

PENGARUH SIFAT FISIKOKIMIA BEBERAPA ANTIHISTAMINA TERHADAP PROSES TRANSPORTNYA MELEWATI MEMBRAN SELOFAN*)

PHYSICOCHEMICAL INFLUENCE OF SOME ANTIHISTAMINES TO THEIR TRANSPORT TO PASS THROUGH THE CELLOPHANE MEMBRANE

Esti Hendradi¹⁾, Suwaldi Martodihardjo²⁾

¹⁾ Fakultas Farmasi UNAIR, Surabaya, ²⁾ Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta

*) Makalah ini telah dipresentasikan pada Kongres Ilmiah ISFI XIV di Semarang pada tanggal 3-6 Juli 1996.

ABSTRAK

Antihistamina seperti CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl dan astemizol mempunyai struktur kimia yang berbeda, sehingga senyawa-senyawa tersebut mempunyai sifat fisikokimia yang berbeda pula. Perbedaan sifat fisikokimia akan berpengaruh terhadap interaksi dengan membran yang dilewatinya. Penelitian ini ingin mempelajari pengaruh sifat fisikokimia beberapa antihistamina terhadap transpor melewati membran selofan. Percobaan transpor dilakukan dengan menggunakan alat sel difusi model Goldberg dan Higuchi yang dimodifikasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa transpor senyawa yang digunakan dalam melewati membran selofan mengikuti kinetika orde nol. Koefisien partisi sangat berpengaruh terhadap permeabilitas membran selofan dan harga logaritma koefisien partisi optimal antihistamina dalam melewati membran selofan adalah 2,0.

Kata kunci: transpor antihistamina, CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, astemizol, membran selofan, koefisien partisi optimal

ABSTRACT

Antihistamines such as CTM, diphenhydramine HCl, promethazine HCl and astemizol have different physicochemical properties due to the differences in their chemical structures. These physicochemical properties would affect their transport behavior through cellophane membrane. This study would like to investigate the effect of physicochemical properties of the antihistamines on their transport through cellophane membrane. The study was carried out by using diffusion cell of modified Goldberg and Higuchi model.

Results showed that the transport of antihistamines used in this study followed zero order kinetics. Partition coefficients of antihistamines used seem to play a major role in their transport through cellophane membrane and the optimal value of the logarithm of the partition coefficient of antihistamines giving an optimal transport was about 2,0.

PENDAHULUAN

Antihistamina adalah senyawa obat yang sebagian besar kerjanya menghambat aksi farmakologi histamina. Antihistamina berdasarkan aksi farmakologi dibedakan menjadi 2 golongan yaitu antihistamina H₁ dan antihistamina H₂. Golongan antihistamina H₁ terdiri dari beberapa sub golongan antara lain adalah alkilamina, etanolamina dan fenotiazina. Antihistamina sub golongan alkilamina yang digunakan untuk penelitian ini adalah klorfeniramina maleat (CTM), untuk sub golongan etanolamina adalah difenhidramina HCl, sedangkan untuk sub golongan fenotiazina adalah prometazina HCl. Selain ketiga antihistamina tersebut sebagai bahan obat pada penelitian ini adalah astemizol yaitu antihistamina golongan H₁ yang tidak termasuk dalam penggolongan diatas (Reynolds, 1989; Gan dkk, 1987). Klorfeniramina maleat, difenhidramina HCl, prometazina HCl dan astemizol pada pemberian peroral diabsorpsi disaluran cerna dan mengalami *first pass metabolism*, sehingga kadar obat di dalam darah menjadi relatif kecil. Selain obat-obat itu digunakan peroral, klorfeniramina maleat, difenhidramina HCl, prometazina HCl dan astemizol juga digunakan untuk pemakaian topikal.

Klorfeniramina maleat, difenhidramina HCl, prometazina HCl dan astemizol mempunyai sifat fisikokimia seperti kelarutan, suhu lebur, koefisien partisi dan struktur kimia yang berbeda antara yang satu dengan yang lainnya, sehingga bila senyawa-senyawa tersebut digunakan sebagai model dalam transpor melalui membran selofan maka senyawa obat itu memberikan gambaran difusi yang berbeda pula. Penelitian ini dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan sel difusi modifikasi dari Goldberg dan Higuchi. Membran yang digunakan adalah membran selofan.

Berdasarkan adanya perbedaan sifat fisikokimia antihistamina antara yang satu dengan yang lain maka dilakukan penelitian pengaruh sifat fisikokimia beberapa antihistamina terhadap transpor melewati membran selofan

METODOLOGI

Bahan. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah klorfeniramina maleat (CTM) berderajat farmasi (Kongo Chemical Co., Ltd. Japan) yang diperoleh dari PT Brataco, difenhidramina HCl berderajat farmasi (Recordati Industria Chimica E Farmaceutica S.p.A) diperoleh dari PT Adi Husada, prometazina HCl berderajat farmasi diperoleh dari PT Brataco dan astemizol berderajat farmasi yang diperoleh dari PT Tempo Scan Pasific. Membran selofan (Spectrum Medical Industries Inc.), oktanol *extra pure* (E Merck), natrium dihidrogen fosfat monohidrat untuk analisa (E Merck) dan dinatrium hidrogen fosfat anhidrat untuk analisa (E Merck).

Jalan penelitian

Suhu lebur. Suhu lebur CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, dan astemizol ditentukan dengan menggunakan *differential scanning calorimeter* (DSC)

Kelarutan. CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, dan astemizol ditentukan kelarutannya dalam pelarut dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 pada suhu 37°C ± 0,5°C. Kadar senyawa terlarut diperiksa pada spektrofotometer pada panjang gelombang dengan serapan maksimum untuk masing-masing senyawa.

Koefisien partisi. Koefisien partisi CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, dan astemizol ditentukan dalam pelarut oktanol/dapar fosfat 0,01 M pH 6,0. Penentuan koefisien partisi dilakukan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

Penentuan transpor antihistamina melewati membran selofan. Alat difusi yang digunakan adalah alat difusi model Goldberg dan Higuchi yang dimodifikasi. Medium reseptor digunakan larutan dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 sebanyak 200,0 ml. Sebagai medium donor digunakan larutan CTM dengan kadar 1000 $\mu\text{g/ml}$, difenhidramina HCl dengan kadar 5000 $\mu\text{g/ml}$, prometazina HCl 125 $\mu\text{g/ml}$, dan astemizol dengan kadar 35 $\mu\text{g/ml}$ dalam dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 ml dengan volume masing-masing 200,0 ml. Pada kompartemen reseptor maupun kompartemen donor dilengkapi dengan pengaduk yang diputar dengan kecepatan putaran 250 rpm. Selanjutnya sampel diambil dari kompartemen reseptor pada waktu-waktu yang telah ditentukan dan volume medium reseptor yang telah diambil diganti dengan medium baru. Percobaan dilakukan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kadar CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, dan astemizol ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang dengan serapan maksimumnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Panjang gelombang serapan maksimum dalam dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 untuk CTM adalah 261 nm, difenhidramina HCl adalah 258 nm, prometazina HCl adalah 249 nm, dan astemizol adalah 283 nm.

Hasil penentuan suhu lebur, kelarutan dalam dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 dan koefisien partisi *apparent* dalam pelarut oktanol/dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 senyawa CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl dan astemizol dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1 : Sifat fisikokimia senyawa CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, dan astemizol

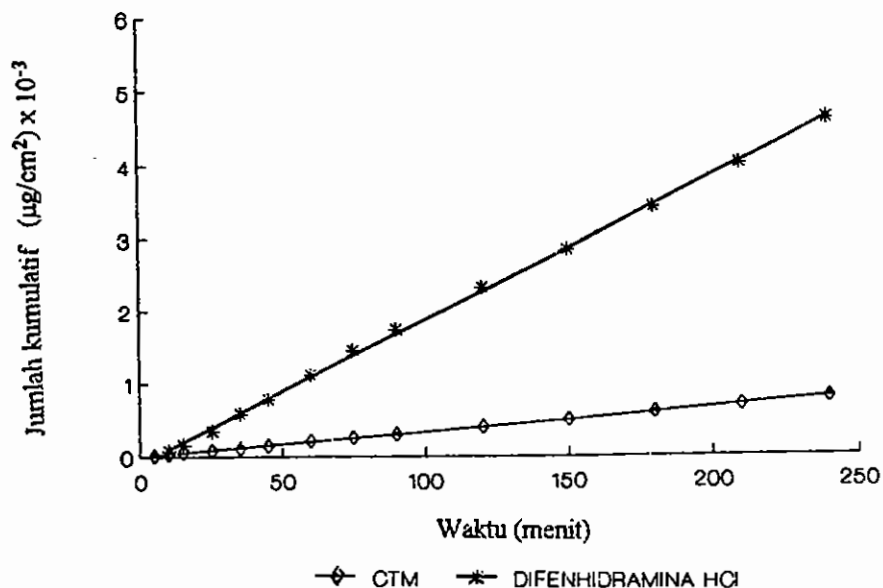
Senyawa	Sifat fisikokimia		
	Suhu lebur ($^{\circ}\text{C}$) b)	Kelarutan ($\mu\text{g/ml}$) c)	Log Koef. Partisi oktanol/dapar d)
CTM	129 \pm 0,04	5,93.10 ⁵ \pm 1,92.10 ¹	0,353 \pm 0,012
Difenhidramina HCl	165 \pm 0,00	7,43.10 ⁵ \pm 7,18	1,808 \pm 0,005
Prometazina HCl	228 \pm 0,02	1,67.10 ⁶ a)	2,086 \pm 0,003
Astemizol	171 \pm 0,00	1,95.10 ¹ \pm 0,4	3,185 \pm 0,018

