

Vol. 4 No. 2 September 2004

ISSN 1411 - 8734

ARTOCARPUS

Media Pharmaceutica Indonesiana



ARTOCARPUS	Vol. 4	No. 2	Halaman 47 - 95	Surabaya September 2004	ISSN 1411-8734
------------	--------	-------	--------------------	----------------------------	-------------------

PENGUKURAN SIFAT FISIKOKIMIA PIROKSİKAM: KELARUTAN DALAM DAPAR FOSFAT DAN LOG P OKTANOL- DAPAR FOSFAT

Ni Luh Dewi Aryani, Harry Santosa

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Abstrak

Sifat fisikokimia obat seperti kelarutan dan koefisien partisi diperlukan dalam memformulasi suatu sediaan farmasi dan memperkirakan absorpsi obat melalui membran biologis. Telah dilakukan penelitian tentang pengaruh pH yaitu 3,5; 5,6 dan 7,4 terhadap kelarutan dan koefisien partisi oktanol-dapar fosfat piroksikam pada suhu 32^o C. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelarutan piroksikam meningkat dengan meningkatnya pH. Kelarutan piroksikam pada pH 3,5; 5,6 dan 7,4 berturut-turut adalah 22,87; 39,75 dan 856,06 bpj. Koefisien partisi nyata (APC) piroksikam menurun dengan meningkatnya pH. Logaritma APC (Log APC) piroksikam oktanol-dapar fosfat pH 3,5; 5,6 dan 7,4 masing-masing adalah 1,79; 1,33 dan 0,06.

Kata Kunci : piroksikam, kelarutan, koefisien partisi, pH

Abstract

The physicochemical properties of drugs such as solubility and partition coefficient are required for formulating and estimating drug absorption through biological membranes. This research studied the influences of pHs 3,5; 5,6 and 7,4 on solubility and partition coefficient octanol – phosphate buffer of piroxicam at temperature 32^o C. The results showed that the solubility of piroxicam increased as the pH increased. The solubility of piroxicam at pHs 3,5; 5,6 and 7,4 were 22,87; 39,75 and 856,06 ppm, respectively. The apparent partition coefficient (APC) piroxicam decreased as the pH increased. The logarithmic of apparent partition coefficient (log APC) octanol – phosphate buffer at pHs 3,5; 5,6 and 7,4 of piroxicam were 1,79; 1,33 and 0,06, respectively.

Key Words : piroxicam, solubility, partition coefficient, pH

Pendahuluan

Piroksikam adalah suatu antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang poten dan secara luas digunakan sebagai analgesik dan antiinflamasi pada rematik arthritis, osteoarthritis, serta nyeri akut pada kelainan muskuloskeletal. Piroksikam menyebabkan efek samping di saluran cerna, ulkus peptik dan metabolisme lintas pertama bila diberikan per oral. Efektivitas metabolitnya berkurang 1000 kali dibanding piroksikam dalam menghambat prostaglandin. Oleh karena itu, dikembangkan sediaan piroksikam yang diberikan melalui kulit untuk menghindari efek samping di saluran cerna dan metabolisme lintas pertama (1,2).

Kulit merupakan organ yang terdiri dari 3 lapisan yaitu: epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis terdiri dari 5 lapisan dan stratum korneum adalah lapisan terluar yang berhubungan dengan lingkungan luar (3).

Efektivitas terapi obat yang digunakan secara topikal tergantung dari kemampuannya untuk berpenetrasi ke dalam kulit dan terakumulasi dalam lapisan kulit yang lebih

dalam (4). Kendala utama dalam pengembangan sediaan transdermal adalah karena adanya sifat lapisan penghalang stratum korneum. sehingga pada umumnya obat-obatan sulit melewati kulit dengan kecepatan yang cukup untuk mencapai level terapetiknya walaupun merupakan obat yang poten (5,6,7).

