter dicelupkan pada suspensi yang ada pada wadah dan dicatat nilai pH yang ditampilkan pada layar pH meter tersebut.

Penentuan Formula Optimum Suspensi Siprofloksasin

Penentuan formula optimum dilakukan dengan memasukkan data hasil sifat fisik ke dalam rancangan yang diberikan oleh *Software Design Expert* dan kemudian ditentukan kriteria dari suspensi yaitu untuk kriteria viskositas adalah *minimize*, volume sedimentasi dibuat *maximize* dan redispersibilitas dibuat *maximize*. Hasil prediksi suspensi formula optimum kembali dibuat dan diverifikasi sifat fisiknya serta dilakukan uji aktivitas antibakterinya.

Pengujian Aktivitas Antibakteri Formula Optimum

Suspensi Formula Optimum diuji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* ATCC 25922 dengan menggunakan media Nutrien Agar. Metode yang digunakan adalah difusi agar sumuran⁷. Uji dilakukan pada suspensi formula optimum, kontrol positif yang terdiri dari siprofloksasin murni yang telah dilarutkan dan kontrol negatif yaitu formula suspensi tanpa siprofloksasin.

Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak *Design Expert versi 8.0.7.1. trial* dan perangkat lunak *R-2.15.2*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan Formula Suspensi Siprofloksasin

Suspensi merupakan suatu sediaan cair yang terdapat partikel obat yang halus terdispersi secara homogen pada cairan pembawanya. Hambatan utama dalam memformulasikan suspensi adalah kestabilan fisiknya karena masalah yang sering terjadi meliputi kecepatan sedimentasi, ketidakhomogenan, pendispersian kembali dan viskositasnya¹⁰. Oleh

karena itu diperlukan penggunaan *suspending agent* untuk meningkatkan kestabilan fisik suspensi. Dalam Penelitian ini, formulasi suspensi siprofloksasin dilakukan dengan mengkombinasikan pada bahan pensuspensinya yaitu *Pulvis Gummi Arabici* (PGA) dan *Hydroxypropyl Methylcellulose* (HPMC). Pemilihan *suspending agent* didasarkan pada karakteristik *suspending agent* yaitu dapat meningkatkan viskositas untuk membentuk suspensi yang ideal, stabil pada pH sediaan, bersifat kompatibel dengan eksipien lain dan tidak toksik.

Optimasi ini dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Design Expert versi 9.0.7.1 trial* dengan model yang digunakan adalah Desain Faktorial. Model ini dapat digunakan pada optimasi yang tidak diketahui jumlah pasti kombinasi antara kedua bahan, selain itu metode ini juga praktis dan cepat¹¹.

Penentuan formula awal suspensi dilakukan dengan menentukan faktor yang digunakan yaitu PGA dan HPMC serta taraf-taraf yang digunakan yaitu rentang konsentrasi bahan pensuspensi yang digunakan. Untuk PGA rentang konsentrasi yang digunakan yaitu 5%-10% sedangkan rentang konsentrasi HPMC yaitu 0,25%-5%. Data dimasukkan kedalam perangkat lunak *Design Expert* dengan menggunakan metode desain faktorial 2². Kemudian diperoleh 4 formula dengan masing-masing 3 kali replikasi.

Pengujian Sifat Fisik Suspensi Siprofloksasin

Empat formula suspensi dibuat dengan 3 kali replikasi sehingga terdapat 12 sediaan. Pembuatan ke-12 sediaan dilakukan pada hari yang berbeda dimana tiap 1 sediaan dibuat dan langsung diuji sifat fisiknya dalam sehari. Suspensi dibuat dengan menggunakan metode presipitasi karena zat aktif yaitu Siprofloksasin HCl merupakan obat yang kelarutannya

Tabel 2. Hasil Uji rata-rata sifat fisik suspensi ($\bar{x} \pm SD$; n=3)

Formula	Sifat Fisik		
	Viskositas (poise)	Volume Sedimentasi	Redispersibilitas (%)
F _A	35,204 ± 1,531	0,390 ± 0,010	86,667 ± 2,887
F _B	38,859 ± 0,459	0,383 ± 0,035	86,667 ± 2,887
F _C	48,169 ± 0,358	0,483 ± 0,029	73,333 ± 2,887
F _D	52,787 ± 0,903	0,503 ± 0,050	68,333 ± 7,638

