

Uji Bioavailabilitas Tablet Floating Aspirin

Bioavailability Study of Aspirin Floating Tablet

Agus Siswanto^{1*}, Achmad Fudholi², Akhmad Kharis Nugroho², Sudibyo Martono²

¹Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia

²Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Indonesia

*E-mail: gus_ump@yahoo.com

Diterima: 12 April 2017

Direvisi: 28 Juli 2017

Disetujui: 30 Juli 2017

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

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

Selain sebagai analgetik, aspirin saat ini efektif digunakan sebagai antiplatelet untuk profilaksis serangan stroke.^{1,2,3} Aspirin bekerja melalui penghambatan siklo-oksigenase yang bertanggungjawab terhadap pembentukan tromboksan A₂ yang merupakan aktivator agregasi platelet.^{4,5}

Aspirin mempunyai bioavailabilitas yang rendah akibat *first pass effect metabolism* dan hidrolisis menjadi salisilat di dinding usus.⁶ Absorpsi aspirin terjadi secara cepat di saluran pencernaan bagian atas terutama di bagian pertama duodenum.² Beberapa pendekatan formulasi aspirin dalam berbagai bentuk sediaan telah dilakukan. Formulasi aspirin dalam sediaan tablet konvensional menimbulkan efek iritatif di lambung. Sementara itu, formulasi aspirin dalam bentuk tablet salut enterik menyebabkan penurunan absorpsi.⁷ Formulasi dalam sistem *floating* (mengapung dalam cairan lambung) bermanfaat untuk meningkatkan bioavailabilitas dan memperpanjang efek terapi.⁸

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 %). Tablet juga menunjukkan karakter *floating* yang baik ($F_{lag\ time} = 25,16$ detik dan tablet tetap utuh selama 8 jam) dan profil disolusi sesuai yang diinginkan ($C_{60} = 22,73$ % dan $T_d = 300,03$ menit).⁹

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. Ketersediaan hayati suatu obat dapat dapat dinyatakan dalam ketersediaan

hayati absolut atau ketersediaan hayati relatif.¹⁰ Parameter bioavailabilitas merupakan indikator penting dalam kontrol kualitas suatu produk obat serta bermanfaat untuk memperkirakan efektifitas terapi.¹¹

METODE

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

Alat dan bahan

Alat yang digunakan meliputi: HPLC Simadzu (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	Tablet TSA	
2	Tablet TSA	Istirahat	Tablet TFA	
3	Tablet TFA	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 asetronitril : 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. Tidak lebih dari 12 jam setelah penyimpanan, sampel beku dicairkan dalam wadah penangas es, kemudian diinjeksikan ke sistem HPLC dengan volume 20 μ L dan kecepatan alir 1,5 mL/menit.¹²

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

Formulasi aspirin dalam tablet *floating* dimaksudkan untuk mempertahankan tablet tinggal lebih lama di lambung.¹³ Aspirin merupakan senyawa yang bersifat asam dengan pKa = 3,5 sehingga peningkatan waktu tinggal di lambung diharapkan mampu meningkatkan

absorpsi, memperbaiki profil farmakokinetika, dan memperpanjang pelepasan obat.¹⁴

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. Pengukuran konsentrasi obat dalam darah, plasma, atau serum merupakan data yang paling objektif dan langsung untuk menentukan ketersediaan hayati obat dalam peredaran darah.¹⁰

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.

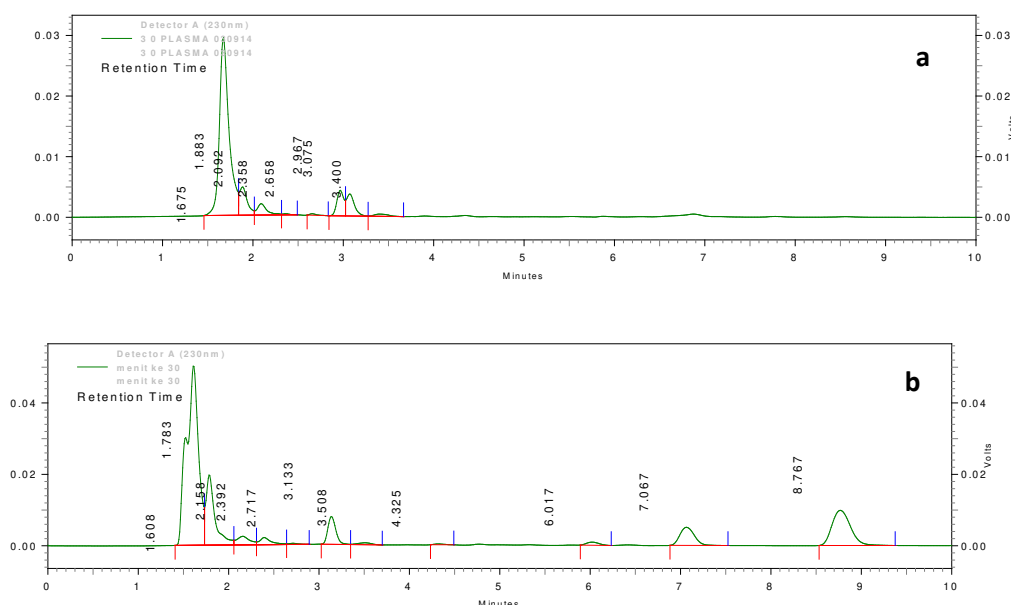
Profil kromatogram

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.



