

PENGARUH SUHU TERHADAP PERUBAHAN KOEFISIEN PARTISI TEOFILIN DALAM PELARUT n-OKTANOL-AIR

Ismalinah¹, Tedjo Yuwono², Iis Wahyuningsih¹

1. Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

2. Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Abstrak

Teofilin merupakan alkaloida yang terdapat dalam daun teh. Zat tersebut memiliki khasiat sebagai obat asma (vasodilator). Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh suhu terhadap perubahan koefisien partisi teofilin dalam pelarut oktanol-air. Fase air yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 7,4, sedangkan variasi suhu yang digunakan untuk mencapai kesetimbangan distribusi solut diantara kedua pelarut adalah 30 °C, 37 °C dan 40 °C. Penetapan kadar obat dalam fase air dilakukan secara spektrofotometri pada panjang gelombang 295 nm. Harga koefisien partisi teofilin dalam pelarut oktanol-air pada suhu 30 °C, 37 °C dan 40 °C diperoleh hasil berturut-turut 4,93 ; 5,34 dan 5,46. Hasil uji t pada $P = 0,95$ untuk pengaruh suhu terhadap perubahan koefisien partisi teofilin dalam pelarut oktanol-air menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna.

Kata kunci ; Suhu, koefisien partisi, teofilin.

PENDAHULUAN

Aktivitas biologis suatu senyawa obat dalam sistem biologis dipengaruhi oleh beberapa faktor. Salah satu faktor yang penting adalah parameter hidrofobik atau lipofilik yang dikembangkan oleh Hanch. Salah satu dari parameter hidrofobik ini adalah koefisien partisi (Buisman, 1977).

Koefisien partisi atau lipofilisitas bertanggungjawab terhadap aktivitas obat, sebab untuk dapat masuk ke dalam organ dan mencapai reseptor serta menimbulkan efek biologis, obat harus melewati paling tidak suatu seri daerah hidrofobik/fase lipid (biofase) dan hidrofilik/fase air atau eksobiofase.

Molekul-molekul polar akan sulit menembus membran biologis dan mencapai tempat aksi. Molekul-molekul polar juga akan diekskresikan secara cepat dari sel target. Sebaliknya, senyawa yang bersifat nonpolar akan lebih mudah menembus membran biologis antara lain karena adanya kesamaan lipofilisitas dengan fase lipid atau biofase (Reksohadiprodjo, 1985).

Fini, *et al.*, (1986) telah mempelajari pengaruh suhu terhadap kelarutan suatu obat terutama obat-obat yang memiliki kel;arutan kecil. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa walaupun kelarutan obat-obat tersebut dalam air dan dalam oktanol sama-sama naik dengan naiknya suhu namun kenaikan kelarutan dalam oktanol lebih besar dibanding kenaikan kelarutan dalam air karena polaritas obat-obat tersebut lebih mendekati polaritas oktanol daripada polaritas air. Selanjutnya disarankan pula bahwa jika harga rasio kelarutan dalam lipid (S_o) dan dalam air (S_w) merupakan refleksi dari harga koefisien partisi (P), maka harga koefisien partisi akan naik atau turun sesuai dengan besarnya perubahan suhu terhadap harga kelarutan dalam kedua pelarut

(Fini, *et al.*, 1986; Valvani dan Yalkowski, 1981).

Persyaratan kondisi yang harus dipenuhi untuk uji koefisien partisi adalah : antara kedua pelarut benar-benar tidak campur, bahan obatnya tidak mengalami disosiasi, kadar obatnya relatif kecil dan kelarutan obat pada masing-masing pelarut kecil. Apabila persyaratan tersebut tidak dapat dipenuhi maka hasilnya adalah koefisien semu atau APC (*Apparent Partition coefficient*) yang ditentukan dengan persamaan (Ritshcel, 1976):

$$APC = \frac{(C2' - C2'')a}{C2'' \cdot b}$$

Dengan C2' adalah kadar obat dalam fase air mula-mula, C2'' = kadar obat dalam fase air setelah dicapai kesetimbangan, a = volume fase air dan b = volume fase organik.

Rekker menghitung koefisien partisi teoritis menggunakan tetapan fragmentasi (f) yang dirumuskan dengan persamaan :

$$\text{Log P} = \sum_1^n af$$

Dengan, f = tetapan fragmentasi hidrofobik, lipofilisitas dari suatu konstituen dan merupakan bagian dari lipofilisitas total dari suatu struktur, a adalah jumlah dari faktor penunjuk kejadian dari fragmen yang diberikan dalam struktur (Rekker, 1977).

