

## DIFUSI ASTEMIZOL MELEWATI MEMBRAN ISOPROPIL MIRISTAT

ASTEMIZOLE DIFFUSION THROUGH ISOPROPYL MYRISTATE MEMBRANE

Esti Hendradi \* dan Suwaldi Martodihardjo \*\*

\*) Fakultas Farmasi UNAIR, \*\*) Fakultas Farmasi UGM

### ABSTRAK

Astemizol adalah antihistamina  $H_1$  yang poten dan mengalami metabolisme ekstensif di dalam hati. Salah satu alternatif untuk menghindari metabolisme itu adalah astemizol digunakan secara transdermal. Penghalang utama obat melewati kulit adalah stratum korneum yang sering disimulasikan dengan membran Millipore yang diimpregnasi dengan isopropil miristat.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui difusi astemizol melewati membran yang merupakan simulasi kulit, dibuat dengan cara Millipore diimpregnasi dengan isopropil miristat. Media penerima yang digunakan adalah larutan dapar fosfat pH 6,0 dengan konsentrasi 0,01 M. Percobaan difusi dilakukan dengan menggunakan alat difusi model Goldberg dan Higuchi yang dimodifikasi pada suhu 30°C, 37°C, dan 45°C.

Hasil percobaan menunjukkan bahwa difusi astemizol melewati membran yang diimpregnasi dengan isopropil miristat mengikuti kinetika orde nol dengan energi penghalang adalah sebesar 6.251 kal/mol. Interaksi yang terjadi antara membran dengan astemizol berlangsung secara spontan. Berdasarkan harga entalpi ikatan yang terjadi terutama karena ikatan hidrogen, sedangkan harga entropi memberikan indikasi bahwa sistem menjadi lebih acak.

**Kata kunci:** Astemizol, difusi, membran impregnasi isopropil miristat

### ABSTRACT

Astemizole is a potent  $H_1$  antihistamine and undergoes extensive metabolism in the liver. Transdermal delivery is one of the alternatives which could be used to overcome the metabolism. Stratum corneum exerts main barrier to the transdermal delivery and isopropyl myristate-impregnated Millipore membrane often be used to simulate the stratum corneum.

The objective of this study was to examine the diffusion of astemizole through simulated-skin membrane which was prepared by impregnating Millipore membrane with isopropyl myristate. Receptor medium used was phosphate buffer solution of pH 6.0 and 0.01 M. The experiments were carried out by using modified diffusion cell model of Goldberg and Higuchi at temperatures of 30°C, 37°C, and 45°C.

Results showed that astemizole diffusion through the membrane to follow zero-order kinetics with barrier energy of 6,251 cal/mole. Interactions between membrane and the drug was spontaneous. Based on the enthalpy value, the interactions were dominated by hydrogen

*bonding, meanwhile the entropy value indicates that the randomness of the system was increased.*

**Key words:** *Astemizole, diffusion, isopropyl myristate-impregnated membrane*

## PENDAHULUAN

Astemizol merupakan antihistamina H<sub>1</sub> yang poten dan mempunyai waktu kerja lama serta sedikit sekali mempengaruhi efek sentral dan efek muskarinik (Al-Obaid dan Mian, 1991). Selain itu, astemizol tidak menyebabkan efek sedasi dan tidak menembus sawar otak. Namun demikian, obat ini mengalami metabolisme yang ekstensif di dalam hati (Reynolds, 1993).

Untuk mengatasi metabolisme yang ekstensif di dalam hati, suatu rute pemakaian obat yang tidak melewati oral merupakan suatu alternatif. Salah satu alternatif rute pemakaian adalah rute transdermal. Agar obat dapat melewati kulit dan sampai dalam sistem sistemik maka obat harus dapat menembus membran lipid kulit yang disebut stratum korneum.

Membran lipid yang sering digunakan untuk mensimulasi stratum korneum adalah isopropil miristat yang diimpregnasikan pada membran filter, seperti membran *Millipore*. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa isopropil miristat cukup prediktif untuk memperkirakan transpor obat melewati stratum korneum (Fleming dkk, 1983).