Gambar 1. Contoh kromatogram sampel blangko plasma (a) dan sampel plasma kelinci 3 pada menit ke-30 setelah pemberian tablet *floating* aspirin (b)

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)		T_{hitung}^*	T_{tabel}	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
T_{maks} (menit)	45,00 $\pm$ 39,69	320 $\pm$ 69,28	7,042	2,920	Berbeda 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)		T_{hitung}^*	T_{tabel}	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

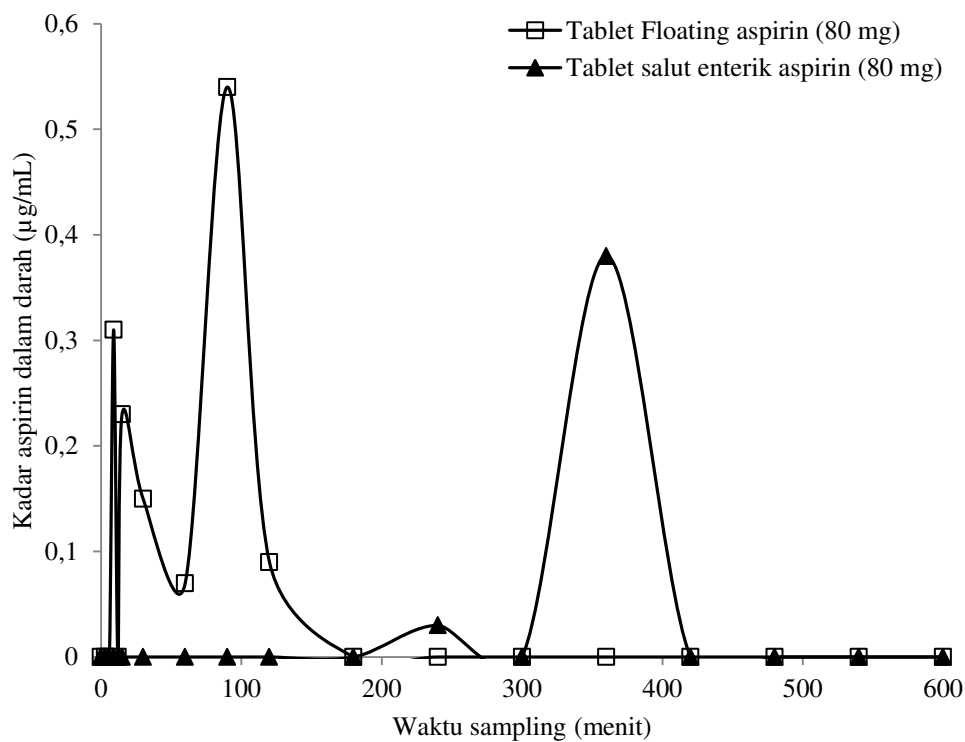
Berdasarkan data kadar aspirin, parameter bioavailabilitas tablet *floating* dan tablet salut enterik tersaji pada Tabel 2. Meskipun nilai AUC kedua produk berbeda namun hasil analisis statistik menunjukkan $t_{hitung} = 0,637 < t_{tabel} = 2,920$. Artinya nilai AUC kedua produk tidak berbeda bermakna. 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

