Vol. 6 No. 1 Maret 2006 ISSN 1411 - 8734

ARTOCARPUS

Media Pharmaceutica Indonesiana

ARTOCARPUS	Vol. 6	No. 1	Halaman 1 - 57	Surabaya Maret 2006	ISSN 1411-8734

ISSN 1411 – 8734

ARTOCARPUS

Media Pharmaceutica Indonesiana

Volume 6 Nomor 1 Maret 2006

EDITORIAL ii

SALINAN KEPUTUSAN DIREKTUR JENDERAL PENDIDIKAN TINGGI DEPARTEMEN PENDIDIKAN NASIONAL REPUBLIK INDONESIA iii

UJI PENGARUH PVP K 30 TERHADAP PERMEABILITAS INTRINSIK DAN TERMODINAMIKA DIFUSI PIROKSIKAM SECARA *IN VITRO* 1 – 9
Ni Luh Dewi Aryani, Suwaldi Martodihardjo

SENYAWA MOLEKULAR AmBn MELEBUR KONGRUEN YANG TERBENTUK DARI CAMPURAN TRIMETOPRIM DAN SULFAMETOKSAZOL 10 – 17
Sundani Nurono Soewandhi, Harry Martha Wijaya, Rachmat Mauludin

METODE KONTAK DINGIN UNTUK MENDETEKSI INTERAKSI FISIKA SISTEM 2 KOMPONEN : PSEUDOEFEDRIN HIDROKLORIDA – PARASETAMOL DAN ANTALGIN – FENILBUTASON (I) 18 – 29
Ilma Nugrahani, Sukmadjaja Asyarie, Sundani Nurono Soewandhi

CLINICAL MONITORING VETERINARY DRUG THERAPEUTICS OF DIMINAZENE IN GOATS 30 – 37
Mochamad Lazuardi

AKTIVITAS ANTIRADIKAL BEBAS EKSTRAK KLOROFORM BUAH MENGKUDU (*Morinda citrifolia*, L.) DAN FRAKSI-FRAKSINYA 38 – 42
Abdul Rohman, Sugeng Riyanto

SEDIAAN GEL KITOSAN SEBAGAI *WOUND HEALING* DAN PENGUJIANNYA PADA KELINCI (*Oryctologus cuniculus*) JANTAN 43 – 48
Idah Rosidah, Imam Paryanto

ISOLASI DAN KARAKTERISASI SENYAWA ANTIBAKTERI EKSTRAK KLOROFORM BUNGA LEGETAN (*Spilanthes paniculata* Wall.) 49 – 55
Dewi Kurnianingsih AK, Hartati Soetjipto, KH Timotius

INDEKS PENULIS ARTOCARPUS VOLUME 5, 2005 56

INDEKS SUBYEK ARTOCARPUS VOLUME 5, 2005 56

ARTIKEL HASIL PENELITIAN

UJI PENGARUH PVP K 30 TERHADAP PERMEABILITAS INTRINSIK DAN TERMODINAMIKA DIFUSI PIROKSIKAM SECARA *IN VITRO*

Ni Luh Dewi Aryani*, Suwaldi Martodihardjo**

*Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
** Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Abstrak

Pada penelitian ini dilakukan uji pengaruh PVP K30 terhadap permeabilitas intrinsik dan termodinamika difusi piroksikam dalam dapar fosfat pH 3,5 secara *in vitro* menggunakan alat uji sel difusi model *side by side* yang dilengkapi dengan membran kulit kelinci. Hasil penelitian, meliputi tetapan permeabilitas, koefisien difusi, fluks, dan waktu laten difusi piroksikam dengan penambahan PVP K30 sebanyak 25% berat piroksikam masing-masing adalah $2{,}02 \times 10^{-5}$ cm/menit, 3.43×10^{-9} cm^2/menit, $8{,}43 \times 10^{-4}$ $\mu g/cm^2$/detik dan 94,93 menit. Proses difusi piroksikam dengan penambahan PVP K30 sebanyak 25% dari berat piroksikam merupakan suatu proses yang berlangsung tidak spontan dan merupakan suatu proses endotermik. Nilai ΔF, ΔH, dan ΔS proses difusi piroksikam pada suhu 32°C masing-masing adalah 6,55 kkal/mol; 3,85 kkal/mol, dan 8,85 kal/mol/der.

Kata kunci: piroksikam, PVP K30, permeabilitas, termodinamika difusi

Abstract

This research studied the influences of PVP K30 on skin intrinsic permeability and thermodynamic of diffusion of piroxicam in phosphate buffer pH 3.5 *in vitro* by diffusion cell model side by side with rabbit skin as a membrane. The results showed that the permeability constant, diffusion coefficient, flux and lag time of diffusion of piroxicam, with addition of PVP K 30 in consentration of 25% of piroxicam weight, were $2{,}02 \times 10^{-5}$ cm/minute, 3.43×10^{-9} cm^2/minute, $8{,}43 \times 10^{-4}$ $\mu g/cm^2$/second dan 94,93 minute, respectively. The diffusion of piroxicam with addition of PVP K 30 was not spontaneously and endothermic process. The values of ΔF, ΔH, dan ΔS of the diffusion of piroxicam at temperature 32°C were 6.55 kcal/mol, 3.85 kcal/mol, dan 8.85 cal/mol/der, respectively

Key words: piroxicam, PVP K 30, permeability, thermodynamic of diffusion

Pendahuluan

Potensi kulit sebagai tempat pemberian sediaan dermatologi untuk menghasilkan efek terapi telah diketahui beberapa tahun lalu. Permeasi bahan kimia, toksin dan obat melalui kulit sangat lambat dibanding membran biologi yang lain dalam tubuh (1).