Teofilin berkhasiat sebagai antispasmodik atau vasodilator pada asma yang masih banyak ditulis dalam resep. Kelarutannya dalam air dapat dikatakan sukar larut. Obat-obat yang kelarutannya kecil, dengan naiknya suhu kenaikan kelarutan dalam oktanol akan lebih besar dibanding kenaikan kelarutan dalam air karena polaritas obat-obat tersebut lebih mendekati polaritas oktanol daripada polaritas air, sehingga akan meningkatkan koefisien partisinya. Selanjutnya diharapkan akan lebih mudah menembus membran biologis.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan : teofilin, natrium hidroksida, natrium dihidrogen fosfat yang semuanya berderajat farmasi, 1-oktanol pro analisis (E. Merck) dan aquadest.

Alat : Spektrofotometer UV-Vis Hitachi 150-20, termostat model DSB-1000 ED, timbangan analitik INABA Seisakisho, pH meter (Ikamag).

Penentuan koefisien partisi dilakukan dengan membuat larutan teofilin dalam dapar (jenuh oktanol) 0,1 mg% sebagai larutan stok. Diambil sebanyak 5 kali 10 ml larutan stok dan dimasukkan ke dalam 5 buah flakon. Kemudian ke dalam masing-masing flakon ditambahkan 5,0 ml oktanol (jenuh dapar) dan diinkubasikan dalam termostat pada suhu 30, 37 dan 40° C selama tidak kurang dari 4 jam. Sampel diambil dari fase air dan diukur serapannya secara

spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum 295 nm. Pengenceran dilakukan dengan dapar fosfat pH 7,4 (jenuh oktanol).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Koefisien partisi secara sederhana didefinisikan sebagai perbandingan konsentrasi obat dalam fase lipoid dan fase air setelah dicapai kesetimbangan (Ritchsel, 1976). Karena koefisien partisi sukar diukur dalam suatu sistem hidup, maka biasanya ditentukan secara *in vitro* menggunakan n-oktanol-air sebagai fase minyak dan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebagai fase air (Nogrady,1985). Sistem oktanol-air dapat digunakan untuk menggambarkan distribusi suatu senyawa diantara fase organik dan fase air, karena sistem tersebut merupakan fase organik yang sangat kompleks, selain itu sistem oktanol-air memiliki perbandingan hidrofil dan lipofil yang seimbang, sehingga hampir mendekati sistem biologi membran (Rekker, 1977).

Dalam penelitian ini fase air yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 7,4. Dapar sebagai pelarut yang bersifat polar memiliki kemampuan melarutkan solut ionik dan zat polar lainnya. Selain itu pelarut polar mampu mensolvasi molekul dan ion dengan adanya gaya interaksi dipol yang menyebabkan kelarutan dari suatu senyawa. Sedangkan oktanol yang bersifat semi polar, terutama dapat melarutkan zat nonpolar melalui interaksi dipol induksi pada derajat pelarutan tertentu. Disini molekul zat terlarut tetap berada dalam larutan dengan gaya Van der Waals-gaya London yang lemah.

Pengaturan medium dapar pada pH 7,4 karena teofilin lebih stabil dalam dapar fosfat pH 7,4 dibanding pada pH yang lain. Ini berarti pada pH 7,4 kecepatan degradasi teofilin karena pengaruh medium paling kecil sehingga diharapkan perubahan atau perbedaan kelarutan yang ada lebih disebabkan oleh perbedaan suhu. Hasil perhitungan koefisien partisi secara teoritis menggunakan tetapan fragmentasi (f) dari Rekker tersaji pada tabel I.

Tabel I. Hasil perhitungan koefisien partisi teofilin menggunakan tetapan fragmentasi dari Rekker.

Fragmen	F	Log P	P (teoritis)
2f (O)	-0,9	-3,661	2,18 x 10 ⁻⁴
4f (C)	0,44		
3f (N)	-6,216		
2f(CH3)	1,448		
NH	-1,814		
CH	0,315		
CM	3,066		

Hasil uji koefisien partisi yang diukur pada suhu 30, 37 dan 40° C tersaji pada tabel II.