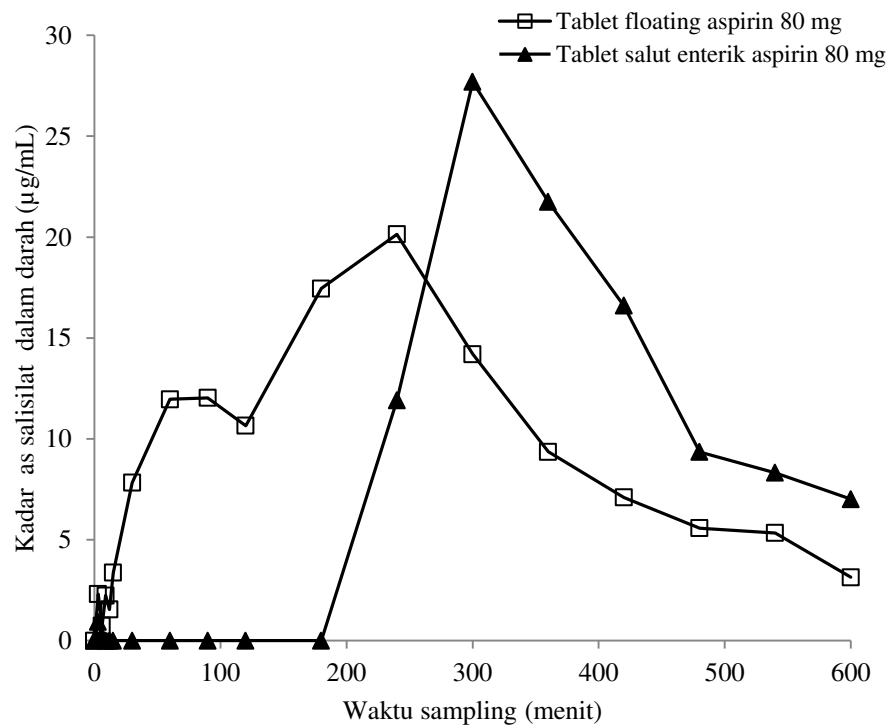
memberikan T_{maks} yang lebih pendek. Tablet *floating* aspirin mampu melepaskan segera zat aktif pada menit-menit awal. Hal ini terjadi karena pengaruh komposisi eksipien dalam tablet. $NaHCO_3$ bereaksi dengan cairan lambung yang bersifat asam menghasilkan gas CO_2 .¹⁵ Produksi gas CO_2 mengakibatkan tablet cenderung cepat hancur sehingga pada menit-menit awal aspirin dapat dilepaskan dengan segera ke dalam medium.¹⁶ 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. Pada 20 menit pertama setelah pemberian secara oral tablet konvensional, aspirin merupakan bentuk utama obat di dalam plasma.⁴ 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.



Gambar 2. Contoh profil kadar aspirin dalam darah kelinci 2 tablet *floating* aspirin dan tablet salut enterik yang diberikan secara *oral*



Gambar 3. Profil kadar asam salisilat dalam darah kelinci tablet *floating* aspirin dan tablet aspirin salut enterik yang diberikan secara *oral* (n = 3)

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. Obat dilepaskan secara perlahan-lahan di lambung, sebagian besar aspirin dalam bentuk molekul utuh, sehingga absorpsi terjadi secara kontinyu dan kadar aspirin dalam darah berada dalam durasi yang lebih lama.⁶

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*. Sediaan mampu memberikan konsentrasi obat pada tempat aksi secara cepat dan kemudian secara konstan dipertahankan selama waktu yang diinginkan.¹⁷

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 ($p > 0,05$).

DAFTAR RUJUKAN

1. Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med*. 2002; 346(19):1468-74.
2. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000;101:1206-18.
3. Patrono C, Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28:s25-s32.
4. Kannan S, Manivannan R, Balasubramaniam A, Kumar NS. Formulation and evaluation of aspirin delayed release tablet. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*. 2010;1(4):1-3.
5. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J.Am.Coll.Cardiol*. 2005;46:986-93.
6. Sweetman SC, Editor. *Martindale the complete drug reference*. Thirty-sixth ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
7. McEvoy, G.K, editor. *AHFS drug information*. Bethesda USA: American Society of Health-System Pharmacist; 2002.
8. Suratri A. Floating drug delivery systems to increase gastric retention of drugs: a review. *RJPT*. 2008;1(4).
9. Siswanto A, Fudholi A, Nugroho AK, Martono S. In vitro release modeling of aspirin floating tablets using DDSolver. *Indonesian J. Pharm*. 2015;26(2):94-102.
10. Shargel L, Yu ABC. *Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics*, 4th Ed., New York: Appleton & Lange; 1999.
11. Bamigbola EA, Ibrahim MA, Attama AA, Arute JE. Comparative bioequivalence assessment of aspirin tablets marketed in Nigeria. *Int J Health Res*. 2009;2(4):375-9.

12. Siswanto A, Fudholi A, Nugroho AK, Martono S. Validasi metode HPLC untuk penetapan kadar aspirin dan asam salisilat dalam plasma kelinci (*Lepus curpaeums*) secara simultan. Jurnal Kefarmasian Indonesia. 2016;6(2):68-78.
13. Gopalakrishnan S, Chenthilnathan A. Floating drug delivery systems: a review. Journal of Pharmaceutical Science and Technology. 2011;3(2):548-54.
14. Moffat AC, Osselton MD, Widdop B, Watts J, editor. Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. Fourth edition. London-Chicago: Pharmaceutical Press; 2011.
15. Siswanto A, Fudholi A, Nugroho AK, Martono S. Pengaruh medium disolusi dan penggunaan *sinker* terhadap profil disolusi tablet *floating* aspirin. Pharmacy. 2014;11(02):218-31.
16. Pandey S, Devmurari V, Paridhi S, Mahalaxmi R. Development and in vitro evaluation of propranolol hydrochloride based gastro-retentive floating tablet. Der Pharmacia Lettre. 2010;(2):75-86.
17. Collett J, Moreton C. Modified-release peroral dosage form. in Aulton ME. Pharmaceutics: the science of dosage form design. Ed. II. Edinburg: Churchill Livingstone; 2002.