Efektivitas terapi obat yang digunakan secara topikal tergantung dari kemampuannya untuk berpenetrasi ke dalam kulit dan terakumulasi dalam lapisan kulit yang lebih dalam (2). Stratum korneum memberikan tahanan terbesar sehingga penetrasi obat melalui stratum korneum merupakan tahapan yang menentukan kecepatan absorpsi perkutan (3). Sifat stratum korneum yang merupakan lapisan penghalang kulit tersebut menyebabkan sebagian besar obat sulit untuk melewati kulit dengan kecepatan yang cukup untuk mencapai level terapetiknya walaupun merupakan obat yang poten (4, 5, 6).

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi potensi obat agar dapat dikembangkan menjadi sediaan transdermal, yaitu : 1) dosis tidak lebih dari 20 mg sehari; 2) berat molekul kurang dari 500 Dalton; 3) mempunyai nilai Log P antara 1 – 3; 4) titik lebur kurang dari 200°C; 5) ikatan hidrogen pada molekul obat ≤ 2; 6) tidak mengiritasi dan menstimulasi terjadinya reaksi imunitas (4).

Kemampuan transpor senyawa dengan polaritas tertentu menembus kulit sering dijelaskan dengan sifat permeabilitasnya (7). Permeasi senyawa terlarut melalui suatu membran memerlukan suatu energi pengaktifan bagi molekul-molekul kecil untuk berpin-

dah melewati matriks bahan pembatas (8). Energi permeasi senyawa tersebut dapat ditentukan melalui penelitian termodinamika difusi.

Piroksikam adalah suatu antiinflamasi nonsteroid (AINS) dan secara luas digunakan sebagai analgesik dan antiinflamasi pada rematik arthritis, osteoarthritis. Piroksikam menyebabkan efek samping di saluran cerna, dan ulkus peptik bila diberikan per oral. Sediaan piroksikam transdermal dibuat untuk menghindari efek samping di saluran cerna. Piroksikam berpotensi untuk dikembangkan menjadi sediaan transdermal karena merupakan senyawa yang poten dengan dosis 20 mg/hari dan mempunyai berat molekul 353 (9,10).

Piroksikam mempunyai kapasitas permeabilitas intrinsik yang rendah, sehingga disarankan untuk meningkatkannya dengan menggunakan *enhancer* (11,12). Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui peningkatan penetrasi perkutan piroksikam antara lain dengan menggunakan iontoforesis, siklodekstrin dan asam folat dalam sediaan gel secara *in vitro*. Penggunaan iontoforesis, hidroksipropil-β-siklodekstrin (H-β-CD) dan asam folat sebagai *enhancer* dalam gel dapat meningkatkan permeabilitas kulit terhadap piroksikam (2,13).

Polivinilpirolidon (PVP) adalah polimer sintetik terdiri dari gugusan 1-vinil-2-pirolidon yang linier. Derajat polimerisasi menghasilkan PVP dengan berbagai macam berat molekul. Hal ini menentukan viskositasnya dalam larutan berair, relatif terhadap air, yang ditunjukkan sebagai *K-value* (14). Nama lain PVP adalah kolidon, povidon, dan polividon. Pada sistem transdermal, povidon, khususnya kolidon 30, dapat digunakan untuk meningkatkan, mengontrol absorpsi transdermal atau menstabilkan bahan aktif. Kolidon sebagai bahan tambahan telah digunakan dalam sediaan transdermal yang menggunakan bahan aktif bromheksin, diklofenak, efedrin, hidrokortison, isosorbidinitrat, nitrogliserin, prometasin HCl, dan asam salisilat (15).

Berdasarkan permasalahan di atas, dilakukan penelitian uji pengaruh PVP K30 terhadap permeabilitas dan termodinamika difusi piroksikam dalam larutan dapar fosfat pH 3,5.