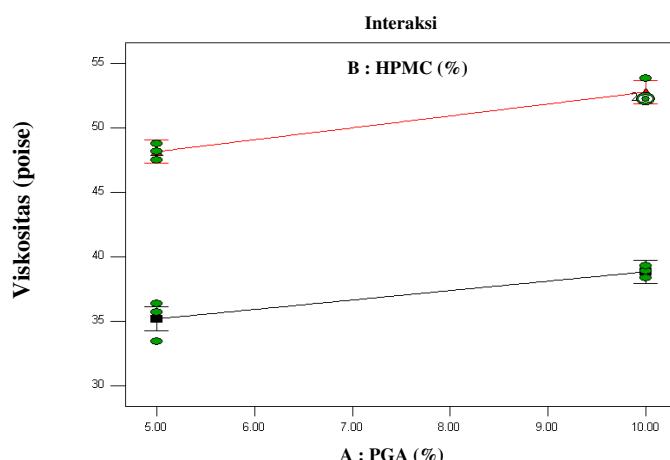
rendah dalam air. Selain itu, kelarutan obat ini juga dipengaruhi oleh pH, sehingga dengan adanya perubahan pH maka kelarutan zat aktif pun juga akan berubah². Prinsip dari metode prespitasi ini adalah terbentuknya kondisi lewat jenuh akibat adanya perubahan pH menyebabkan kenaikan pada pembentukan inti dan laju pertumbuhan kristal¹². Suspensi yang telah dibuat kemudian diuji viskositas, volume sedimentasi dan redispersibilitas dan hasil uji rata-rata sifat fisik suspensi dapat dilihat pada tabel 2.

Viskositas

Pengujian viskositas dilakukan untuk mengetahui seberapa besar konsistensi sediaan dan menunjukkan kekentalan dari suatu sediaan yang diukur dengan menggunakan viskometer stormer. Viskositas yang terlalu tinggi tidak diharapkan karena dapat menyebabkan masalah penuangan suspensi dari wadah dan sulitnya sediaan untuk teredispersi

kembali. Hasil pengujian viskositas pada tabel 2 menunjukkan bahwa F_A memiliki viskositas yang paling kecil dan F_D memiliki viskositas yang paling besar. Gambar 1 menunjukkan terjadinya perubahan viskositas suspensi dengan berubahnya campuran PGA dan HPMC. Dari gambar dapat dilihat bahwa baik PGA maupun HPMC sama-sama mempengaruhi viskositas dimana semakin meningkat konsentrasi yang digunakan maka semakin besar viskositas yang dihasilkan.

Dari hasil analisis desain faktorial, viskositas suspensi lebih dipengaruhi oleh adanya HPMC dibandingkan PGA, dimana interaksi keduanya ditunjukkan oleh persamaan 3. $Y = 30,916 + 0,720 X_A + 2,527 X_B + 0,040 X_AX_B$Persamaan 3 Berdasarkan persamaan 3, efek PGA, HPMC dan campuran PGA-HPMC bernilai positif, sehingga efek ketiganya meningkatkan viskositas suspensi.

**Gambar 1. Grafik Hubungan Interaksi PGA dan HPMC terhadap viskositas**

Nilai efek HPMC adalah yang paling besar sehingga yang paling dominan terhadap meningkatnya nilai viskositas adalah HPMC. Semakin banyak penggunaan HPMC, maka viskositas suspensi juga akan meningkat¹³. HPMC di dalam air akan membentuk suatu larutan yang kental, hal ini disebabkan gugus hidroksil pada polimer ini akan berinteraksi dengan air membentuk jembatan stabil melalui ikatan hidrogen yang terbentuk. Akibatnya akan terbentuk struktur yang kompak dan kuat¹⁴. Analisis ANOVA untuk respon viskositas dari hasil percobaan memperlihatkan bahwa komponen PGA dan HPMC mempunyai nilai $p < 0,05$ atau berbeda signifikan yang artinya perubahan jumlah PGA dan HPMC pada formula berpengaruh signifikan pada viskositas sediaan.