Kemampuan transpor senyawa dengan polaritas tertentu menembus kulit sering dijelaskan dengan sifat permeabilitasnya. Permeabilitas suatu senyawa menembus stratum korneum berkorelasi linier dengan koefisien partisi membran air (K) permean. Pengukuran koefisien partisi membran-air (K) sulit dilakukan, sehingga biasanya digunakan koefisien partisi oktanol air sebagai penggantinya. Koefisien partisi oktanol air (log P oktanol-air) adalah ukuran lipofilitas suatu senyawa, dan merupakan faktor penting untuk menetapkan permeabilitas senyawa menembus membran. P semakin besar dengan semakin lipofilnya senyawa ditunjukkan dengan semakin meningkatnya koefisien partisi (8).

Koefisien partisi berhubungan dengan kelarutan dalam air, hal ini pertama kali di-

nyatakan oleh Hansch dkk. (9). Kelarutan berperan penting dalam proses transpor massa. Kelarutan didefinisikan dalam besaran kuantitatif sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu, dan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersi molekular homogen (9).

Sebagian besar obat bersifat elektrolit lemah, yaitu asam atau basa lemah, bentuk tidak terionisasinya yang dapat menembus membran sel. Bentuk tidak terionisasi ditentukan oleh nilai pKa dan suasana pH lingkungan. Perubahan pH lingkungan berpengaruh terhadap sifat kelarutan dan koefisien partisi obat (10).

Berdasarkan permasalahan di atas maka dilakukan penelitian tentang kelarutan dan koefisien partisi piroksikam pada berbagai pH, yaitu pH 3,5; 5,6 dan 7,4 pada suhu kulit, 32 °C.

Metode penelitian

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Piroksikam (p.g), H₃PO₄ (E Merck), NaH₂PO₄ (E Merck), Na₂HPO₄ (E Merck), NaCl (E Merck), Metanol (E Merck), Oktanol (E Merck).

Alat

Alat-alat yang digunakan meliputi: *Incubator Shaker* GFL 3032, *Trasonic*, *Spektrofotometer* Hitachi U-2001, *Melting point apparatus* Fisher-Johns, *Millipore* dengan pori 0,45 µm, Alat-alat gelas.

Metode penelitian

Penetapan suhu Lebur

Sejumlah tertentu sampel diperiksa dengan *Melting point apparatus*. Suhu lebur dibaca pada alat penunjuk suhu dalam skala °C.

Pembuatan larutan dapar fosfat 0,05 M pH 3,5, 5,6 dan 7,4

Larutan dapar fosfat masing-masing dibuat dengan cara, pH 3,5: H₃PO₄ (0,187 g) ditambah NaH₂PO₄ . 1 H₂O (5,759 g); pH 5,6: NaH₂PO₄ . 1H₂O (5,759 g) ditambah Na₂HPO₄ (0,220 g) dan pH 7,4: NaH₂PO₄ . 1 H₂O (1,920 g) ditambah (4,685 g) Na₂HPO₄. Masing-masing ditambah NaCl untuk membuat kekuatan ion (µ) = 0,15 M. Selanjutnya masing-masing campuran dilarutkan dengan air bebas CO₂ sampai 1 liter. Larutan yang diperoleh diukur dengan pH meter. Bila pH

yang diperoleh <3,5; 5,6 atau 7,4 masing-masing campuran ditambah larutan basanya, jika pH yang diperoleh > 3,5; 5,6 atau 7,4 masing-masing campuran ditambah larutan asamnya sampai tercapai pH 3,5; 5,6 atau 7,4.

Penentuan panjang gelombang maksimum (λ maks) dan kurva baku piroksikam dalam larutan dapar fosfat pH 3,5; 5,6; dan 7,4

λ maks dan kurva baku ditentukan dengan cara: piroksikam (10,0 mg) dalam labu takar 100,0 ml, ditambah beberapa tetes metanol dan dilarutkan dalam larutan dapar pH 3,5 dengan sonifikasi. Larutan diencerkan dengan larutan dapar pH 3,5 sampai garis tanda dan disonifikasi lagi selama 10 menit. Larutan yang dihasilkan adalah larutan baku induk 100,0 bpj. Larutan baku kerja dengan kadar 2; 4; 10; 12 dan 16 bpj dibuat dari baku induk yang diencerkan dengan dapar fosfat. λ maks ditentukan dengan mengamati besar serapan larutan baku kerja 10 dan 16 bpj pada spektrofotometer.

Penentuan λ maks dan kurva baku piroksikam dalam larutan dapar fosfat pH 5,6; dan 7,4 dilakukan dengan prosedur yang sama seperti di atas.