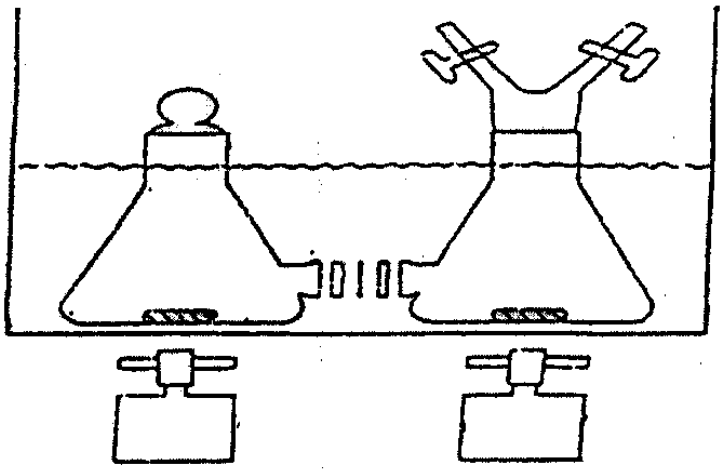
Metode penelitian

Bahan

Bahan-bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah piroksikam, kualitas farmasi (PT Coronet Crown, Surabaya), PVP K30, kualitas farmasi (PT Jansen, Surabaya), H_3PO_4, NaH_2PO_4, NaCl, metanol (masing-masing berderajat analisis, E Merck), dan kulit kelinci.

Alat

Alat-alat yang digunakan meliputi: spektrofotometer Hitachi U-2001, satu set sel difusi model Golberg dan Higuchi (*side by side*), pH meter Schoot gerate CG 840, *ultrasonic Bath* Branson 8510, dan alat-alat gelas.



Gambar 1. Skema sel difusi model Golberg dan Higuchi (*side by side*)

Metode Kerja

Pembuatan larutan dapar fosfat pH 3,5

Larutan dapar fosfat pH 3,5 dibuat dengan cara sebagai berikut : H_3PO_4 (0,187g)

dimasukkan ke dalam labu takar, ditambah $NaH_2PO_4.1H_2O$ (5,759 g). NaCl ditambahkan untuk membuat kekuatan ionik (μ) = 0,15. Selanjutnya, campuran dilarutkan dengan air suling sampai 1 liter. Larutan yang diperoleh diukur dengan pH meter. Bila pH yang diperoleh < 3,5 campuran ditambah larutan basanya, dan apabila pH > 3,5 campuran ditambah larutan asamnya

Uji permeabilitas kulit piroksikam dengan penambahan PVP K-30 secara *in vitro*

a. Penyiapan kulit kelinci

Kulit kelinci yang didapat dari tempat pemotongan hewan dikeringkan di bawah sinar matahari. Kulit kelinci kering, sebelum digunakan direndam terlebih dahulu dalam larutan dapar isotonis pH 7,4.

b. Uji permeabilitas kulit secara *in vitro*

Uji permeabilitas kulit *in vitro* piroksikam ditentukan dengan alat uji difusi model *side by side* yang telah dilengkapi dengan kulit kelinci berdiameter 2,5 cm. Piroksikam 20,0 µg/mL dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam (125,0 mL) dimasukkan ke dalam kompartemen donor sel difusi, selanjutnya pada kompartemen reseptor dimasukkan larutan dapar fosfat pH 3,5 (125,0 mL). Setelah itu sel difusi dimasukkan ke dalam *waterbath* dengan suhu dijaga pada $(32 \pm 1)^0$ C. Motor pengaduk dijalankan dengan posisi angka 3 pada motor penggerak dan pengambilan sampel (5,0 mL) dilakukan pada bagian reseptor pada menit ke 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 dan 480. Dapar fosfat (5,0 ml) ditambahkan untuk menggantikan sampel yang telah diambil. Konsentrasi piroksikam dalam sampel ditentukan dengan spektrofotometer UV pada λ_{maks}. Parameter permeabilitas yang meliputi fluks, tetapan permeabilitas (K_P), koefisien difusi (D), dan waktu laten ditetapkan dari data yang diperoleh dengan persamaan sebagai berikut:

$$M/S = K_p\, Cd\, t \qquad [1]$$

$$K_P = \frac{D\,P}{h} \text{ (cm/menit)} \qquad [2]$$

Uji termodinamika difusi piroksikam dengan penambahan PVP K-30

Uji termodinamika difusi piroksikam - PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam pada pH 3,5 ditentukan dengan cara yang sama dengan prosedur pada butir b. Uji termodinamika permeabilitas kulit ini dilakukan pada suhu $(32 \pm 1)^0$, $(42 \pm 1)^0$, dan $(52 \pm 1)^0$ C. Konsentrasi piroksikam dalam sampel ditentukan dengan spektrofotometer UV pada λ_{maks}. Parameter termodinamika difusi yang meliputi energi aktivasi (Ep), entalpi (ΔH), energi bebas Gibss (ΔF), dan entropi (ΔS) ditentukan dengan persamaan sebagai berikut :