Volume Sedimentasi

Pengujian volume sedimentasi dilakukan untuk mengetahui rasio pengendapan yang terjadi selama penyimpanan waktu tertentu. Suspensi yang dihasilkan pada semua formula tergolong cepat mengendap. Hal ini terjadi akibat adanya zat yang bertindak sebagai *flocculating agent*. Bahan *flocculating agent* dapat menyebabkan suspensi berada dalam sistem flokulasi. HPMC selain sebagai *suspending agent* juga dapat bertindak sebagai *flocculating agent* golongan polimer

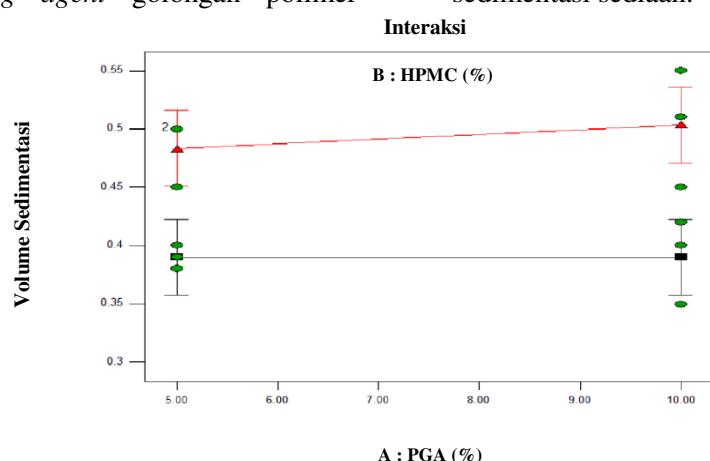
hidrofilik dimana dapat membuat partikel terikat menjadi agregat yang longgar atau flok yang menyebabkan bagian jernih diatas suspensi¹². Oleh karena itu, walaupun suspensi yang dihasilkan cepat mengendap namun masih dapat terdispersi kembali apabila dikocok.

Dari grafik (gambar 2) menunjukkan bahwa perubahan konsentrasi PGA tidak terlalu berpengaruh terhadap volume sedimentasi, sedangkan semakin besar konsentrasi HPMC yang digunakan maka semakin besar volume sedimentasi yang dihasilkan. Apabila nilai F mendekati 1 maka suspensi yang dihasilkan merupakan suspensi yang stabil¹⁵. Sedangkan dalam penelitian, nilai F yang dihasilkan masih tergolong kecil dan tidak mendekati 1, hal ini dikarenakan suspensi yang dihasilkan mengikuti sistem flokulasi.

Pengaruh dari masing-masing *suspending agent* terhadap volume sedimentasi dapat dilihat melalui persamaan 5.

$$Y = 0,386 - 2,105 \times 10^{-4} X_A + 0,015 X_B + 8,842 \times 10^{-4} X_A X_B \dots \text{Persamaan 4}$$

Dari persamaan 4, dapat diketahui bahwa komponen HPMC lebih berpengaruh dalam meningkatkan rasio volume sedimentasi karena HPMC memiliki viskositas yang tinggi sehingga dapat menurunkan laju volume sedimentasi sediaan.



Gambar 2. Grafik interaksi PGA dan HPMC terhadap respon Volume Sedimentasi

Semakin meningkatnya viskositas maka laju sedimentasi akan semakin lama sehingga rasio volume sedimentasi yang dihasilkan semakin besar. Dibandingkan dengan PGA, PGA relatif menghasilkan viskositas yang rendah dibandingkan golongan gum lainnya, sehingga PGA tidak terlalu berpengaruh terhadap volume sedimentasi sediaan¹⁶.

Analisis ANOVA untuk respon volume sedimentasi memperlihatkan bahwa komponen HPMC memiliki $p<0,05$ atau berbeda signifikan sedangkan PGA memiliki $p>0,05$ atau tidak berbeda signifikan dimana jumlah PGA tidak berpengaruh signifikan terhadap volume sedimentasi.

Redispersibilitas

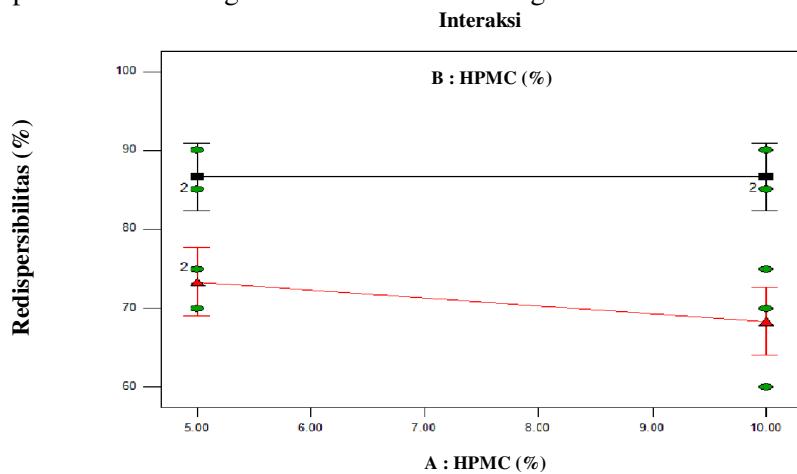
Uji redispersibilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan suspensi untuk dapat terdispersi kembali secara homogen dengan pengocokan yang minimum. Redispersibilitas dipengaruhi oleh viskositas dari sediaan, dimana semakin tinggi viskositas dari sediaan maka redispersibilitas yang dihasilkan semakin rendah¹⁷. Redispersibilitas juga dipengaruhi oleh partikel yang terbentuk dalam suatu sistem suspensi, apabila terjadi *caking* pada suspensi, maka sediaan akan sulit terdispersi kembali. Sedangkan pada partikel yang membentuk flok, sediaan masih dapat terdispersi secara homogen.

Dari grafik pada gambar 3 menunjukkan peningkatan konsentrasi PGA tidak terlalu berpengaruh terhadap redispersibilitas, sedangkan peningkatan konsentrasi HPMC berpengaruh terhadap redispersibilitas. Semakin tinggi konsentrasi HPMC yang digunakan maka semakin rendah redispersibilitas sediaan yang dihasilkan. Hal ini dikarenakan HPMC memiliki viskositas yang tinggi pada konsentrasi tinggi sehingga redispersibilitas yang dihasilkan rendah.

Untuk melihat pengaruh *suspending agent* terhadap respon redispersibilitas dapat dilihat melalui persamaan 6.

$$Y = 87,105 + 0,052 X_A - 1,754 X_B - 0,210 X_A X_B \dots \text{Persamaan 5}$$

Dari persamaan 5 dapat diketahui bahwa PGA memberikan pengaruh yang positif terhadap respon sedangkan HPMC memberikan pengaruh yang negatif. Namun yang lebih dominan memberikan respon terhadap perubahan redispersibilas adalah HPMC. PGA memberikan pengaruh positif karena terkait viskositas PGA yang rendah, sehingga sediaan akan mudah terdispersi. Peningkatan konsentrasi PGA meningkatkan viskositas yang tidak terlalu besar sehingga hasil redispersibilitas tidak berbeda signifikan.



Gambar 3. Grafik Pengaruh Interaksi PGA dan HPMC terhadap Redispersibilitas

Sedangkan HPMC memberikan pengaruh negatif karena semakin tinggi HPMC yang digunakan maka hasil redispersibilitas semakin rendah.

Analisis ANOVA untuk respon redispersibilitas hasil percobaan memperlihatkan bahwa komponen HPMC memiliki $p<0,05$ atau berbeda signifikan sedangkan komponen PGA memiliki $p>0,05$ atau tidak berbeda signifikan dimana berarti perubahan jumlah PGA tidak berpengaruh signifikan terhadap redispersibilitas.

Distribusi Ukuran Partikel

Evaluasi ukuran partikel dilakukan untuk mengetahui distribusi penyebaran ukuran partikel. Evaluasi distribusi ukuran partikel dilakukan dengan menggunakan metode mikroskopik. Alasan digunakannya metode ini karena langsung dapat diukur diameternya menggunakan skala mikrometer, diameter yang diukur lebih pasti karena partikel diukur satu persatu dan dapat melihat partikel secara langsung.

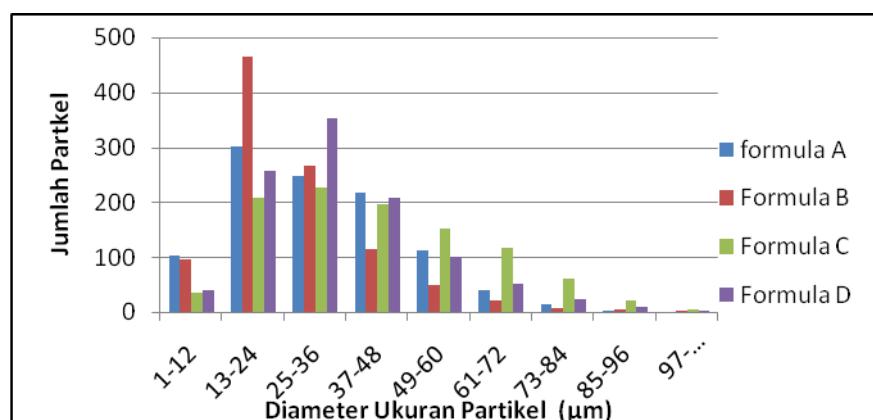
Berdasarkan hasil Antilog SD (tabel 3) menunjukkan bahwa partikel bersifat polidispersi karena nilai Antilog SD $> 1,2$ sehingga jumlah partikel yang diukur sebanyak 1000 partikel untuk setiap sampel.