Penentuan kelarutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 3,5; 5,6 dan 7,4

Kelarutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 3,5 ditentukan dengan cara: 50,0 mg senyawa dimasukkan dalam botol volume 20,0 mL yang berisi 10,0 ml larutan dapar fosfat pH 3,5. Larutan disonifikasi selama 30 menit kemudian diletakkan dalam *shaking waterbath* dengan suhu dijaga konstan pada 32° ± 0,5°C. *Shaking waterbath* dijalankan selama 24 jam dengan kecepatan 200 gerakan/menit. Supernatan disaring dengan kertas saring (diameter pori 0,45 µm) dan ditentukan kadar senyawa terlarut dengan spektrofotometer UV.

Penentuan kelarutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 5,6 dan 7,4 dilakukan seperti prosedur di atas.

Penentuan koefisien partisi piroksikam dalam oktanol-air pH 3,5; 5,6 dan 7,4

Fase air yang digunakan untuk melarutkan piroksikam adalah dapar fosfat dengan pH 3,5. Sebelum dilakukan penentuan koefisien partisi, pelarut yang digunakan saling dijenuhkan dengan cara: larutan dapar fosfat ditambah oktanol dalam volume sama ke-

mudian campuran disonifikasi selama 30 menit dan dibiarkan semalam. Selanjutnya, campuran disentrifugasi selama 10 menit untuk memisahkan kedua cairan. Setelah terjadi pemisahan yang jelas, kedua cairan dipisahkan untuk digunakan sebagai media koefisien partisi.

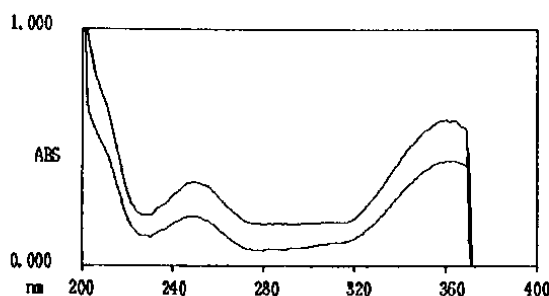
Percobaan koefisien partisi dilakukan dengan mencampurkan larutan piroksikam 10,0 bpj dengan fase air (5,0 ml), ditambah dengan 5,0 ml oktanol yang jenuh dengan Campuran diletakkan dalam *shaking water-bath* dengan suhu dijaga konstan $32^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C dengan kecepatan pergerakan 150 gerakan/ menit selama 8 jam. Selanjutnya Campuran disentrifugasi, fase air diambil dan kadar piroksikam yang terlarut ditetapkan dengan spektrofometer UV. Kadar piroksikam dalam fase oktanol diperoleh dari selisih kadar awal dan kadar akhir dalam fase air. Kadar piroksikam dalam fase air dan oktanol yang didapat digunakan untuk menentukan koefisien partisi sejati (IPC) dan koefisien partisi nyata (APC).

Penentuan koefisien partisi piroksikam dalam oktanol – air pH; 5,6 dan 7,4 dilakukan seperti prosedur di atas dengan waktu penggojokan masing-masing selama 6 dan 4 jam.

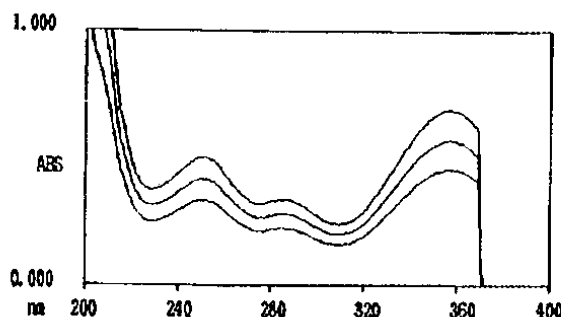
Hasil penelitian dan pembahasan

Titik lebur (TL) piroksikam terukur adalah 198° - 202° C. Sebagai bandingan, TL piroksikam bentuk kristal jarum adalah 198° C, sedangkan bentuk kristal kubus 202° C (11). TL zat dapat digunakan sebagai petunjuk ketidaklarutan zat yang disebabkan oleh terlalu kompaknya struktur kristal. Jika TL zat $> 200^{\circ}$ C, maka besar gaya kohesi antar molekul (W_{22}) sangat mungkin sebagai penyebab ketidaklarutan zat tersebut (12).