$$\ln K_P = \ln P_o - E_p / RT \qquad [3]$$

$$\Delta H = E_p - R\,T \qquad [4]$$

$$K = e^{-\Delta F/RT} \qquad [5]$$

$$\Delta F = \Delta H - T\,\Delta S \qquad [6]$$

Hasil dan pembahasan

Proses difusi piroksikam menembus membran kulit kelinci dikaji dari hubungan antara jumlah piroksikam terpenetrasi per satuan luas membran (µg/ cm²) terhadap waktu (menit). Hasil penentuan jumlah piroksikam terpenetrasi per satuan luas membran (µg/ cm²) tiap waktu pengamatan (menit) disajikan pada tabel I. Hubungan tersebut menggambarkan profil difusi piroksikam dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam seperti yang dapat disajikan pada gambar 2. Profil tersebut dilakukan regresi dengan menggunakan 6 data terakhir dan menghasilkan persamaan garis yaitu Y = 0,0506 X – 4,8035 dengan koefisien korelasi (r) = 0,998. Nilai (r) persamaan garis regresi profil tersebut > nilai r tabel (α = 95%). Hal ini menunjukkan bahwa profil difusi piroksikam dengan penambahan PVP adalah linier. Bentuk linier tersebut menunjukkan bahwa proses transpor senyawa dari kompartemen donor ke kompartemen reseptor mengikuti kinetika orde nol. Kinetika orde nol ini membuat persamaan hukum Fick I dapat diterapkan untuk penentuan fluks, permeabilitas, koefisien difusi dan waktu laten. Parameter fluks, permeabilitas dan koefisien difusi diperoleh dari *slope* hubungan tersebut. Hasil perhitungan parameter-paramater tersebut disajikan pada tabel II. Parameter-parameter tersebut dibandingkan dengan parameter-parameter permeabilitas piroksikam dari penelitian sebelumnya. Pengaruh penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam sebagai peningkat penetrasi dapat dilihat dari nilai *enhancement rasio* (ER), seperti yang disajikan pada tabel II. Nilai ER ditentukan dari persamaan 7.

$$ER = \frac{\text{Nilai parameter difusi dengan PVP K-30}}{\text{Nilai paramater difusi tanpa PVP K-30}} \qquad [7]$$

Permeabilitas merupakan parameter difusi yang menunjukkan mudah tidaknya suatu membran dilalui oleh molekul solut yang berdifusi melaluinya. Selain ditentukan oleh sifat membran, parameter ini juga sangat bergantung kepada kecepatan pergerakan solut yang sampai di permukaan membran. Hal ini berarti parameter permeabilitas tidak dapat dilepaskan dari parameter fluks sebagai penentu kecepatan obat sampai ditempat difusi. Karena membran yang digunakan dan gradien konsentrasi pada penelitian ini dan sebelumnya dibuat relatif sama, maka fluks menjadi penentu permeabilitas membran.

Koefisien difusi merupakan besaran skalar dengan dimensi $L^2.T^{-1}$ yang menggambarkan luas area di mana proses difusi dapat berlangsung dalam setiap satuan waktu. Dengan kata lain koefisien difusi merupakan parameter kecepatan difusi yang terkait dengan luas membran. Sesuai dengan satuan waktu yang digunakan, koefisien difusi dalam percobaan ini menggunakan satuan $cm^2.menit^{-1}$. Data koefisien difusi pada penelitian ini ditentukan dari data permeabilitas yang diperoleh. Dalam hal ini persamaan [2] digunakan sebagai acuan untuk menentukan D. Penggunaan persamaan tersebut dengan mengasumsikan P, koefisien partisi obat terhadap membran kulit dan pembawa sama dengan koefisien partisi piroksikam dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam dalam oktanol-dapar fosfat pH 3,5, yaitu sebesar 61,66 (16).

Seperti halnya fluks dan permeabilitas, maka koefisien difusi piroksikam lebih besar dengan penambahan PVP daripada tanpa penambahan PVP. Berdasarkan pada persamaan [2] terlihat bahwa koefisien difusi ditentukan oleh permeabilitas dan koefisien partisi serta tebal membran. Tebal membran pada

Tabel I. Jumlah kumulatif piroksikam dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam terpenetrasi dalam 0,05 M larutan dapar fosfat pH 3,5 dengan μ = 0,15 pada suhu 32°, 42°, dan 52° C

Waktu (menit)	Jumlah kumulatif piroksikam terpenetrasi (μg/cm²) pada berbagai suhu		
	32° C	42° C	52° C
0	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
60	2,99 ± 0,86	5,98 ± 1,96	14,65 ± 3,26
120	2,99 ± 0,86	13,76 ± 3,67	23,32 ± 3,91
180	3,99 ± 1,80	17,34 ± 7,07	27,51 ± 3,45
240	7,48 ± 0,86	20,33 ± 7,78	31,70 ± 5,54
300	9,97 ± 0,50	21,83 ± 8,37	39,47 ± 9,21
360	13,95 ± 1,32	24,82 ± 8,67	45,45 ± 9,85
420	17,44 ± 2,64	27,81 ± 10,32	48,44 ± 11,95
480	18,44 ± 1,99	28,41 ± 10,48	49,94 ± 2,19

Hasil merupakan purata dari 3 kali replikasi dengan simpangan bakunya.