Berdasarkan grafik distribusi ukuran partikel (Gambar 4) menunjukkan bahwa pada Formula A dan B ukuran partikel terbanyak tersebar

pada rentang 13-24 μm sedangkan pada Formula C dan D, ukuran partikel terbanyak tersebar pada rentang 25-36 μm . Umumnya ukuran partikel suspensi yang ideal adalah berkisar antara 10 – 50 μm . Ukuran partikel yang terlalu kecil yaitu $< 3 \mu\text{m}$ akan menyebabkan suspensi mengikuti sistem koloid. Hal ini akan menyebabkan masalah dimana partikel yang sangat kecil yang membuat luas area permukaan partikel semakin besar. Akibatnya akan terjadi interaksi antar partikel yang membuat partikel membentuk agregat yang kompak dan akhirnya *caking*¹⁸.

Proses pembuatan sediaan yang melibatkan metode presipitasi mengakibatkan distribusi ukuran partikel bervariasi. Hal ini diakibatkan oleh proses yang terjadi pada saat proses presipitasi terjadi. Derajat lewat jenuh akibat perubahan pH akan menyebabkan terjadi pembentukan inti dan pertumbuhan kristal, dan sesudah itu lewat jenuh awal akan berkurang. Derajat lewat jenuh pada akan berubah pada proses ini sehingga pembentukan inti dan pertumbuhan kristal bersifat tidak konstan yang menyebabkan distribusi ukuran partikel menjadi bervariasi¹².

Dari hasil penelitian dapat dilihat bahwa distribusi ukuran partikel



Gambar 4. Grafik Distribusi Ukuran Partikel Suspensi

Tabel 3. Nilai Antilog SD partikel dan pH ($\bar{x} \pm SD$; n=3)

Formula	Nilai Antilog SD partikel	pH
Formula A	$2,217 \pm 0,229$	$5,052 \pm 0,067$
Formula B	$2,097 \pm 0,096$	$5,000 \pm 0,194$
Formula C	$2,219 \pm 0,386$	$5,065 \pm 0,181$
Formula D	$2,255 \pm 0,374$	$5,011 \pm 0,235$

dominannya berada pada rentang yang partikel yang kecil dan ukuran partikel yang terlalu besar. Hal ini disebabkan oleh metode pembuatan suspensi yang menyebabkan hasil distribusi ukuran partikel bervariasi.

Pengukuran pH

Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui apakah pH obat telah sesuai dalam keadaan tidak terlarut. Siprofloksasin HCl merupakan obat yang kelarutannya dipengaruhi oleh pH². Siprofloksasin HCl dapat larut pada pH < 5 dan pH >10. Oleh karena itu, siprofloksasin berada dalam bentuk tidak terlarut antara pH 5-10. Hasil pengukuran pH rata-rata hasil penelitian dapat dilihat pada tabel 4.

Dari hasil pengujian pH pada sediaan, semua formula telah memenuhi persyaratan pH > 5, sehingga dapat dipastikan bahwa siprofloksasin HCl berada dalam keadaan tidak terlarut dalam sediaan. *Suspending agent* yang digunakan yaitu PGA dan HPMC stabil pada rentang pH yang luas. HPMC stabil pada rentang pH 2-10 sedangkan PGA stabil pada rentang pH 4-10 sehingga akan tetap stabil berada pada pH sediaan.

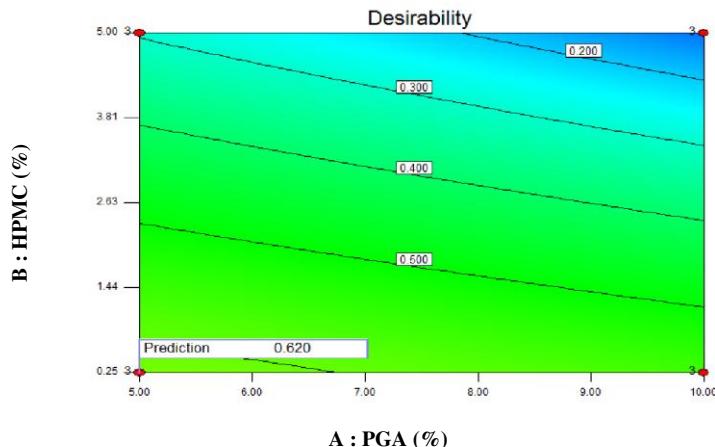
Penentuan Formula Optimum Suspensi Siprofloksasin

Hasil Pengukuran respon sifat fisik akan dianalisis oleh program *Design Expert versi 8.0.7.1*. Untuk melakukan optimasi, pada bagian *Numerical Criteria* ditentukan sasaran tiap-tiap komponen dengan batasan (*goal*) dan tingkat *importance*. Program *Design Expert versi 8.0.7.1. trial* memberi pilihan *goal* untuk masing-

masing respon, yaitu *none*, *maximize*, *minimize*, *target*, dan *in range*.

Pada penelitian ini volume sedimentasi dibuat *goal maximize* karena volume sedimentasi yang ideal adalah yang nilainya mendekati 1, viskositas dibuat *goal minimize* karena viskositas suspensi tidak boleh terlalu kental karena akan bermasalah pada penuangan dan redispersibilitas sediaan, redispersibilitas juga dibuat *goal maximize* dengan nilai 100% karena suspensi yang baik memiliki kemampuan untuk teredispersi homogen dengan penggojakan yang minimum.

Saran yang ditawarkan dari hasil analisis memiliki tingkat *desirability* tertentu dan visualisasi dalam bentuk grafik. Nilai ini besarnya nol sampai dengan satu, dimana semakin mendekati satu artinya semakin tinggi kemungkinan mendapatkan nilai respon yang diinginkan. Parameter yang dioptimasi pada penelitian ini adalah sifat fisik dari suspensi, yaitu viskositas, redispersibilitas dan volume sedimentasi. Gambaran kurva *desirability* (gambar 5) menunjukkan formula 5 % PGA : 0,25 % HPMC mempunyai tingkat *desirability* yang paling tinggi. Solusi yang ditawarkan oleh perangkat lunak *Design Expert versi 8.0.7.1. trial* untuk formula optimum adalah formula dengan nilai *desirability* sebesar 0,620. Nilai *desirability* ini berarti kemampuan memprediksi sifat fisik formula optimum bernilai sekitar 62%. Selain memprediksi formula optimum, *software Design Expert* juga akan memberikan nilai respon yang



Gambar 5. Kurva desirability sediaan terhadap formulasi

diprediksikan dari formula optimum. Hasil prediksi dari formula optimum dipengaruhi oleh kriteria yang ditentukan. Nilai prediksi yang ditawarkan pada masing-masing respon dimana untuk volume sedimentasi diprediksi sebesar 0,39, redispersibilitas 86,667% dan viskositas 35, 203 poise. Setelah diperoleh formula optimum beserta prediksi sifat fisiknya maka perlu dilakukan verifikasi untuk membandingkan kesesuaian antara prediksi respon yang diberikan dengan hasil percobaan.

Pengujian Sifat Fisik Suspensi Siprofloksasin Formula Optimum

Rancangan formula optimum yang diberikan oleh metode Desain Faktorial dengan perangkat lunak *Design Expert versi 8.0.7.1. trial* dibuat dalam formula suspensi optimum dan kembali diuji sifat fisik untuk membuktikan dan memverifikasi data yang diprediksi oleh perangkat lunak tersebut sekaligus untuk melihat apakah hasil yang didapat telah sesuai atau tidak.

Hasil percobaan dan prediksi diuji statistik menggunakan uji T *one sample* dengan perangkat lunak R untuk mengetahui apakah perangkat lunak *Design Expert versi 8.0.7.1. trial* dapat memprediksi formula optimum atau tidak. Hasil perbandingan prediksi dan percobaan formula optimum dapat dilihat pada tabel 4. Uji T *one sample* digunakan untuk melihat signifikansi antara data prediksi dan percobaan, hasilnya menunjukkan bahwa seluruh data tidak berbeda signifikan karena $p>0,05$ pada taraf kepercayaan 95%. Berdasarkan hasil ini maka dapat disimpulkan bahwa metode Desain Faktorial dengan perangkat lunak *Design Expert versi 8.0.7.1. trial* dapat memprediksi formula dengan respon viskositas, redispersibilitas yang optimum.

Pengujian Aktivitas Antibakteri Suspensi Siprofloksasin

Sediaan suspensi optimum yang didapatkan diuji aktivitas antibakteri pada bakteri *Escherichia coli*. Pengujian

Tabel 4. Hasil perbandingan prediksi dan percobaan formula optimum ($\bar{x} \pm SD$; n=3)

Parameter	P	SO	p-value	Signifikansi
Viskositas (poise)	35, 203	$35,488 \pm 0,999$	$p>0,05$	tbs
Volume Sedimentasi	0,39	$0,403 \pm 0,020$	$p>0,05$	tbs
Redispersibilitas	86,667	$86,667 \pm 2,886$	$p>0,05$	tbs

Keterangan : P = Prediksi suspensi optimum, tbs = tidak berbeda signifikan
 SO= Suspensi optimum hasil percobaan dengan 3 kali replikasi

Tabel 5. Hasil Pengujian Antibakteri Suspensi Siprofloksasin ($\bar{x} \pm SD$)

Formula	Diameter Zona Hambat (mm)
Suspensi Formula Optimum	$39,333 \pm 0,577$
Kontrol Positif	$41,333 \pm 1,527$
Kontrol Negatif	$15,667 \pm 2,081$

dilakukan terhadap bakteri ini karena siprofloksasin memiliki aktivitas antibakteri yang tergolong kuat pada bakteri Gram negatif, salah satunya bakteri *Escherichia coli* dimana bakteri ini merupakan penyebab yang paling lazim pada infeksi saluran kemih dan penyebab diare yang sangat sering ditemukan¹. Uji Aktivitas Antibakteri ini dilakukan untuk melihat siprofloksasin yang telah diformulasikan dalam sediaan suspensi memiliki aktivitas antibakteri. Pengujian dilakukan dengan menggunakan metode difusi agar sumuran. Hasil pengujian aktivitas antibakteri suspensi optimum dan kontrol positif kemudian diuji statistik untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara keduanya. Hasil pengujian aktivitas antibakteri suspensi siprofloksasin dapat dilihat pada tabel 5.

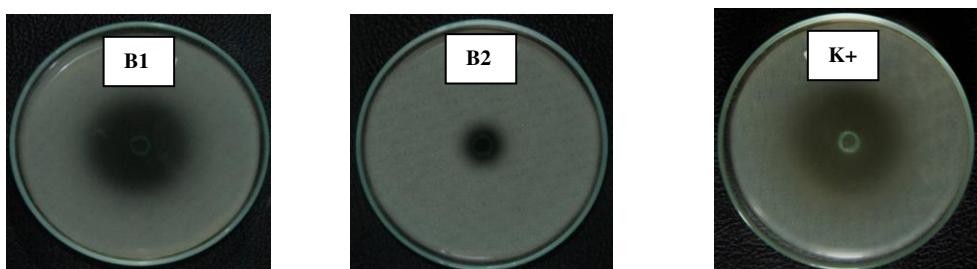
Berdasarkan hasil uji T *independent*, aktivitas antibakteri suspensi formula optimum dan kontrol positif memiliki $p > 0,05$ dimana tidak

ada perbedaan yang signifikan, artinya siprofloksasin yang telah diformulasikan ke dalam bentuk sediaan suspensi memiliki aktivitas antibakteri yang tidak berbeda signifikan dari kontrol positif.

Pada kontrol negatif terdapat diameter zona hambat, hal ini disebabkan adanya bahan yang memiliki aktivitas antibakteri juga seperti PGA. PGA selain dapat berfungsi sebagai *suspending agent*, juga dapat berperan antibakteri yang menghambat pertumbuhan bakteri *Escherichia coli*^{6,19}. Selain PGA, gliserin yang terdapat dalam formula dapat bertindak sebagai pengawet pada konsentrasi $< 20\%$ yang menyebabkan kontrol negatif pada pengujian memiliki zona hambat²⁰.

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan formula optimum yang diperoleh berdasarkan metode desain faktorial adalah formula dengan komposisi PGA 5% dan HPMC 0,25% dimana untuk mengujian sifat fisik formula optimum tidak berbeda signifikan dengan hasil prediksi dan formula suspensi siprofloksasin memiliki aktivitas antibakteri yang tidak berbeda signifikan dengan kontrol positif.