Tabel II. Koefisien partisi teofilin dalam pelarut oktanol-air hasil percobaan

Suhu(°C)	Koefisien partisi
30	4,925
37	5,341
40	5,458

Dari tabel II terlihat pada suhu 30° C kelarutan teofilin dalam oktanol 4,925 kali kelarutan dalam dapar fosfat pH 7,4, sedangkan pada suhu 37 °C kelarutan teofilin dalam oktanol 5,341 kali kelarutan dalam dapar fosfat dan pada suhu 40°C kelarutan teofilin dalam oktanol 5,458 kali kelarutan dalam dapar fosfat. Ini berarti bahwa telah terjadi kenaikan kelarutan teofilin dalam oktanol 8,5% karena pengaruh perubahan suhu dari 30° C menjadi 37° C, sedangkan dari 37° C menjadi 40° C telah terjadi kenaikan kelarutan teofilin dalam oktanol sekitar 2%. Hasil uji t pada $P = 0,95$ untuk pengaruh suhu terhadap perubahan koefisien partisi teofilin dalam pelarut oktanol-air menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna.

Besarnya energi (ΔH) yang terlibat dalam proses partisi ini adalah 1,986 kkal/mol. Energi entalpi (ΔH) ditentukan dengan membuat plot logaritma koefisien partisi sebagai fungsi resiprok suhu mutlak [$1/T$ °K] seperti tersaji pada tabel III, sehingga akan diperoleh *slope* sebesar $-\Delta H/2,303.R$.

Tabel III. Hubungan suhu mutlak dengan log P teofilin

Suhu (° C)	$1/T$ (°K). 10^{-3}	Log P
30	3,300	0,6924
37	3,226	0,7276
40	3,195	0,7370

Dari hasil tersebut dibuat persamaan regresi linear dan diperoleh persamaan :

$$y = - 434,04x + 2,125 \quad (r = 0,9959)$$

Harga ΔH dihitung dengan mengalikan harga slope yang diperoleh dengan angka 2,303 dan 1,987 kal/mol. Karena ΔH bernilai positif, berarti proses partisi yang terjadi merupakan proses endotermik, artinya selama proses partisi berlangsung terjadi penyerapan energi oleh molekul teofilin sehingga kelarutan teofilin (terutama dalam oktanol) akan naik dengan naiknya suhu percobaan.

Teofilin sebagai solut (zat terpartisi) merupakan derivat xantin yang mempunyai polaritas lebih rendah daripada larutan dapar fosfat dan hampir sebanding dengan polaritas oktanol. Oleh karena itu teofilin lebih larut dalam oktanol daripada dalam dapar. Interaksi atau gaya tarik

menarik antara molekul-molekul teofilin dan oktanol lebih besar daripada teofilin terhadap air, sehingga koefisien partisi teofilin dalam pelarut oktanol air lebih besar daripada 1.

Perbedaan koefisien partisi antara teori dengan percobaan kemungkinan disebabkan faktor yang tidak dapat diperhitungkan secara teoritis, seperti suhu dan pH lingkungan.

KESIMPULAN

1. Suhu mempengaruhi harga koefisien partisi teofilin dalam pelarut oktanol-air. Koefisien partisi teofilin naik dengan naiknya suhu percobaan. Harga koefisien partisi teofilin dalam oktanol-air pH 7,4 pada suhu 30, 37 dan 40° C berturut-turut 4,925, 5,341 dan 5,458 dengan perbedaan yang bermakna.
2. Hasil percobaan koefisien partisi teofilin lebih kecil dibanding hasil perhitungan teoritis menurut Rekker. Tetapan termodinamik partisi teofilin (ΔH) bernilai positif, berarti proses partisi yang terjadi merupakan proses endotermik.

SARAN

Perlu dilakukan uji yang sama untuk bahan-bahan obat yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Buisman, J.A.K., 1977, *Biological Activity and Chemical Structure*, Elsevier Scientific Publishing Co., 2, Amsterdam-Oxford New York.
- Fini, A., Laus, M., Orienti, I. and Zecchi, V., 1986, Dissolution Partition Thermodynamik Function of Some Non-steroidal Antiimplamantatory Drugs, *J. Pharm. Sci.*, 23-25, 75.
- Nogrady, T., 1985, *Medicinal Chemistry, A Biochemical Approach*, 8, 48-51, Oxford University Press, New York.
- Reksohadiprojo, M.S., 1985, *Strategi dalam Riset Obat Melalui Pendekatan Farmakokimia atau Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, UGM, Yogyakarta.*
- Rekker, R.F., 1977, *The Hidrofobik Fragmental Constant*, I, 64, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam.
- Ritshel, W.A., 1976, *Hand Book of Basic Pharmakokinetic*, Drug Intelegence Publication, INC, Hamilton, USA.
- Valvani, S.C dan Yalkowski, S.H., 1981, Aquous Solubility and Octanol-Water Partition Coeficient of Liquid Non-elektrolit, *J. Pharm. Sci.*, 70, 802-807.