Tabel II. Nilai tetapan permeabilitas, koefisien difusi dan fluks piroksikam tanpa dan dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam dalam 0,05 M larutan dapar fosfat dengan μ = 0,15 pada suhu 32° C

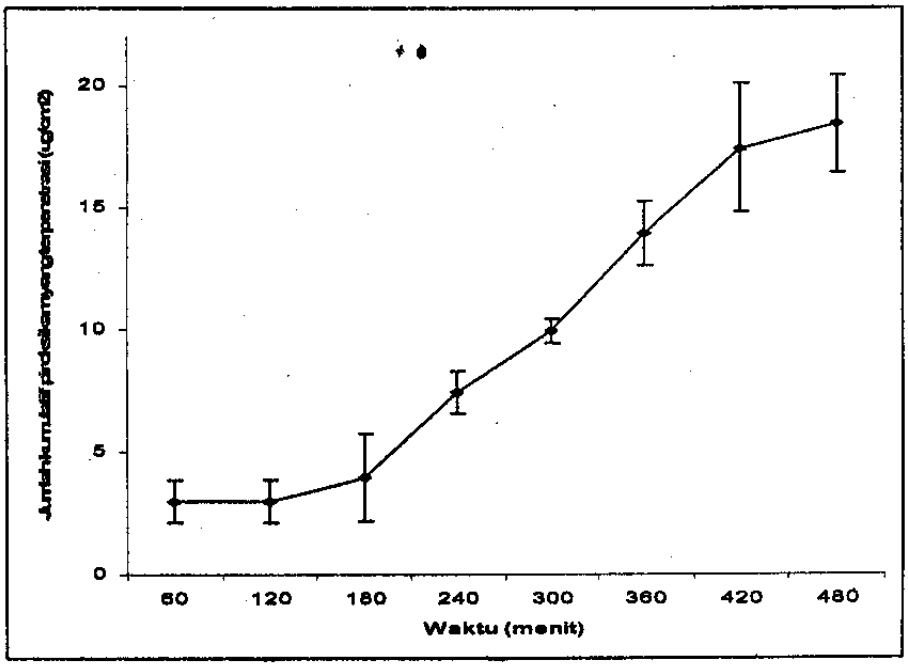
Parameter	Nilai parameter		ER
	Tanpa PVP[a]	Dengan PVP	
Tetapan permeabilitas (cm/menit)	$6,68 \times 10^{-6}$	$2,02 \times 10^{-5}$	3,02
Koefisien difusi (cm^2/menit)	$1,08 \times 10^{-9}$	$3,43 \times 10^{-9}$	3,18
Fluks (μg/cm^2/detik)	$2,78 \times 10^{-4}$	$8,43 \times 10^{-4}$	3,03
Waktu laten (menit)	33,77	94,93	2,81

[a])Aryani dan Martodihardjo, 2005

penelitian ini dan sebelumnya dibuat sama sehingga merupakan nilai yang konstan. Dengan demikian perbandingan antara permeabilitas dan koefisien partisi menjadi penentu nilai difusi. Nilai koefisien partisi oktanol-dapar fosfat pH 3,5 piroksikam dengan penambahan PVP, yaitu log P = 1,77 (17), tidak berbeda bermakna dengan tanpa PVP, yaitu log P = 1,79 (16), sehingga faktor yang diduga mempengaruhi koefisien difusi ini adalah permeabilitas membran. Permeabilitas membran piroksikam tanpa dan dengan penambahan PVP berbeda cukup signifikan, yaitu 2,02 x 10^{-5} cm /menit untuk yang dengan penambahan PVP dan 6,68 x 10^{-6} cm/menit tanpa penambahan PVP K-30.

Waktu laten adalah waktu yang diperlukan pada proses difusi sampai terjadi kondisi tunak. Parameter ini ditentukan oleh kecepatan proses penjenuhan membran. Semakin cepat proses penjenuhan membran dengan piroksikam maka semakin kecil nilai waktu laten dan sebaliknya. Nilai waktu laten piroksikam tanpa penambahan PVP K-30 lebih kecil daripada nilai waktu laten piroksikam dengan penambahan PVP K-30. Hal ini kemungkinan disebabkan kompleks PVP-piroksikam mempunyai ukuran molekul yang lebih besar daripada molekul piroksikam saja, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama untuk menjenuhi membran.

Berdasarkan nilai ER yang disajikan pada tabel II terlihat bahwa penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam meningkatkan parameter difusi piroksikam. Dengan demikian penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam cukup efektif sebagai peningkat penetrasi piroksikam melalui membran kulit kelinci.



Gambar 2. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam terpenetrasi per satuan luas membran terhadap waktu dengan penambahan PVP K-30 pada suhu 32^0 C dalam 0,05 M larutan dapar fosfat pH 3,5 dengan μ = 0,15, garis *bar* menunjukkan *standard error of the mean* (SEM) dari 3 kali replikasi

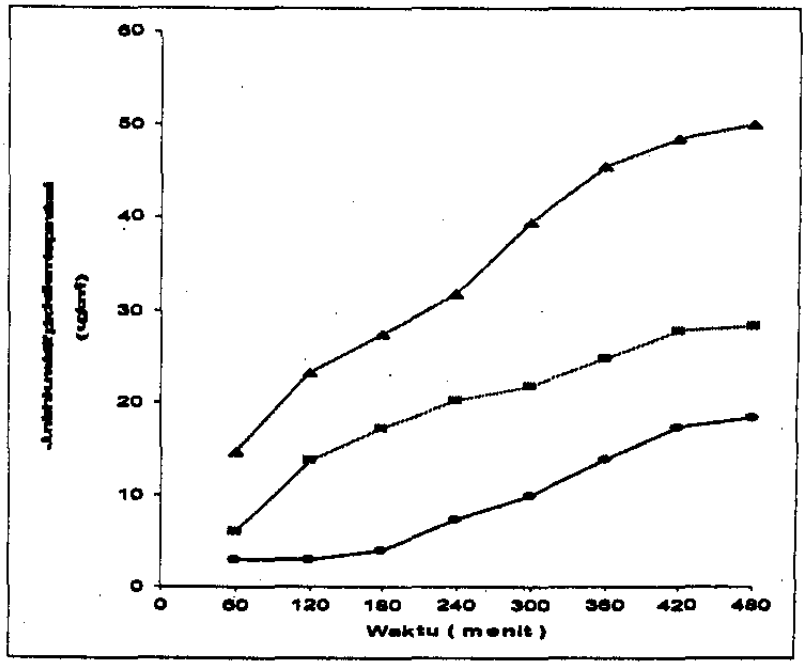
Parameter termodinamik yang diuji dalam penelitian ini meliputi energi aktivasi permeasi, perubahan entalpi, perubahan energi bebas, dan perubahan entropi sistem. Paramater-paramater tersebut ditetapkan dengan menentukan tetapan permeabilitas pada berbagai suhu terlebih dahulu. Energi aktivasi difusi tidak dapat ditentukan pada penelitian ini karena profil difusi piroksikam dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam pada suhu 42^0 dan 52^0 C tidak menampakkan adanya waktu laten. Hal ini kemungkinan disebabkan 2 hal: pertama, waktu laten pada suhu 42^0 dan 52^0 C sangat kecil sehingga tidak terukur dengan metode analisis pada penelitian ini dan kedua, pemanasan kulit pada suhu 42^0 dan 52^0 C menyebabkan peningkatan fluiditas stratum korneum oleh karena "pencairan" lipid stratum korneum, sehingga viskositas stratum

korneum menjadi berkurang dan difusitasnya meningkat. Hal ini menyebabkan kulit menjadi lebih permeabel dan menyebabkan obat segera berdifusi ke lapisan epidermis dan dermis kemudian ke kompartemen reseptor, sehingga obat tidak membutuhkan waktu untuk menjenuhi stratum korneum.

Tetapan permeabilitas piroksikam dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam pada berbagai suhu percobaan ditentukan dengan membuat kurva yang menggambarkan hubungan antara jumlah kumulatif yang terpenetrasi per satuan luas membran (μg/cm^2) dan waktu, seperti yang disajikan pada gambar 3 berdasarkan pada data yang disajikan pada tabel II. Kurva yang disajikan pada gambar 3 dilakukan regresi dengan mengambil 6 data terakhir dan menghasilkan persamaan garis seperti yang disajikan pada tabel III. Persamaan garis regresi tersebut adalah linier. Hal ini karena persamaan garis regresi tersebut mempunyai nilai r hitung > r tabel (0,878) dengan α = 95%. Tetapan permeabilitas piroksikam dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam pada berbagai suhu percobaan tersebut disajikan pada tabel IV.

Parameter energi aktivasi permeasi merupakan sejumlah energi yang diperlukan untuk mentranspor sejumlah molekul piroksikam menembus membran kulit kelinci. Parameter ini diperoleh dengan membuat kurva yang menggambarkan hubungan antara log tetapan permeabilitas dan invers suhu mutlak dalam Kelvin, seperti yang disajikan pada gambar 4. Besarnya energi aktivasi diperoleh berdasarkan pada persamaan 3 yaitu dengan mengalikan *slope* kurva tersebut dengan 2,303 dan R (1,987 kal/der/mol).

Energi aktivasi permeasi piroksikam dengan penambahan PVP adalah sebesar 4,46 kkal/mol. Data energi aktivasi permeasi tersebut berkait erat dengan kondisi permeabilitas piroksikam. Energi aktivasi piroksikam tanpa penambahan PVP adalah sebesar 5,34 kkal/mol (16). Permeabilitas piroksikam dengan penambahan PVP mempunyai energi aktivasi yang lebih kecil, bila dibandingkan tanpa penambahan PVP, ternyata mempunyai permeabilitas yang lebih besar. Sesuai dengan definisinya semakin kecil energi aktivasi permeasi maka semakin kecil pula energi yang diperlukan untuk inisiasi permeasi. Hal ini membuat proses permeasi berjalan lebih cepat dengan adanya PVP.



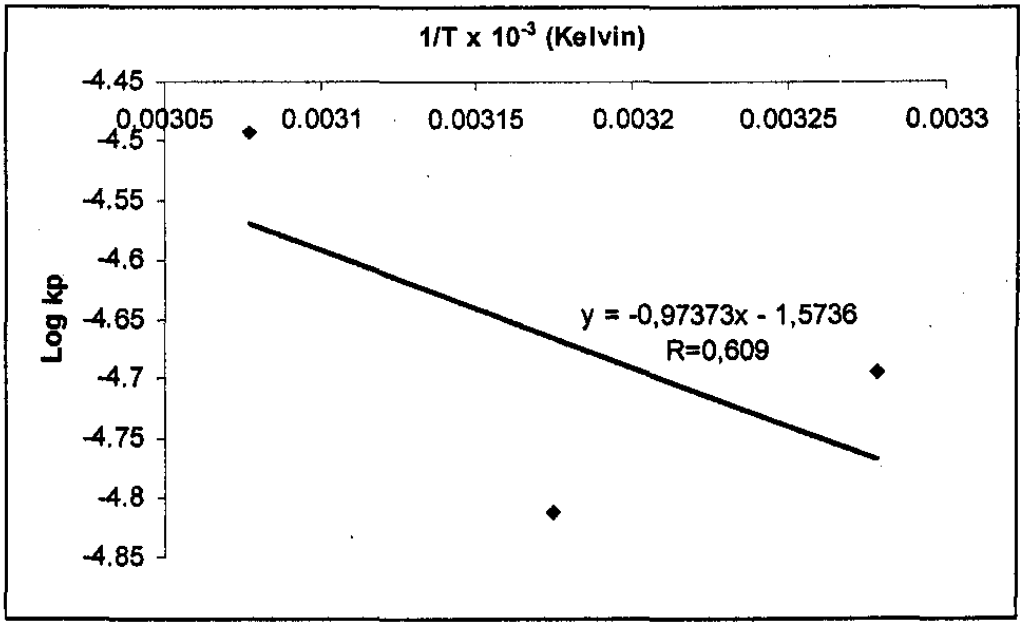
Gambar 3. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam terpenetrasi per satuan luas membran terhadap waktu dengan penambahan PVP pada suhu 32^0, 42^0, dan 52^0 C dalam 0,05 M larutan dapar fosfat pH 3,5 dengan μ = 0,15. Keterangan : (•) suhu 32^0 C, (■) suhu 42^0 C, dan (▲) suhu 52^0 C

Tabel III. Persamaan garis regresi hubungan antara jumlah kumulatif piroksikam terpenetrasi per satuan luas membran dan waktu pada suhu 32°, 42°, dan 52° C dalam 0,05 M larutan dapar fosfat pH 3,5 dengan μ = 0,15

Suhu (°C)	Persamaan garis regresi	r hitung
32	Y = 0,0506 X – 4,8035	0,998
42	Y = 0,0384 X + 10,737	0,990
52	Y = 0,0802X + 13,963	0,977

Tabel IV. Tetapan permeabilitas piroksikam tanpa dan dengan penambahan PVP K-30 dalam 0,05 M larutan dapar fosfat pH 3,5 dengan μ = 0,15 pada suhu 32°, 42°, dan 52° C

Suhu (°C)	Tetapan permeabilitas (cm/menit)
32	$2{,}02 \times 10^{-5}$
42	$1{,}54 \times 10^{-5}$
52	$3{,}21 \times 10^{-5}$



Gambar 4. Kurva hubungan logaritma tetapan permeabilitas piroksikam tanpa dan dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam dalam 0,05 M larutan dapar fosfat pH 3,5 μ = 0,015 pada suhu 32°, 42°, 52° C.

Perubahan entalpi permeasi piroksikam dengan penambahan PVP dikaji untuk menentukan apakah proses tersebut berlangsung secara endotermik ataukah eksotermik. Parameter ΔH diperoleh dengan memasukkan nilai ΔE ke dalam persamaan [4]. Perubahan entalpi piroksikam dengan penambahan PVP adalah sebesar 3,85 kkal/mol pada suhu 32° C. Nilai ΔH yang positip menunjukkan bahwa proses difusi tersebut merupakan proses yang endotermik. Sejumlah energi diperlukan untuk membuat piroksikam tertranspor dari kompartemen donor ke membran dan dari membran menuju kom-

partemen reseptor.

Energi bebas Gibbs (ΔF) dalam hal ini digunakan untuk menentukan apakah sistem difusi piroksikam dengan penambahan PVP merupakan suatu proses yang spontan atau sebaliknya. Parameter ΔF ditentukan dengan menggunakan persamaan [5]. Sistem permeasi piroksikam dengan penambahan PVP mempunyai nilai ΔF pada suhu 32^0 C sebesar 6,55 kkal/mol. Nilai yang positip ini menunjukkan bahwa sistem permeasi tersebut berjalan tidak spontan. Hal ini juga terlihat dari nilai ΔH yang positip, menunjukkan bahwa proses difusi tersebut merupakan proses endotermik, sehingga memerlukan sejumlah energi untuk membuat piroksikam tertranspor dari kompartemen donor ke membran dan dari membran menuju kompartemen reseptor. Dengan demikian proses tersebut memerlukan katalisator agar dapat berlangsung dengan lebih mudah atau spontan.

