

Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin Bioavailability Study of Aspirin Floating Tablet

By Agus Siswanto

Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin

3 Bioavailability Study of Aspirin Floating Tablet

Agus Siswanto, Achmad Fudholi, Akhmad Kharis Nugroho, Sudibyo Martono

Abstrak

Aspirin adalah golongan obat NSAID yang juga mempunyai efek antiplatelet untuk pencegahan stroke. Beberapa pendekatan formulasi aspirin dalam berbagai bentuk sediaan telah dilakukan. Formulasi aspirin dalam sediaan tablet konvensional sering menimbulkan efek iritatif di lambung. Aspirin diabsorpsi secara cepat di saluran pencernaan bagian atas. Oleh karena itu, inovasi formulasi dalam bentuk tablet *floating* diharapkan mampu memperbaiki profil bioavailabilitas aspirin. Sistem *floating* akan mempertahankan sediaan untuk lebih lama tinggal di lambung sehingga tersedia waktu absorpsi yang cukup bagi aspirin di bagian lambung dan usus bagian atas. Tujuan penelitian ini adalah menentukan bioavailabilitas relatif tablet *floating* aspirin terhadap tablet aspirin salut enterik pada kelinci dengan metode *crossover design*. Sampel darah diambil dari vena marginalis telinga kelinci hingga 10 jam. Kadar aspirin dan asam salisilat dalam darah ditentukan dengan metode HPLC dengan asam benzoat sebagai standar internal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet *floating* aspirin mempunyai bioavailabilitas lebih baik dengan T_{maks} yang lebih pendek ($T_{maks} = 45$ menit) dan kadar aspirin yang lebih seragam dibandingkan tablet salut enterik ($T_{maks} = 320$ menit), meskipun parameter AUC dan Cp_{maks} keduanya tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Kata kunci: Bioavailabilitas; Tablet floating; Aspirin

6

Abstract

Aspirin is a non-steroidal anti-inflammatory drug with potential as antiplatelet for stroke prophylaxis. Several approaches of aspirin formulations in various dosage forms have been performed. Formulations of aspirin in conventional tablet dosage form often cause gastric irritation. Aspirin is rapidly absorbed in the upper gastrointestinal tract, especially the first small intestine. Therefore formulation of floating drug delivery system are designed to improve the bioavailability of aspirin. The floating system will retain the tablet in stomach, allowing sufficient absorption time for aspirin in stomach and upper intestine. Aim of this study was to determine relative bioavailability of aspirin floating tablets compared to the aspirin enteric coated tablets in rabbits with crossover design method. Serial blood samples were collected from rabbit ear marginal vein over a 10-h period. Drugs concentration in plasma (aspirin and salicylic acid) were determined by HPLC with benzoic acid as internal standard. The results showed that the floating aspirin tablet has better bioavailability with shorter t_{max} and more uniform of aspirin levels compared to enteric coated tablets, though the parameters AUC and Cp_{max} both of those products were not significant ($p > 0.05$).

Keywords: Bioavailability; Floating tablets; Aspirin

PENDAHULUAN

Beberapa pendekatan formulasi aspirin dalam berbagai bentuk sediaan telah dilakukan. Formulasi aspirin dalam sediaan tablet konvensional menimbulkan efek iritatif di lambung. Hasil penelitian Siswanto dkk telah mendapatkan formula optimum tablet *floating* aspirin. Tablet memenuhi persyaratan kualitas fisik yang baik meliputi: bobot tablet yang seragam (CV = 1,45 %), kekerasan 6,42 kg, kerapuhan tablet rendah (0,158 %), kadar aspirin yang tinggi (99,55 %) dan kadar cemaran asam salisilat yang rendah (1,24 %). Untuk mengetahui karakteristik pelepasan tablet *floating* aspirin secara *in vivo* maka perlu dilakukan uji bioavailabilitas. Bioavailabilitas merupakan suatu ukuran kecepatan dan jumlah zat aktif yang berada dalam sirkulasi sistemik dan mampu mencapai tempat aksi.

METODE

Penelitian dilakukan di laboratorium farmakologi-toksikologi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

Alat dan bahan

Alat yang digunakan meliputi: HPLC Shimadzu (LC-10ATVP, SPD-10A VP, SCL-10A VP), kolom HPLC (LiChroCART 250-4,6 Purospher Star RP-18 Endcapped 5 μ m, Merck), mikropipet 10-100 μ L (Socorex), mikropipet 100-1000 μ L (Socorex), neraca analitik (Shimadzu ATX 224 & AUW 220D), pH meter (Metrohm), eppendorf centrifuge 5418, jarum suntik 1 mL, mikrotube (Eppendorf), autovortex SA5 (Stuart scientific), sonikator (Branson 1510), Haier Deep freezer, dan alat-alat gelas.