a) Data diperoleh dari pustaka (Anonim, 1990)

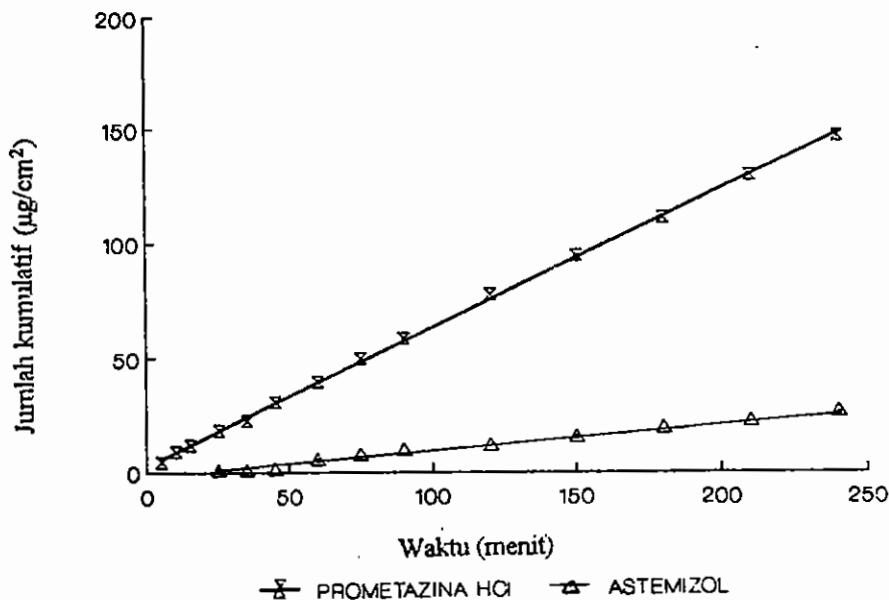
b) Data merupakan purata dari tiga replikasi dengan simpangan bakunya

c) Data merupakan purata dari lima replikasi dengan simpangan bakunya

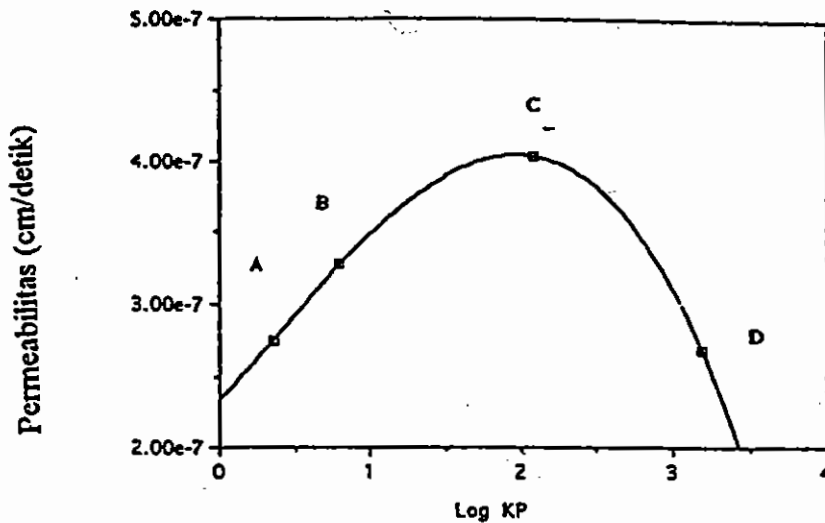
d) Data merupakan purata dari lima replikasi dengan simpangan bakunya