Penelitian tentang difusi astemizol melewati membran lipid belum pernah dilakukan dan penelitian ini ingin melihat difusi astemizol melewati membran isopropil miristat. Selanjutnya, parameter termodinamika difusi astemizol melewati membran isopropil miristat akan ditentukan.

## METODOLOGI

**Bahan.** Bahan penting yang digunakan dalam penelitian ini adalah astemizol yang berderajat farmasi yang diperoleh dari P.T. Tempo Scan Pasific, membran *Millipore* tipe HA dengan ukuran pori 0,45 µm katalog No. HAWP 04700, dan isopropil miristat untuk sintesis (Merck-Schwardt).

**Alat.** Alat penting yang dipakai adalah alat difusi model Golberg dan Higuchi yang dimodifikasi (Gambar 1), pH meter HI 8314,, dan Spektrofotometer UV-Vis Hitachi 150-20.

### Jalan penelitian

**Pembuatan membran isopropil miristat.** Cara pembuatan membran isopropil miristat sesuai dengan yang dilakukan oleh Hayton dkk (1972). Membran *Millipore* sebelum diimpregnasi ditimbang terlebih dahulu, kemudian membran dimasukkan ke dalam labu yang telah diisi dengan isopropil miristat sampai membran *Millipore* terendam semua. Perendaman ini dilakukan selama 1 jam dan membran diangkat serta ditiriskan. Kelebihan isopropil miristat yang menempel pada membran dihilangkan dengan cara menaruh membran *Millipore* diantara dua kertas saring. Membran dibiarkan diantara dua kertas saring selama 24 jam sampai jumlah isopropil miristat yang masuk ke dalam membran telah konstan. Membran yang sudah dibuat konstan kandungan isopropil miristatnya ditimbang.

**Difusi astemizol melewati membran isopropil miristat.** Alat difusi yang digunakan adalah alat difusi model Goldberg dan Higuchi yang dimodifikasi (Gambar 1). Ukuran kompartemen donor maupun penerima adalah 250 ml dan penghubung kedua kompartemen itu adalah pipa kaca yang berdiameter 2,2 cm dengan panjang 10 cm. Pipa itu pada pertengahannya dipisahkan dengan suatu membran yang dipasangkan dengan pertolongan klem. Alat difusi ini dilengkapi dengan pengaduk pada masing-masing kompartemen.

Kompartemen donor diisi dengan medium sebanyak 200 ml. Medium ini adalah larutan astemizol 35 µg/ml dalam dapar fosfat pH 6,0 dengan konsentrasi 0,01 M. Kompartemen penerima diisi dengan larutan dapar fosfat pH 6,0 dengan konsentrasi 0,01 M sebanyak 200 ml. Pengaduk yang ada dalam masing-masing kompartemen diputar dengan kecepatan 250 rpm dan pengaduk yang digunakan adalah buatan Janke dan Kunkel.

Selanjutnya, sampel diambil dari kompartemen penerima pada waktu-waktu yang telah ditentukan dan volume medium penerima yang diambil diganti dengan medium baru dengan jumlah dan jenis yang sama. Percobaan difusi ini dilakukan pada suhu 30°C, 37°C, dan 45°C.

Kadar astemizol dalam sampel ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV pada panjang gelombang dengan serapan maksimumnya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

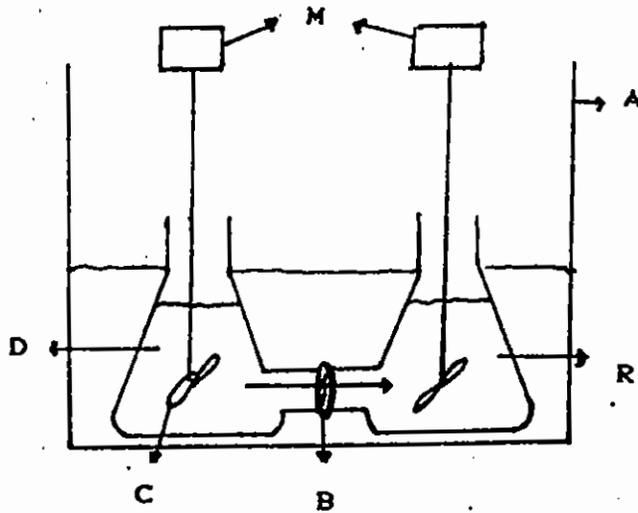
Panjang gelombang serapan maksimum astemizol dalam dapar fosfat pH 6,0 adalah 283 nm. Sifat fisikokimia astemizol yang diperoleh dalam percobaan ini sebagai berikut: suhu lebur 171°C, kelarutan dalam dapar fosfat pH 6,0 pada suhu 37°C adalah 19,5 µg/ml dan logaritma koefisien partisi dalam oktanol-air adalah 3,19.