Berdasarkan data perubahan energi bebas dan perubahan entalpi, ditentukan parameter perubahan entropi sistem (ΔS). Entropi positip menunjukkan hilangnya keteraturan sistem. Hilangnya keteraturan sistem menyebabkan peningkatan ΔS positip. Perubahan entropi sistem permeasi piroksikam dengan penambahan PVP pada suhu 32^0 C adalah sebesar 8,85 kal/mol/der. Nilai ΔS yang relatif kecil kemungkinan utama disebabkan oleh hilangnya keteraturan molekul air dalam sistem. Permeasi piroksikam dengan penambahan PVP mempunyai ΔS yang lebih besar dibanding tanpa penambahan PVP, yaitu sebesar 8,16 kal /der/mol (16). Hal ini karena pada sistem permeasi dengan penambahan PVP, selain terjadi hilangnya keteraturan molekul air dan piroksikam, juga terjadi hilangnya keteraturan molekul PVP dalam sistem.

Berdasarkan data ΔF dan ΔH permeasi di atas dapat disimpulkan bahwa proses transpor senyawa tidak berlangsung secara spontan. Meskipun perubahan entropi senyawa positip, namun data energi bebas yang merupakan kriteria kespontanan yang lebih tepat (7), menunjukkan bahwa sistem mengalami proses transpor yang berlangsung secara tidak spontan.

Simpulan dan saran

Permeabilitas piroksikam meningkat dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam. Nilai parameter difusi piroksikam, dengan penambahan PVP K-30 sebanyak 25% dari berat piroksikam, yang meliputi tetapan permeabilitas, koefisien difusi dan fluks, masing-masing memiliki nilai *enhancement rasio* (ER) sebesar 3,02; 3,18; dan 3,03. Proses difusi piroksikam dengan penambahan PVP K–30 sebanyak 25% dari berat piroksikam merupakan suatu proses yang berlangsung tidak spontan dan merupakan proses endotermik. Berdasarkan hasil penelitian ini, disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang pengaruh PVP K-30 pada berbagai konsentrasi agar didapatkan konsentrasi PVP K-30 yang optimal sebagai peningkat penetrasi piroksikam pada sediaan transdermal.

Daftar pustaka

1. Panchagnula R. Transdermal Delivery of Drugs. Ind J Pharmacol 1997; 29: 140 – 56.
2. Sin SC, Shin EY, Cho CW. Enhancing Effects of Fatty Acid on Piroxicam Permeation through Rat Skins. Drug Dev Ind Pharm 2000; 26: 563-6.
3. Sinha VR, Kaur MP. Permeation Enhancer for Transdermal Drug Delivery, Drug Dev Ind Pharm 2000; 26: 1131 – 40.
4. Finin BC, Morgan TM. Transdermal Penetration Enhancer: Application, Limitation, and Potential. J Pharm Sci 1999; 88: 955-8.
5. Asbill CS, Michnick BB. Percutaneous Penetration Enhancer: Local versus Transdermal Activity, PSTT 2000; 3: 36 – 41.
6. Potts RO, Guy RH. Predicting Skin Permeability. Pharm Res 1992; 9: 663– 9.
7. Martin A, Swarbrick J, Cammarata A. Physical Pharmacy, 4th Ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 212–43, 251-68, 284–316, 324–50.
8. Anonim. Farmakope Indonesia. Ed IV, Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995: 683.
9. Mc. EGK. American Hospital Formulary Service Drug Information, Washington DC: American Society of Health – System Pharmacists Inc; 1997: 1547
10. Aryani NLD, Santosa H. Pengukuran Sifat Fisikokimia Piroksikam: Kelarutan dalam Dapar Fosfat pH 3,5, 5,6, 7,4 dan Log P Oktanol - Dapar Fosfat, Artocarpus 2004; 4: 82-8.
11. Cordero JA, Alcarcon L, Escribano, Obach R, Domenech J. A Comparative Study of the Transdermal Penetration of a Series of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. J Pharm Sci 1997; 86: 503 – 8.
12. Cordero JA, Camacho M, Obach R, Domenech J, Vila L. In Vitro Based In-

dex of Topical Antiinflammatory Activity to Compare A Series of NSAID, Euro J Pharm Biopharm 2001; 51: 135 -42.
13. Doliwa A, Santoyo S, Ygartua P. Transdermal Iontophoresis and Skin Retention of Piroxicam from Gels Containing Piroxicam: Hydroxypropyl - β - cyclodextrin Complexes. Drug Dev Ind Pharm 2001; 27: 751-8.
14. Wade A, Weller PJ. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Ed., New York: American Pharmaceutical Association, 1994: 141 – 2, 229 - 32, 392 - 9
15. Buhler V. Kollidon : Polyvinylpyrolidone for the Pharmaceutical Industry, Ludwigshafen: BASF, 1992: 15, 20 – 1, 88 – 90, 120 – 1.
16. Aryani NLD, Martodihardjo S. Uji Permeabilitas Intrinsik dan Termodinamika Difusi Piroksikam secara *In Vitro*. Makalah pada Konggres Ilmiah XIV Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Denpasar, 2005.
17. Aryani NLD, Martodihardjo S. Pengaruh pH dan PVP K 30 terhadap Kelarutan dan Koefisien Partisi Oktanol - Dapar Fosfat Piroksikam dalam Rangka Pengembangan Sediaan Transdermal. Makalah pada Simposium Nasional ke-2 Hasil Penelitian dan Pengembangan Bidang Kesehatan, Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan RI, 2005