Gambar 1. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif CTM dan difenhidramin HCl ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dalam medium reseptor yang melewati membran selofan dan waktu, serta percobaan dilakukan pada suhu 37°C dengan persamaan garis regresi linier untuk CTM $y = 3,304 x - 1,929$ ($r=0,9999$) dan untuk difenhidramina HCl $y = 19,659 x - 100,503$



Gambar 2. Kurva hubungan antara jumlah kumulatif prometazina HCl dan astemizol ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dalam medium reseptor yang melewati membran selofan dan waktu, serta percobaan dilakukan pada suhu 37°C dengan persamaan garis regresi linier untuk prometazina HCl $y = 0,605 x - 2,695$ ($r=0,9997$) dan untuk astemizol $y = 0,112 x - 1,706$ ($r=0,9982$)



Gambar 3. Kurva polinomial derajat tiga hubungan antara logaritma koefisien partisi *apparent* (log KP) oktanol/dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 dan permeabilitas membran selofan terhadap senyawa CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl dan astemizol pada suhu 37°C. A, CTM; B, difenhidramina HCl; C, prometazina HCl dan D, astemizol. Persamaan polinomial derajat tiga $y = 2,33 \cdot 10^{-7} + 1,14 \cdot 10^{-7} x + 1,64 \cdot 10^{-8} x^2 + 1,53 \cdot 10^{-8} x^3$ dengan harga $r^2=1,000$.

Banyaknya CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, dan astemizol dari medium donor melewati membran selofan dan masuk ke dalam medium reseptor pada suhu 37°C dapat dilihat pada gambar 1,2,3 dan tabel 2.

Dalam gambar 1 terlihat banyaknya CTM dan difenhidramina HCl yang masuk ke dalam medium reseptor. Persamaan garis regresi linear untuk CTM adalah $y=3,304x - 1,929$ ($r=0,9999$), persamaan garis regresi linear difenhidramina HCl adalah $y=9,659x - 100,503$ ($r=0,9997$). Pada gambar 2 menunjukkan banyaknya prometazina HCl dan astemizol yang masuk ke dalam medium reseptor. Persamaan garis regresi linear untuk prometazina HCl adalah $y=0,605 x + 2,695$ ($r=0,9997$). Persamaan garis regresi linear astemizol adalah $y=0,112 x - 1,706$ ($r=0,9982$).

Membran selofan adalah suatu membran yang tersusun dari larutan selulosa pekat dalam air (Kesting dan Irvine, 1985). Selulosa merupakan suatu polisakarida yang mengandung 3 grup hidroksi yang mudah mengadakan reaksi kimia untuk membentuk eter dan ester. Struktur rantai selulosa adalah linear sehingga merupakan polimer hidrofil tetapi tidak larut dalam air karena adanya ikatan hidrogen antar monomer pada posisi $\beta 1,4$ (Florence dan Attwood, 1994). Oleh karena itu difusi obat melewati membran selofan akan dipengaruhi oleh BM masing-masing senyawa dan lipofilisitas senyawa tersebut disamping ukuran pori membran selofan.

Persamaan garis regresi linear selanjutnya digunakan untuk menghitung harga fluks dan koefisien permeabilitas antihistamina yang masuk melewati membran selofan. Harga *slope*

dari persamaan garis regresi linear merupakan harga fluksnya, dengan satuan $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{menit}$. Untuk perhitungan lebih lanjut satuan fluks dibuat menjadi $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{detik}$ dengan membagi 60. Permeabilitas membran ditentukan dengan menggunakan persamaan :

$$P = \frac{\text{Slope}}{Cd}$$

Dengan Cd merupakan kadar awal obat dalam medium donor, serta slope merupakan fluks masing-masing senyawa pada suhu percobaan.

Hasil penentuan fluks dan permeabilitas membran selofan dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2: Fluks senyawa CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, dan astemizol serta permeabilitasnya terhadap membran selofan pada suhu 37°C.

Senyawa	Fluks (J) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{detik}$)	Permeabilitas (cm/detik)
CTM	$5,51 \cdot 10^{-2}$	$2,75 \cdot 10^{-7}$
Difenhidramina HCl	$3,28 \cdot 10^{-1}$	$3,28 \cdot 10^{-7}$
Prometazina HCl	$1,01 \cdot 10^{-2}$	$4,03 \cdot 10^{-7}$
Astemizol	$1,87 \cdot 10^{-3}$	$2,67 \cdot 10^{-7}$

Koefisien difusi (D) ditentukan dengan menggunakan persamaan :

$$D = \frac{h^2}{6tL}$$

dengan h=tebal membran, dan tL adalah waktu laten. Bila selama proses difusi tidak mempunyai waktu laten, maka harga koefisien difusi dihitung dengan menggunakan persamaan :

$$P = \frac{DK}{h} \quad \text{atau} \quad D = \frac{Ph}{K}$$

Dengan K adalah koefisien partisi *apparent* senyawa obat dalam n-heksana/dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 (Hendradi, 1995).

Tabel 3: Harga koefisien difusi membran selofan untuk senyawa CTM, difenhidramina-HCl, prometazina HCl, dan astemizol pada suhu 37°C

Senyawa	Koefisien difusi (D) (cm^2/detik)
CTM	$1,23 \cdot 10^{-9}$ a
Difenhidramina HCl	$6,22 \cdot 10^{-10}$ a
Prometazina HCl	$8,55 \cdot 10^{-11}$ a
Astemizol	$2,92 \cdot 10^{-9}$ b

a) Koefisien difusi diperoleh dari hasil perhitungan

b) Koefisien difusi diperoleh dari hasil percobaan

Hubungan antara logaritma koefisien partisi *apparent* dalam oktanol/dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 dan permeabilitas membran selofan terhadap senyawa CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl dan astemizol pada suhu 37°C dapat dilihat pada tabel 4 dan gambar 3.

Tabel 4: Logaritma koefisien partisi *apparent* oktanol/dapar fosfat 0,01 M pH 6,0 dan permeabilitas membran selofan senyawa CTM, difenhidramina HCl, prometazina HCl, dan astemizol pada suhu 37°C

Senyawa	log KP	Permeabilitas
CTM	0,353	$2,75 \cdot 10^{-7}$
Difenhidramina HCl	0,808	$3,28 \cdot 10^{-7}$
Prometazina HCl	2,086	$4,03 \cdot 10^{-7}$
Astemizol	3,185	$2,67 \cdot 10^{-7}$

Pada gambar 3 terlihat bahwa peningkatan logaritma koefisien partisi senyawa sampai batas tertentu akan diikuti dengan peningkatan permeabilitas membran. Setelah koefisien partisi mencapai harga sekitar 2,0 maka peningkatan harga logaritma koefisien partisi lebih lanjut akan diikuti dengan penurunan permeabilitas membran. Hal ini dapat dijelaskan bahwa senyawa antihistamina yang mempunyai harga logaritma koefisien partisi 2-3 mempunyai kelarutan dalam fase air cukup, yang kemudian obat akan larut dalam membran dan selanjutnya masuk ke dalam medium reseptor. Sedangkan senyawa antihistamina dengan koefisien partisi kecil, sulit menembus membran karena lipofilisitasnya kecil sehingga tidak mampu berinteraksi dengan membran.

Penelitian Calpena dkk (1994) menunjukkan pula adanya hubungan parabolik antara logaritma koefisien permeabilitas dan logaritma koefisien partisi intrinsik suatu seri antiemetik.

KESIMPULAN

Hal-hal yang dapat disimpulkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Transpor antihistamina yang digunakan dalam penelitian ini melewati membran selofan mengikuti kinetika orde nol.
2. Koefisien partisi sangat berpengaruh terhadap permeabilitas antihistamina melewati membran selofan dan harga logaritma koefisien partisi optimal antihistamina dalam transpor melewati membran selofan adalah sekitar 2,0.

DAFTAR PUSTAKA

Anonim, 1990. *The United States Pharmacopeia XXII, The National Formulary XVII*, 290, 458, 1158, 1159, United States Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville.

Calpena, A.C., Blanes,C., Moreno,J., Obach,R., dan Domenech,J., 1994. A Comparative in Vitro Study of Transdermal Absorption of Antiemetics, *J. Pharm. Sci.*, 83:29-33.

Florence, A.T., dan Attwood, D., 1994. *Physicochemical Principles of Pharmacy*, 2nd ed., 283,300, Macmillan, Hongkong.

Gan,S., Setyabudi,R., Sjamsudin,U., dan Bustami, Z.S., 1987. *Farmakologi dan Terapi*, 226-231, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Hendradi,E., 1995. Kinetika dan Mekanisme Transpor Beberapa Antihistamina Melewati Membran Lipid, *Tesis*, Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Kesting,R.E., dan Irvine, 1985. *Synthetic Polimeric Membranes*, 302-303, John Wiley and Sons, New York.

Reynolds,J.E., 1989. *Martindale The Extra Pharmacopeia*, 29th ed., 443-461, The Pharmaceutical Press, London.

Ditelaah: 8 Januari 1997