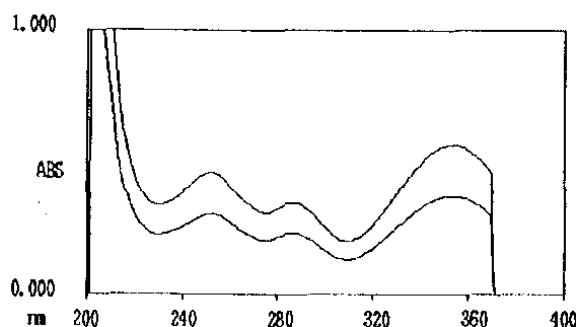
Gambar 1 menunjukkan bahwa piroksikam dalam dapar fosfat pH 3,5 menghasilkan $\lambda_{maks} = 360$ nm. Larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 5,6 memberikan $\lambda_{maks} = 356$ nm (gambar 2), sedangkan pada gambar 3 larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 7.4 menunjukkan $\lambda_{maks} = 353$ nm.



Gambar 1. Spektrum larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 3,5 pada kadar 10 ; 12 bpj. $\lambda_{maks} = 360$ nm.



Gambar 2. Spektrum larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 5,6 pada kadar 8; 10; 12 bpj. $\lambda_{maks} = 356$ nm.



Gambar 3. Spektrum larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 7,4 pada kadar 10 dan 12 bpj. $\lambda_{maks} = 353 \text{ nm}$.

Hasil pengamatan spektrum piroksikam dalam berbagai larutan dapar dengan pH berbeda-beda menunjukkan bahwa perbedaan pH larutan mengakibatkan perbedaan λ_{maks} nya. Dalam hal ini makin tinggi pH larutan piroksikam menyebabkan λ_{maks} bergeser ke arah λ yang lebih pendek. Berdasarkan spektrum di atas, maka untuk selanjutnya pengukuran serapan dilakukan pada masing-masing λ_{maks} tersebut.

Berdasarkan serapan beberapa kadar larutan piroksikam dalam dapar fosfat pH 3,5, 5,6 dan 7,4 dibuat kurva baku dengan memplot kadar terhadap serapan, kemudian dibuat persamaan garis regresinya. Linearitas dari persamaan tersebut dianalisis dengan statistik regresi ($\alpha = 0,05$, $db = 3$). Persamaan garis regresi kurva baku piroksikam tertera pada Tabel I.

Tabel I. Persamaan garis regresi kurva baku piroksikam

PH	Persamaan regresi	r hitung	r tabel
3,5	$Y = 0,0242 x - 0,0568$	0,9988	0,878
5,6	$Y = 0,0529 x + 0,0034$	0,9999	0,878
7,4	$Y = 0,0471 X - 0,0034$	0,9999	0,878

Hasil persamaan garis regresi (Tabel I) menunjukkan adanya korelasi antara kadar dan serapan, karena $r \text{ hitung} > r \text{ tabel}$. Selanjutnya penetapan kadar piroksikam dihitung dengan persamaan regresi yang diperoleh.