Gambar 6. Hasil Uji Aktivitas Antibakteri pada Suspensi Formula Optimum (B1), Kontrol Negatif (B2) dan Kontrol Positif (K+)

DAFTAR PUSTAKA

1. Jawetz, E., Melvick, J. L., Adelverg, E., 2005. *Mikrobiologi Kedokteran*, Edisi 23, Penerbit Buku Kedokteran, EGC Jakarta, Hal 192-193.
2. Olivera, M. E., Manzo, R. H., Junginger, H. E., Midha, K. K., Shah, V. P., Stavchansky, S., Dressman, J. B., Barends, D. M., 2010, Bioavaiwer Monograph for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Ciprofloxacin Hydrochloride, *J. Pharm. Sci.* **100** (1) : 22-33.
3. Ansel, H. C, 2005, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi Keempat, UI-Press, Jakarta, Hal 354-357, 373.
4. Hussein, W., Waqar, S., Khalid, S., Naveed, S., 2009, Importance of Bioavailability of Drugs with Reference to Dosage Form and Formulation. *J. Pharm. Cosm* **2** (7) : 39-44.
5. Nussinovitch, A., 1997, *Hydrocolloid Applications*, Chapman & Hall, UK, hal 128.
6. Anjani, M. R., 2010, Formulasi Suspensi Siprofloksasin Menggunakan *Suspending Agent* Pulvis Gummi Arabici : Uji Stabilitas Fisik dan Daya Anti Bakteri, *skripsi*, Universitas Muhamadiyah Surakarta, Hal 17-18.
7. Subhashree, S., Chakraborti C.K., Behera P.K., 2012, In Vitro Antibacterial Activity Study of Polymeric Ciprofloxacin Suspension, *Int. Res. J. Pharm.* **3** (3) : 302-303.
8. Devrim, B., Asuman, B., Kandemir, C., 2011, Formulation and Evaluation of Reconstitutable Suspension Containing Ibuprofen-Loaded Eudagrit, *Acta Pol. Pharm. Drug Res.* **68** (4) : 593-599.
9. Anastasia, D. S., 2011, Uji Amilum Buah Pisang Barang (*Musa Acuminata* "AAA") sebagai Bahan Pengisi Pada Tablet Klorfeniramin Maleat (CTM), *skripsi*, Universitas Tanjungpura, Hal 35.
10. Nep, E. I. dan Conway, B. R., 2011, Evaluation of Grewia Polysaccharide Gum as a Suspending Agent, *Int. J. Pharm. Sci.*, **3**(2): 168-173.
11. Sudjana, 1995, *Desain dan Analisis Eksperimen*, Penerbit PT. Tarsto, Bandung, Hal 109, 148-149.
12. Lachman, L., Lieberman, H. A., dan Kanig, J. L., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri II*, Edisi III , UI Press, Jakarta, hal 1008-1013.
13. Alviany, M., 2008, Formulasi Suspensi Kering yang Mengandung Ekstrak Akar Kucing (*Acalypha indica Linn.*), *skripsi*, Universitas Indonesia, Hal 37.
14. Ford, J. S., 1998, Thermal Analysis of Hydroxylpropylmethylcellulose and methylcellulose : Powder, Gels and matrix tablets, *Int. J. Pharm* **179** (1999) : 209-228.
15. Martin, A., Swarbrick, J., Cammarata, A., 1993, *Farmasi Fisik*, Edisi ketiga, UI Press, Jakarta, Hal 994.
16. Rincon, F., Munoz, J., Pinto, G. L., Alfaro, M. C., Calero, N., 2008, Rheological properties of Cedrela odorata gum exudates Aqueous Dispersion, *Food Hydrocolloids* **23** (2009) : 1031-1037.
17. Popa, L., dan Ghica, M. V., 2011, Ibuprofen Pediatric Suspension Design and Optimized by Response Surface, *Phys. Colloidal, Chem.*, **59** (4): 500-506.
18. Lieberman, H. A., Rieger, M. M., banker, G, S., 1996, *Pharmaceutical Dosage Form Disperse System*, Vol 2. Marcel Dekker Inc, New York, Hal 153, 156, 161, 164.
19. Rajvaidhya, Saurabh., Nagori, B. P., Singh, G. K., Dubey, B.K.,

- Desai, Prashant., Jain, Sanjai., 2012, A Review on *Acacia Arabica* – An Indian Medicinal Plant, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **3** (3) : 1995-2005.
20. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., dan Quinn, M. E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association : Washington DC, Hal 30, 32, 326, 328, 768.