Banyaknya astemizol yang berdifusi dari medium donor melewati membran isopropil miristat dan masuk ke dalam medium penerima pada suhu percobaan (30°C, 37°C, dan 45°C) dapat dilihat pada gambar 2. Hasil regresi linear titik-titik eksperimental pada suhu percobaan 30°C, 37°C, dan 45°C masing-masing mempunyai persamaan garis  $y=0,682 x - 18,875$  ( $r=0,9993$ ),  $y=0,909 x - 17,783$  ( $r=0,9997$ ), dan  $y=1,31 x - 15,618$  ( $r=0,9993$ ).

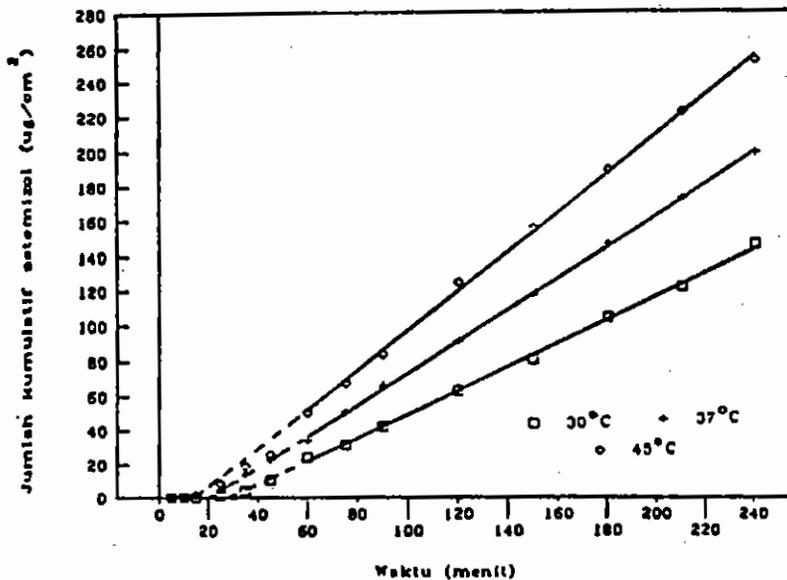
Persamaan garis regresi linear selanjutnya digunakan untuk menghitung harga fluks dan koefisien permeabilitas astemizol yang berdifusi melewati membran isopropil miristat seperti pada tabel I. Dalam tabel I diberikan pula harga koefisien difusi astemizol yang dihitung dari data yang digunakan untuk membuat gambar 2.

Tabel I. Harga fluks, koefisien permeabilitas, dan koefisien difusi astemizol melewati membran isopropil miristat pada berbagai suhu percobaan

Suhu (°C)	Fluks (µg/cm <sup>2</sup> /detik)	Koef. Permeabilitas (cm/detik)	Koef. difusi (cm <sup>2</sup> /detik)
30	1,14.10 <sup>-2</sup>	1,48.10 <sup>-7</sup>	1,58.10 <sup>-9</sup>
37	1,52.10 <sup>-2</sup>	2,67.10 <sup>-7</sup>	1,82.10 <sup>-9</sup>
45	1,88.10 <sup>-2</sup>	4,00.10 <sup>-7</sup>	2,03.10 <sup>-9</sup>

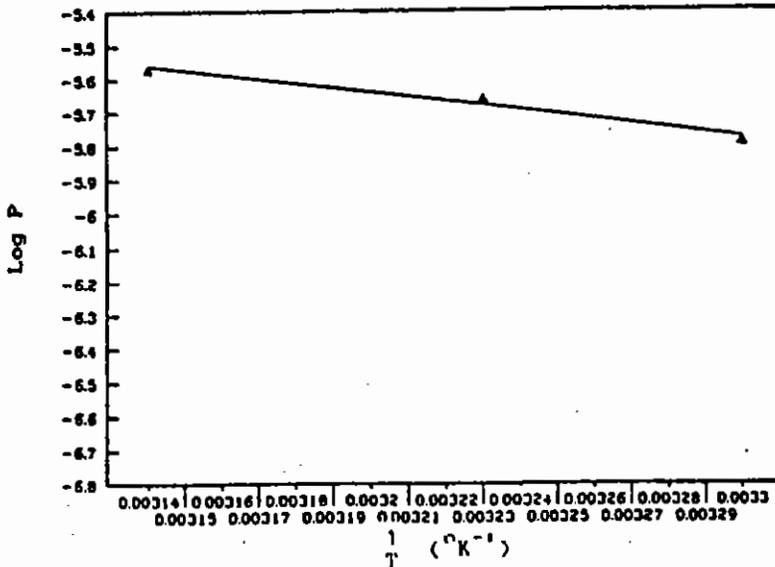


Gambar 1: Alat difusi Goldberg dan Higuchi (1968) yang dimodifikasi. Keterangan: A, penangas air; B, membran dengan klem; C, pengaduk; D, kompartemen donor; R, kompartemen penerima; M, motor.



Gambar 2: Kurva hubungan antara jumlah kumulatif astemizol ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) dalam medium penerima yang melewati membran impregnasi isopropil miristat dan waktu serta percobaan dilakukan pada suhu 30°C, 37°C, dan 45°C; persamaan garis regresi linear pada suhu 30°C:  $y = 0,682x - 18,875$  ( $r = 0,9993$ ), suhu 37°C:  $y = 0,909x - 17,783$  ( $r = 0,9997$ ), dan 45°C adalah  $y = 1,131x - 15,618$  ( $r = 0,9993$ )

Untuk mengetahui energi penghalang dalam difusi astemizol melewati membran isopropil miristat maka suatu model plot Arrhenius dibuat antara logaritma koefisien permeabilitas dan kebalikan suhu mutlak ( $^{\circ}\text{K}$ ). Hasil plot itu dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3: Plot Arrhenius logaritma permeabilitas (log P) astemizol melewati membran impregnasi isopropil miristat pada suhu  $30^{\circ}\text{C}$ ,  $37^{\circ}\text{C}$ , dan  $45^{\circ}\text{C}$

Selanjutnya, regresi linear yang dibuat dari gambar 3 menghasilkan persamaan regresi linear  $y = -1366,06 x - 1,27$  ( $r = 0,9883$ ). Energi penghalang difusi astemizol dapat dihitung dari angka arah persamaan regresi itu dan harga energi penghalang itu adalah 6.251 kalori/mol.

Entalpi ( $\Delta H$ ) proses difusi astemizol melewati membran isopropil miristat dapat dihitung dengan menggunakan persamaan sebagai berikut (Schumacher dan Nagwekar, 1974).

$$\Delta H = \Delta E - RT$$

dengan  $\Delta H$  adalah entalpi,  $\Delta E$  merupakan energi penghalang, R adalah tetapan gas, dan T merupakan suhu mutlak K).

Energi bebas ( $\Delta F$ ) difusi astemizol menembus membran dapat dihitung dengan menggunakan persamaan dibawah ini.

$$k = e^{-\Delta F/RT}$$

dengan k merupakan kecepatan difusi astemizol. Selanjutnya, entropi ( $\Delta S$ ) proses difusi astemizol dapat dihitung dengan menggunakan persamaan berikut.

$$\Delta S = (\Delta H - \Delta F)/T$$

Harga parameter termodinamika difusi astemizol melewati membran isopropil miristat dapat dilihat pada tabel II.

Tabel II. Harga parameter termodinamika difusi astemizol melewati membran isopropil miristat

Suhu (°C)	Energi bebas ( $\Delta F$ ) (kal/mol)	Entalpi ( $\Delta H$ ) (kal/mol)	Entropi ( $\Delta S$ ) (kal/mol)
30	-8.029	5.649	45
37	-8.034	5.635	44
45	-8.103	5.619	43

Berdasarkan gambar 2 transpor astemizol melewati membran isopropil miristat merupakan garis yang linear yang menyatakan hubungan antara waktu dengan kadar astemizol yang masuk dalam medium reseptor. Selanjutnya transpor melewati membran isopropil miristat dapat dikatakan mengikuti kinetika orde nol.

Pada transpor astemizol melewati membran isopropil miristat yang memegang peranan penting adalah lipofilisitas membran dan sifat fisikokimia obat. Astemizol adalah senyawa yang mempunyai lipofilisitas yang tinggi sehingga mudah larut dalam membran. Setelah larut dalam membran mengalami kesulitan untuk melepaskan diri dan masuk ke dalam medium penerima. Oleh karena itu transpor senyawa astemizol melewati membran isopropil miristat yang menjadi pembatas masuknya astemizol ke dalam medium penerima adalah pelepasan dari membran lipid. Untuk melepaskan ikatan dari membran dibutuhkan energi yang relatif tinggi, sehingga energi penghalang ( $\Delta E$ ) astemizol dalam menembus membran isopropil miristat adalah tinggi.

Nilai entalpi ( $\Delta H$ ) senyawa astemizol melewati membran isopropil miristat adalah positif (+). Nilai positif ini berarti proses transpor melewati membran isopropil miristat membutuhkan energi dari luar (proses endotermik). Interaksi yang terjadi antara astemizol dengan membran isopropil miristat terutama berupa ikatan hidrogen dengan  $\Delta H$  sebesar sekitar 5,6 kkal.

Berdasarkan energi bebas ( $\Delta F$ ) pada tabel II, senyawa astemizol melewati membran isopropil miristat mempunyai nilai negatif (-) dan hal ini memberikan indikasi proses transpor senyawa astemizol melewati membran isopropil miristat berlangsung spontan

Nilai entropi ( $\Delta S$ ) senyawa astemizol bernilai positif (+). Hal ini berarti proses transpor senyawa astemizol melewati membran isopropil miristat mengakibatkan keadaan sistem menjadi lebih acak.

## KESIMPULAN

1. Kinetika astemizol dalam transpor melewati membran isopropil miristat mengikuti kinetika orde nol.
2. Transpor astemizol melewati membran isopropil miristat dipengaruhi oleh lipofilisitas membran dan lipofilisitas astemizol.

3. Energi penghalang ( $\Delta E$ ) astemizol dalam melewati membran isopropil miristat adalah sebesar 6.251 kal/mol, interaksi yang terjadi antara membran dengan astemizol berlangsung spontan. Berdasarkan nilai entalpi ( $\Delta H$ ) dapat dikatakan ikatan yang terjadi antara astemizol dengan membran terutama berupa ikatan hidrogen. Harga entropi ( $\Delta S$ ) menunjukkan sistem menjadi lebih acak.

#### KEPUSTAKAAN

Al-Obaid,A.M., dan Mian,M.S., 1991. *Analytical Profiles of Drug Substances*, Vol. 20, 173-208, Academic Press, Inc., New York.

Fleming,R., Guy,R.H., dan Hadgraft,J., 1983. Kinetics and Thermodynamics of Interfacial Transfer, *J. Pharm.Sci.*, 72:142-145.

Hayton,W.L., Guttman,D.E., dan Levy,G., 1972. Effect of Complex Formation on Drug Absorption XI: Complexation of Prednisone with Dialkylpropion amides and Its Effect on Prednisone Transfer through an Artificial Lipoid Barrier. *J.Pharm. Sci.*, 61:356-361.

Reynolds,J.E.F., 1993. *Martindale The Extra Pharmacopeia*, 30<sup>th</sup> ed., 931. The Pharmaceutical Press. London.

Schumacher,G.E., dan Nagwekar,J.B., 1974. Kinetic and Thermodynamic Aspects of In Vitro Interphase Transfer of Sulfonamides I: Influence of Methyl Group Substitution on Transfer of Unionized Sulfonamides. *J.Pharm. Sci.*, 63: 240-244.