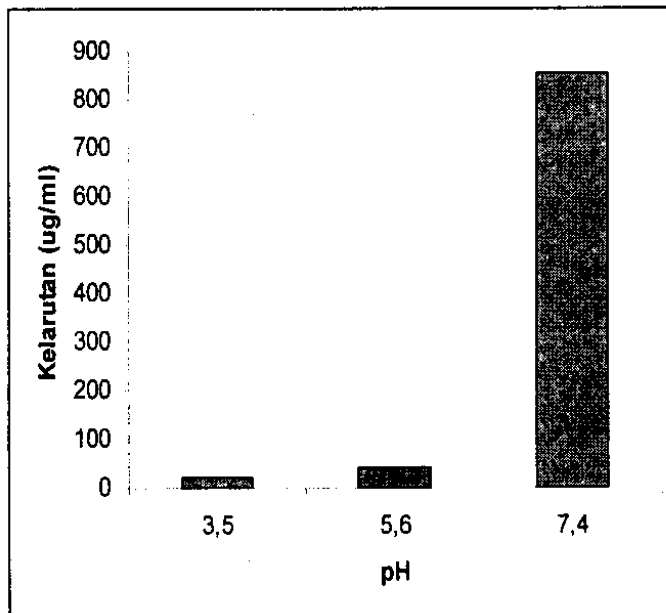
Hasil penentuan nilai kelarutan piroksikam dalam larutan dapar fosfat pH 3,5, 5,6 dan 7,4 dengan metode spektrofotometri tertera pada tabel II dan gambar 4. Pada tabel II terlihat kelarutan piroksikam paling besar pada pH 7,4. Hal ini karena pada pH tersebut jumlah piroksikam yang terionisasi paling besar. Piroksikam memiliki pK_a 5,5, sehingga berdasarkan persamaan Handerson-Haselbach, pada pH 7,4 jumlah piroksikam yang terionisasi adalah 98,76 % atau mendekati 100 %, sedangkan pada pH 5,6 adalah

46,90 % atau mendekati 50%, dan pada pH 3,5 adalah 0,99% atau dianggap 0%. Pada bentuk molekul yang terionisasi, bagian molekul yang bermuatan negatif berinteraksi dengan bagian partial positif atom hidrogen dari air; dengan demikian semakin meningkat pH, jumlah piroksikam yang terionisasi semakin banyak, dan semakin banyak pula yang berinteraksi dengan atom hidrogen dari air, sehingga kelarutan semakin besar.

Farmakope Indonesia (13) membuat kategori kelarutan berdasarkan kemudahan kelarutan zat dalam pelarutnya. Bila 1 bagian zat dapat larut dalam 100 - 1000 bagian pelarutnya, maka dikategorikan zat yang sukar larut. Kelarutan terbesar piroksikam adalah pada pH 7,4 yaitu 856,057 bpj, sehingga dikategorikan sukar larut.

Tabel II. Nilai kelarutan piroksikam dalam pelarut dapar fosfat pH 3,5, 5,6 dan 7,4

pH	Kelarutan piroksikam (bp.)	Rerata (bp.)
3,5	23,02 21,61 23,37 23,90 22,14 23,19	22,87 ± 0,84
5,6	35,10 35,30 38,48 39,23 44,99 45,39	39,75 ± 6,53
7,4	928,32 890,06 856,06 843,30 809,23 809,23	856,06 ± 46,72



Gambar 4. Diagram hubungan kelarutan piroksikam terhadap pH

Berdasarkan hasil penentuan koefisien partisi piroksikam oktanol – dapar fosfat pH 3,5, 5,6 dan 7,4 dengan metode spektrofotometri (tabel III) terlihat bahwa koefisien partisi nyata (APC) piroksikam semakin meningkat dengan penurunan pH. Hal ini karena jumlah piroksikam yang tidak terionisasi pada pH 3,5 paling besar yaitu 99.01 % atau dapat dikatakan semua molekul piroksikam berada dalam bentuk tidak terionkan. Bentuk yang tidak terionkan mudah berinteraksi dengan oktanol, karena sifatnya yang nonpolar. Koefisien partisi sejati (IPC) pada masing-masing pH tidak berbeda secara bermakna.

Hal ini karena IPC adalah koefisien partisi dari molekul yang tidak terdisosiasi yang tidak dipengaruhi oleh pH lingkungan.

Obat sukar berpenetrasi ke dalam kulit karena adanya sifat penghalang yang dimiliki oleh stratum korneum. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi potensi obat agar dapat dikembangkan menjadi sediaan transdermal, yaitu: dosis tidak lebih dari 20 mg sehari; berat molekul kurang dari 500 Dalton; mempunyai nilai Log P antara 1 – 3; titik lebur kurang dari 200 °C ; ikatan hidrogen pada molekul obat ≤ 2; tidak mengiritasi dan menstimulasi terjadinya reaksi imunitas (6).

Tabel III. Koefisien partisi piroksikam dalam oktanol – dapar fosfat pH 3,5, 5,6 Dan 7,4

PH	Log APC	Rerata	Log IPC	Rerata
3,5	1,75	1,79 ± 0,03	1,75	1,79 ± 0,03
	1,76		1,76	
	1,82		1,82	
	1,80		1,81	
	1,82		1,83	
5,6	1,78	1,33 ± 0,12	1,79	1,69 ± 0,15
	1,45		1,88	
	1,21		1,66	
	1,26		1,60	
	1,21		1,51	
7,4	1,47	0,06 ± 0,03	1,83	1,97 ± 0,03
	0,05		1,95	
	0,07		1,97	
	0,05		1,95	
	0,03		1,94	
	0,08		1,99	
	0,11		2,01	

Piroksikam berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan transdermal, karena dosis 20 mg sehari dan mempunyai berat molekul 331,53. Namun demikian dari hasil yang didapat pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa nilai Log APC piroksikam khususnya pada pH 7,4 kurang ideal untuk sediaan transdermal, sukar larut pada pH 3,5, 5,6, dan 7,4 dan mempunyai titik lebur yang relatif tinggi yaitu 198 – 202 °C. Titik lebur yang relatif tinggi menunjukkan terlalu kompaknya struktur kristal piroksikam, yang disebabkan besarnya gaya kohesi antar molekul dan hal ini sangat mungkin sebagai penyebab ketidaklarutan piroksikam. Kelarutan zat dapat meningkat bila energi interaksi antar

molekul kristal dapat diatasi. Kelarutan bahan aktif akan mempengaruhi absorpsinya ke dalam membran biologis, sehingga kelarutan piroksikam perlu ditingkatkan.

Simpulan dan Saran

Dari hasil penelitian yang didapat, disimpulkan: Piroksikam mempunyai kelarutan yang rendah pada pH 3,5; 5,6; dan 7,4. Koefisien partisi piroksikam dalam oktanol-dapar fosfat pH 7,4 kurang ideal untuk sediaan transdermal. Berdasarkan simpulan tersebut maka disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut yang bertujuan untuk meningkatkan kelarutan piroksikam, serta

perlu dilakukan penelitian tentang absorpsi percutan piroksikam pada pH 3,5, 5,6 dan 7,4.

Daftar Pustaka

1. Cordero JA, Alarcon L, Escribano E, Obach R and Domenech J. Comparative Study of the Transdermal Penetration of a Series of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *J Pharm Sci* 1997; 86(4): 503-8.
2. EP 0 676 962 B9. Enhanced Pharmaceutical Composition For Skin Penetration For Piroxicam, in Corrected European Patent Specification, 1995.
3. Chien YW. Advance in Transdermal Systematic Medication, dalam Chein, YW (Ed), *Transdermal Controlled Systemic Medications*. New York: Marcel Dekker Inc, 1987:1-14.
4. Shin SC, Shin EY and Cho CW. Enhancing Effects of Fatty Acid on Piroxicam Permeation Through Rat Skins. *Drug Dev Ind Pharm* 2000, 26(5): 563-6.
5. Barry BW. *Dermatological Formulation Percutaneous Absorption*, New York: Marcell Dekker Inc, 1988.
6. Finnin BC and Morgan TM. Transdermal penetration enhancers: applications, limitations and potential, *J Pharm Sci* 1999; 88 (10): 955-8.
7. Asbill CS. and Michniack BB. Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *PSTT* 2000; 3, (1): 36-41.
8. Potts RO and Guy RH. Predicting Skin Permeability. *Pharm Res* 1992; 9 (5): 663 – 9.
9. Martin A, Swarbick J, and Cammarata A. *Physical Pharmacy*. 4thed, New York: Lea & Febiger, 1993.
10. Shargel L dan Yu ABC. 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 4th Ed, Norwalk: Appleton-Century-Crofts, 1999: 99-127, 129-55.
11. Lund W. *The Pharmaceutical Codex*, 12nd Ed, London: The Pharmaceutical Press, 1994: 1010 -1,
12. Yalkowsky SH. *Techniques of Solubilization of Drugs*. New York: Marcel Dekker Inc, 1981: 1-14, 91-134.
13. Departemen Kesehatan RI. *Farmakope Indonesia*, Ed. IV. Jakarta, 1995.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian Universitas Surabaya yang membiayai penelitian ini, dan Andrew, Inge, serta Haryani atas bantuannya pada pelaksanaan penelitian ini.