Bahan yang digunakan meliputi: Tablet *floating* aspirin (Laboratorium teknologi farmasi UGM), aspirin (*working standard*, PT. Bintang Toedjoe), dan tablet aspirin salut enterik (Ascardia, PT. Pharos), Asam benzoat, asam perklorat 60%, kalium oksalat, asam ortofosfat, KH₂PO₄, NaF, dan etanol absolut (derajat analisa, Merck). Asetonitril LiChrosolv dan metanol LiChrosolv (pro HPLC, Merck). N₂ cair (Samator), akuabides (PT. Widatra Bhakti), kelinci jantan (*Lepus curpaeums*) (berat 3-3,5 kg), dan dietil eter (derajat analisa, Univar).

Rancangan percobaan

Uji bioavailabilitas relatif tablet *floating* aspirin (A) dilakukan dengan metode *cross over design* sebagaimana tampak pada Tabel 1 menggunakan tablet aspirin salut enterik (B) sebagai pembanding. Ijin kelaikan etik diperoleh dari LPPT UGM dengan nomor: 201/KEC-LPPT/XI/2014.

Tabel 1. Pemberian sediaan tablet dengan metode *cross over design*

Kelinci	Minggu ke-			
	1	2	3	4
1	Tablet TFA	Istirahat	Istirahat	Tablet TSA
2	Tablet TSA	Istirahat	Istirahat	Tablet TFA
3	Tablet TFA	Istirahat	Istirahat	Tablet TSA

Keterangan: TFA = tablet *floating* aspirin, TSA = tablet salut enterik aspirin

Preparasi kelinci

Kelinci (*Lepus curpaeums*) diperoleh dari peternakan di wilayah kabupaten Banyumas. Hewan yang digunakan adalah 3 kelinci jantan dengan berat 3-3,5 kg. Kelinci diaklimatisasikan dengan lingkungan selama 2 minggu dan dipuasakan 12 jam sebelum dipakai dalam percobaan.

Pemberian sediaan

Tablet diberikan secara oral dengan masa istirahat (*wash out period*) selama 2 minggu sebelum mendapatkan perlakuan berikutnya (Tabel 1).

Pengambilan darah

Sampel darah sejumlah 1,0 mL diambil dari vena marginalis telinga kelinci pada menit ke-0, 3, 6, 9, 12, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, dan 600. Darah ditampung dalam mikrotube yang mengandung 100 μ L larutan campuran NaF 25 μ g/mL & kalium oksalat 20 μ g/mL. Selama uji berlangsung, kelinci dipuasakan dan hanya diberi minum akuabides sebanyak 2 mL setiap 1 jam.¹²

Penetapan kadar analit dalam plasma

Kadar aspirin dan asam salisilat ditetapkan menggunakan HPLC dengan fase gerak asetonitril : dapar fosfat 20 mM pH 2,5 (30:70 v/v), kolom LiChroCART 250-4,6 Purospher Star RP-18 Endcapped (5 μ m), dan detektor UV pada panjang gelombang 230 nm. Sampel darah yang diperoleh segera divortex selama 10 detik, kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 10.000 xg selama 10 menit sehingga diperoleh bagian plasma (disimpan dalam wadah dengan penangas es). Plasma segera diekstraksi (dalam waktu kurang dari 60 menit) dengan prosedur sebagai berikut: 250 μ L plasma, ditambah 20 μ L larutan asam benzoat kadar 0,025 μ g/mL (sebagai standar internal) dan 20 μ L asam perklorat 17,5%, divortex 10 detik, kemudian ditambah 1,0 mL dietil eter, divortex 3 menit. Larutan sampel disentrifugasi pada kecepatan 12.000 xg selama 3 menit sehingga diperoleh fase organik (bagian atas) dan fase air (bagian bawah). Fase organik diambil seluruhnya, ditempatkan dalam vial, dan diuapkan di bawah aliran N₂ cair. Residu yang diperoleh direkonstitusi dengan 500 μ L pelarut asetonitril:dapar fosfat 20 mM pH 2,5 (2:7). Sampel selanjutnya disimpan dalam freezer pada suhu -40°C.

Analisa data

Bioavailabilitas relatif (F_{relatif}) ditentukan berdasarkan parameter AUC tablet *floating* aspirin dibandingkan dengan tablet salut enterik. Harga parameter AUC dibandingkan secara statistik dengan uji t pada taraf kepercayaan 95% menggunakan perangkat lunak SPSS versi 16.0.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Beragam metode dapat digunakan untuk menentukan ketersediaan hayati, misalnya dengan menentukan konsentrasi obat dalam plasma darah, ekskresi obat melalui urin, efek akut farmakodinamik, observasi klinik, dan studi pelepasan obat. Uji bioavailabilitas dilakukan dengan metode *cross over design* untuk meminimalkan pengaruh variabilitas fisiologis hewan uji terhadap profil farmakokinetik dan bioavailabilitas sediaan. Satu hewan coba mendapatkan perlakuan sediaan yang berbeda secara bergantian setelah masa istirahat yang cukup selama 2 minggu.

Profil kromatogram

Kadar aspirin dan asam salisilat dalam plasma ditentukan dengan metode analisis HPLC fase terbalik menggunakan asam benzoat sebagai standar internal. Gambar 1 menunjukkan contoh profil kromatogram sampel blangko plasma sebelum perlakuan (1a) dan kromatogram sampel plasma kelinci pada menit ke-30 setelah pemberian tablet *floating*. Kromatogram menunjukkan waktu retensi analit secara berturut-turut aspirin (6,017 menit), asam benzoat (7,067 menit), dan asam salisilat (8,767 menit).

Bioavailabilitas relatif tablet *floating* aspirin

Bioavailabilitas relatif adalah ketersediaan hayati suatu obat dari suatu produk dibandingkan dengan produk standar yang disarankan. Sebagai produk pembanding digunakan tablet salut enterik aspirin pada dosis yang sama 80 mg dan rute pemberian secara oral.¹⁰ Kadar analit dalam plasma yang dipantau meliputi aspirin dan asam salisilat. Pemantauan kadar asam salisilat sebagai metabolit utama diperlukan karena dalam sistem biologis aspirin sangat mudah terhidrolisis.⁶ Setelah pemberian secara oral tablet *floating*, kadar aspirin dalam darah sangat rendah. Oleh karena itu selain aspirin, asam salisilat juga digunakan sebagai indikator bioavailabilitas tablet aspirin.

Tabel 2. Parameter AUC, $C_{p_{maks}}$, dan T_{maks} tablet *floating* vs salut enterik aspirin berdasar kadar aspirin dalam darah

Parameter	Rata-rata \pm SD (n=3)		Thitung*	Ttabel	Kesimpulan
	TFA	TSA			
AUC (menit. μ g/mL)	41,52 \pm 14,65	54,59 \pm 37,24	0,615	2,920	Tidak berbeda bermakna Berbeda
T_{maks} (menit)	45,00 \pm 39,69	320 \pm 69,28	7,042	2,920	bermakna
$C_{p_{maks}}$ (μ g/mL)	0,68 \pm 0,22	0,78 \pm 0,65	0,233	2,920	Tidak berbeda bermakna

Keterangan: *Data diolah dengan SPSS 16.0 pada taraf kepercayaan 95%

Tabel 3. Parameter AUC, $C_{p_{maks}}$, dan T_{maks} tablet *floating* vs salut enterik aspirin berdasar kadar asam salisilat dalam darah

Parameter	Rata-rata \pm SD (n=3)		Thitung*	Ttabel	Kesimpulan
	TFA	TSA			
AUC (menit. μ g/mL)	6222,44 \pm 1149,02	5950,97 \pm 1973,88	0,186	2,920	Tidak berbeda bermakna
T_{maks} (menit)	220 \pm 34,64	280 \pm 34,64	**	2,920	**
$C_{p_{maks}}$ (μ g/mL)	22,65 \pm 2,64	28,04 \pm 6,79	2,117	2,920	Tidak berbeda bermakna

Keterangan: *Data diolah dengan SPSS 16.0 pada nilai $p < 0,05$

** korelasi data tidak dapat dihitung karena SD keduanya sama

Berdasarkan data kadar aspirin, parameter bioavailabilitas tablet *floating* dan tablet salut enterik tersaji pada Tabel 2. Meskipun nilai AUC kedua produk berbeda namun hasil analisis statistik menunjukkan $t_{hitung} = 0,637 < t_{tabel} = 2,920$. Artinya nilai AUC kedua produk tidak berbeda bermakna. Berdasarkan parameter AUC maka perbedaan bentuk sediaan tidak mempengaruhi secara bermakna bioavailabilitas aspirin kedua produk. Demikian juga hasil uji t parameter $C_{p_{maks}}$ menunjukkan bahwa kedua produk tidak berbeda bermakna ($t_{hitung} = 7,042 < t_{tabel} = 2,290$). Namun parameter T_{maks} menunjukkan nilai yang berbeda bermakna dengan $t_{hitung} = 0,233 < t_{tabel} = 2,290$.

Meskipun parameter AUC dan $C_{p_{maks}}$ kedua produk tidak berbeda, namun tablet *floating* mempunyai T_{maks} yang lebih pendek sehingga kadar obat dalam darah tercapai lebih awal. Demikian halnya, evaluasi terhadap parameter bioavailabilitas menggunakan kadar asam salisilat pada Tabel 3 menunjukkan AUC dan $C_{p_{maks}}$ yang tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Namun tablet *floating* aspirin memberikan T_{maks} yang lebih pendek. Tablet *floating* aspirin mampu melepaskan segera zat aktif pada menit-menit awal. Akibatnya penyerapan aspirin terjadi lebih awal sehingga T_{maks} tablet *floating* lebih pendek.

Profil farmakokinetik tablet *floating* aspirin

Profil farmakokinetik kedua produk tersaji pada Gambar 2 dan 3. Tablet *floating* menunjukkan profil kadar aspirin yang lebih baik dibandingkan tablet salut enterik. Setelah itu asam salisilat akan mendominasi sebagai metabolit utama dalam darah. Bentuk tablet *floating* mampu mempertahankan bentuk utuh aspirin dalam darah hingga menit ke-240.

Absorpsi aspirin dari tablet *floating* lebih baik dibandingkan tablet salut enterik. Tablet *floating* mempunyai T_{maks} aspirin lebih pendek dan absorpsi aspirin terjadi secara kontinyu. Sementara itu, absorpsi aspirin tablet enterik terjadi secara fluktuatif. Hal ini menunjukkan bahwa tablet *floating* mampu memperbaiki bioavailabilitas aspirin.

Kadar aspirin dan asam salisilat tablet *floating* mirip profil farmakokinetik sediaan *repeat action* dengan puncak ganda (Gambar 2 dan 3). Formulasi tablet *floating* mampu melepaskan obat dengan segera di awal waktu dan kemudian pelepasan terjadi secara kontinyu dalam waktu tertentu. Tablet *floating* mempunyai profil farmakokinetik yang ideal untuk sediaan *sustained release*.

Profil farmakokinetik asam salisilat dari tablet salut enterik menunjukkan adanya waktu tunda (*lag time*) pada proses absorpsi (Gambar 2). Asam salisilat berada dalam darah setelah 180-240 menit. Tablet salut enterik dirancang untuk melepaskan obat di usus halus. Pada pemberian tablet secara oral maka sediaan akan tinggal di lambung hingga waktu pengosongan lambung. Setelah sampai di usus halus maka tablet akan hancur karena pengaruh pH yang lebih tinggi sehingga obat dilepaskan dan diabsorpsi ke dalam darah. Fenomena *lag time* pada fase absorpsi ini akan menunda onset obat. Selain itu profil farmakokinetik tablet salut enterik juga menunjukkan kadar asam salisilat dalam darah yang lebih tinggi dibandingkan tablet *floating*. Hal ini dapat berpotensi menimbulkan efek samping yang lebih besar.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet *floating* aspirin mempunyai bioavailabilitas lebih baik dengan T_{maks} yang lebih pendek dan kadar aspirin yang lebih seragam dibandingkan tablet salut enterik, meskipun parameter AUC dan $C_{p_{maks}}$ keduanya tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$).

Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin Bioavailability Study of Aspirin Floating Tablet

ORIGINALITY REPORT

4%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	www.merckmillipore.co.id Internet	19 words — 1%
2	www.scribd.com Internet	18 words — 1%
3	ejournal.litbang.kemkes.go.id Internet	18 words — 1%
4	repository.unika.ac.id Internet	9 words — < 1%
5	es.scribd.com Internet	8 words — < 1%
6	invenio.nusl.cz Internet	8 words — < 1%

EXCLUDE QUOTES ON

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON