

Pemodelan Farmakokinetika Tablet *Floating* Aspirin pada Kelinci dengan *PKSolver*

(Pharmacokinetic Modeling of Aspirin Floating Tablet in Rabbits with *PKSolver*)

AGUS SISWANTO^{1*}, ACHMAD FUDHOLI², AKHMAD KHARIS NUGROHO², SUDIBYO MARTONO²

¹Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto Jl. Raya Dukuh Waluh Purwokerto 53142, Indonesia.

²Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Sekip Utara Jogjakarta 55281, Indonesia.

Diterima 31 Desember 2015, Disetujui 30 Juli 2016

Abstrak: Aspirin selain sebagai analgetik juga efektif digunakan sebagai antiplatelet untuk profilaksis stroke. Aspirin diabsorpsi secara cepat di saluran pencernaan bagian atas terutama di bagian pertama usus halus. Formulasi dalam bentuk tablet *floating* diharapkan mampu memperbaiki profil farmakokinetika aspirin. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan model farmakokinetika tablet *floating* aspirin pada kelinci dengan *PKSolver*. Penentuan model dengan *PKSolver* berdasarkan parameter: 1) *visual goodness of fit* (GOF) dan 2) parameter statistik yang meliputi *Akaike's information criterion* (AIC) dan *Schwarz criterion* (SC). Berdasarkan kedua parameter tersebut menunjukkan bahwa model *multiple site absorption* (MAS) merupakan model terbaik untuk menjelaskan farmakokinetika tablet *floating* aspirin. Pelepasan dan absorpsi aspirin dari tablet *floating* terjadi melalui 2 tahap sehingga menghasilkan profil farmakokinetika dengan puncak ganda akibat absorpsi yang terjadi secara paralel di dalam lambung.

Kata kunci: *PKSolver*, *multiple absorption site*, tablet *floating* aspirin.

Abstract: Aspirin is an effective analgesic which is also used as an antiplatelet therapy for stroke prophylaxis. Aspirin is rapidly absorbed in the upper gastrointestinal tract, especially in the first of the small intestine. Formulation of floating drug delivery system are designed to improve the bioavailability of aspirin. The aim of this study was to determine pharmacokinetic model of floating tablets of aspirin in rabbits with *PKSolver*. *PKSolver* was used to evaluate the models based on the parameters: 1) visual goodness of fit (GOF), and 2) statistical criteria including the Akaike Information Criterion (AIC) and the Schwarz criterion (SC). Both the GOF and statistical criteria evaluations indicated multiple absorption site model as the best model describing pharmacokinetic of aspirin floating tablet. The release and absorption of aspirin floating tablet occurs through two phases resulting pharmacokinetic profile with a double peak due to absorption occur in parallel in the stomach.

Keywords: *PKSolver*, *multiple absorption site*, floating tablet of aspirin.

* Penulis korespondensi, Hp. 085729392037
e-mail: gus_ump@yahoo.com

PENDAHULUAN

ASPIRIN adalah obat antinflamasi non steroid yang mempunyai efek antiplatelet untuk pencegahan stroke^(1,2,3). Aktivitas antiplatelet tergantung pada penghambatan *irreversible* siklooksigenase yang bertanggungjawab terhadap pembentukan tromboksan A2, suatu enzim aktivator agregasi platelet^(4,5).

Aspirin diabsorpsi secara cepat di saluran pencernaan bagian atas terutama di bagian pertama duodenum⁽²⁾, namun mempunyai bioavailabilitas yang rendah akibat *first pass effect metabolism* dan hidrolisis menjadi salisilat di dinding usus⁽⁶⁾. Tablet *floating* merupakan salah satu alternatif bentuk sediaan yang dapat memperbaiki absorpsi dan bioavailabilitas aspirin⁽⁷⁾.

Analisis waktu-konsentrasi obat atau konsentrasi efektif memainkan peran penting dalam penelitian farmakokinetika dan farmakodinamik. Berbagai pendekatan kalkulasi matematik, optimasi algoritma, dan *plotting* grafik merupakan hal yang esensial untuk analisis data farmakokinetika⁽⁸⁾. Pemilihan model farmakokinetika yang tepat merupakan hal yang penting untuk evaluasi kuantitatif proses transport obat dalam tubuh.

PKSolver merupakan *add-in MS Excel* yang dikembangkan untuk aplikasi analisis farmakokinetika/farmakodinamik (PK/PD). Selain dengan pendekatan kompartemen, *PKSolver* juga menyediakan pemodelan untuk data farmakokinetika dengan puncak ganda melalui model *multiple site absorption* (MAS)⁽⁸⁾. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan model farmakokinetika tablet *floating* aspirin dengan bantuan program *PKSolver*.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Aspirin (Jilin Pharmaceutical Co. China), NaHCO₃ (Tosoh Corporation Japan), HPMC K4M CR dan etil selulosa Standard 20 Premium (Colorcon), Aerosil, dikalsium fosfat anhidrat (Budenheim Jerman), aspirin (*working standard*, Bintang Toejoe), asam benzoat (derajat analisa, Merck), akuabides (PT Widatra Bhakti), HPO₃ (derajat analisa, Merck), KH₂PO₄ (derajat analisa, Merck), asetonitril LiChrosolv (pro HPLC, Merck), methanol LiChrosolv (pro HPLC, Merck), N₂ cair (Samator), asam perklorat 60 % (derajat analisa, Merck), kalium oksalat (derajat analisa, Merck), kelinci jantan galur New Zealand (berat 3-3,5 kg), dietil eter (derajat analisa, Univar), dan etanol absolut (derajat analisa, Merck).

Alat. Mesin tablet *single punch* (Korsch, Jerman), *flowability tester* (Erweka), *hardness tester* (Stokes Monsanto), *dissolution tester* (Erweka DT 600),

disintegration tester (Erweka), *abrasive tester* (Erweka), HPLC Simadzu (LC-10ATVP, SPD-10A VP, SCL-10A VP), kolom HPLC (LiChroCART 250x4,6 mm Purospher Star RP-18 Endcapped 5 µm, Merck), mikropipet 10-100 µL (Socorex), mikropipet 100-1000 µL (Socorex), neraca analitik (Simadzu ATX 224 dan AUW 220D), pH meter (Metrohm), eppendorf *centrifuge* 5418, jarum suntik 1 mL, mikrotube (Eppendorf), *autovortex* SA5 (Stuart scientific), sonikator (Branson 1510), *Haier Deep freezer*.

METODE. Pembuatan Tablet *Floating* Aspirin.

Tablet dibuat dengan metode cetak langsung sebagaimana komposisi pada Tabel 1. Aspirin, HPMC K4M CR, NaHCO₃, Ethocel, dikalsium fosfat anhidrat dan aerosil dicampur dalam *cube mixer* selama 3 menit dan kecepatan putar 30 rpm. Massa dicetak menggunakan mesin tablet *single punch* dengan bobot 200 mg menggunakan matriks berdiameter 9 mm.

Tabel 1. Formula tablet *floating* aspirin.

Bahan	Jumlah (mg)/ tablet
Aspirin	80,00
HPMC K4M CR	33,873
NaHCO ₃	30,365
Ethocel	35,762
Aerosil	2,00
Dikalsium fosfat anhidrat	18,00
Bobot tablet (mg)	200,0

Sifat Fisik Tablet *Floating* Aspirin. Uji keseragaman bobot dilakukan dengan penimbangan terhadap 20 tablet satu persatu dan dibandingkan dengan persyaratan Farmakope Indonesia. Kekerasan tablet ditentukan dengan menggunakan *stokes Monsanto hardness tester*. Uji kerapuhan dilakukan terhadap 20 tablet menggunakan *abrasive tester* dan ditentukan persentase kehilangan massa tablet.

Uji *Floating Lag Time* (F_{lag} time). Tablet dimasukkan dalam beker gelas yang berisi 100 mL cairan lambung buatan pH 1,2 (tanpa pepsin). Waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk muncul ke permukaan medium disolusi dinyatakan dalam detik⁽⁹⁾.

Penetapan Kadar Tablet. Diambil 20 tablet secara acak, ditimbang satu persatu 10 tablet dari 20 tablet, dihitung bobot rata-ratanya dan digerus sampai halus. Ditimbang seksama serbuk 200 mg yang setara dengan 80 mg aspirin. Serbuk dimasukkan ke dalam labu takar 100 mL, ditambah etanol absolut 2,0 mL dan cairan lambung buatan (tanpa pepsin) sampai tanda. Larutan diaduk dalam *stirrer* selama 60 menit, kemudian disaring dengan kertas saring.

Larutan dibaca pada panjang gelombang maksimum asam salisilat (278 nm) dan aspirin (304 nm). Penetapan kadar aspirin dan asam salisilat dilakukan dengan metode spektrofotometri simultan.

Uji Farmakokinetika. Uji farmakokinetika tablet *floating* aspirin dilakukan pada 3 ekor kelinci. Izin kelaikan etik diperoleh dari LPPT UGM. Kelinci diadaptasikan dengan lingkungan selama 2 minggu dan dipuaskan 12 jam sebelum dipakai dalam percobaan. Tablet diberikan secara oral. Sampel darah diambil sebanyak 1,0 mL dari vena marginalis telinga pada menit ke-0, 3, 6, 9, 12, 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540 dan 600. Darah ditampung ke dalam mikrotube yang mengandung 100 μ L larutan campuran NaF 25 μ g/mL & kalium oksalat 20 μ g/mL. Selama uji berlangsung, kelinci dipuaskan dan hanya diberi minum akuabides sebanyak 2 mL setiap 1 jam.

Validasi Metode Penetapan Kadar Aspirin dengan HPLC. Kadar aspirin ditetapkan dengan metode HPLC (Simadzu LC-10ATVP) 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), detektor UV 230 nm (SPD-10A VP), kecepatan alir 1 mL/menit, dan volume injeksi 20 μ L. Asam benzoat digunakan sebagai standar internal.

Uji Kesesuaian Sistem: larutan campuran aspirin 10 μ L/mL dan asam benzoat 10 μ L/mL dalam pelarut asetonitril: dapar fosfat 20 mM pH 2,5 (2 :7) diinjeksikan dalam sistem HPLC sebanyak 6 kali.

Penyiapan Plasma: Darah sebanyak 1,0 mL diambil dari vena marginalis kelinci dan ditampung dalam mikrotube yang mengandung 2,67 mg NaF dan 0,1 mL kalium oksalat 2 %. Darah divortex selama 10 detik, kemudian disentrifugasi pada kekuatan 10000 g selama 10 menit sehingga diperoleh bagian plasma.

Kurva Baku: Larutan aspirin dibuat dalam 11 seri kadar. Masing-masing larutan seri kadar aspirin ditambah 250 μ L plasma kelinci, dan 20 μ L asam perklorat 17,5 %, divortex 10 detik, ditambah 1,0 mL dietil eter, divortex 3 menit. Larutan sampel disentrifugasi pada kekuatan 12000 g selama 3 menit sehingga diperoleh fase organik (bagian atas). Fase organik diambil seluruhnya dan ditempatkan dalam vial, dan diuapkan dibawah aliran gas N₂. Residu yang diperoleh direkonstitusi dengan pelarut asetonitril : dapar fosfat 20 mM pH 2,5 (2:7) sebanyak 1000 μ L sehingga diperoleh kadar aspirin (0,10; 0,20; 0,30; 0,50; 0,70; 1,01; 1,31; 1,51; 2,01; 3,02; 4,02 μ g/mL) dan asam benzoat 1,00 μ g/mL. Seri kadar aspirin dibuat 3 kali replikasi. Sampel diinjeksikan ke sistem HPLC. Linearitas kurva baku ditentukan berdasarkan hubungan antara kadar sampel *versus* perbandingan luas area kromatogram aspirin terhadap asam benzoat.

Perolehan Kembali, Akurasi dan Presisi:

Perolehan kembali dan akurasi menggunakan 3 level kadar aspirin (0,20; 1,01; dan 1,51 μ g/mL) dengan replikasi 3 kali. Penentuan presisi menggunakan level kadar aspirin 1,51 μ g/mL dengan replikasi 6 kali. Tiap-tiap level larutan kadar mengandung asam benzoat 1,00 μ g/mL. Preparasi sampel dilakukan sesuai prosedur pada pembuatan kurva baku. Sampel diinjeksikan ke sistem HPLC.

Penetapan Kadar Aspirin dalam Plasma: sampel darah kelinci dipreparasi sebagaimana prosedur penyiapan plasma. Tidak lebih dari 60 menit, plasma segera diekstraksi sesuai prosedur penetapan kurva baku. Sampel disimpan dalam *freezer* pada suhu -40 °C. Tidak lebih dari 12 jam setelah penyimpanan, sampel beku dicairkan dalam wadah penangas es, kemudian diinjeksikan ke dalam HPLC.

Analisis Data. Data sifat fisik tablet dievaluasi berdasarkan persyaratan yang berlaku. Validasi metode analisis aspirin dengan HPLC ditentukan berdasarkan parameter kesesuaian sistem, linearitas kurva baku, perolehan kembali, akurasi, dan presisi. Penentuan model farmakokinetika dilakukan dengan bantuan program *PKSolver* menggunakan 2 kriteria yaitu: 1). Parameter statistik *Akaike's information criterion (AIC)*, dan *Schwarz criterion (SC)*; 2). *Visual goodness of fit (GOF)*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sifat Fisik Tablet *Floating* Aspirin. Beberapa pendekatan formulasi aspirin sebagai antiplatelet dalam berbagai bentuk sediaan telah dilakukan. Formulasi aspirin dalam sediaan tablet konvensional sering menimbulkan efek iritatif di lambung. Sementara itu, formulasi aspirin dalam bentuk tablet salut enterik menyebabkan penurunan absorpsi. Aspirin diabsorpsi secara cepat di saluran pencernaan bagian atas, terutama di bagian pertama duodenum⁽²⁾. Formulasi alternatif yang dapat digunakan adalah tablet *floating*. Sistem *floating* mampu mempertahankan tablet tinggal lebih lama di lambung⁽¹⁰⁾ sehingga diharapkan mampu meningkatkan absorpsi, memperbaiki profil farmakokinetika dan memperpanjang pelepasan obat.

Tablet *floating* aspirin mempunyai sifat fisik yang baik (tabel 2). Tablet mempunyai bobot yang seragam dengan CV <5%⁽¹¹⁾, kekerasan yang cukup 6,42 kg, dan kerapuhan tablet rendah yaitu <1% sehingga tahan terhadap berbagai guncangan mekanik dan tidak mudah hancur. Kadar aspirin dalam tablet *floating* memenuhi persyaratan yang ditetapkan yaitu 95-105% dengan jumlah cemar asam salisilat yang rendah <10%⁽¹²⁾.

Tablet *floating* aspirin menunjukkan karakter *floating* yang baik dengan F_{lag time} yang pendek <180

Tabel 2. Sifat fisik tablet *floating* aspirin.

Parameter	Nilai
Bobot tablet	201,1 ± 0,6 mg
CV (bobot tablet)	1,45 %
Kerapuhan tablet	0,158 %
Kekerasan tablet	6,42 ± 0,58 kg
Waktu hancur tablet	> 60 menit*
<i>Flog time</i>	25,16 ± 4,60 detik
Durasi <i>floating</i>	> 8 jam**
Kadar aspirin	99,55 ± 1,99%
Kadar asam salisilat	1,24 ± 0,09 %

*Tidak hancur hingga menit ke-60, **diamati selama uji disolusi selama 8 jam.

detik⁽⁹⁾, durasi *floating* yang lama (>8 jam) dan tetap utuh selama uji berlangsung. Kemampuan mengapung ditentukan oleh komposisi eksipien dalam tablet. NaHCO₃ pada saat kontak dengan medium cairan lambung buatan (bersifat asam) bereaksi menghasilkan gas CO₂. Gas terperangkap dalam gel hidrofil HPMC K4M CR sehingga akan menurunkan kerapatan jenis tablet⁽¹³⁾. Ethocel, aerosil, dan dikalsium fosfat anhidrat yang bersifat hidrofob mampu mempertahankan keutuhan tablet. Oleh karena itu, tablet mampu mengapung dengan cepat dan tetap utuh dalam waktu yang lama.

Validasi Metode Penetapan Kadar Aspirin dengan HPLC. Metode analisis HPLC untuk aspirin dengan asam benzoat sebagai standar internal menunjukkan validitas yang baik. Hasil uji kesesuaian sistem HPLC menunjukkan bahwa parameter-parameter yang diukur memenuhi kriteria untuk dapat diterima yaitu nilai simpangan baku relatif dari waktu retensi ≤1%, As (*asymmetry factor*) <2, N (*number of theoretical plates*) >2000 dan Rs (*resolution*) >2 sebagaimana tersaji pada Tabel 3⁽¹⁴⁾.

Tabel 3. Parameter kesesuaian sistem HPLC

Parameter	Nilai (rata-rata±SD)	
	Aspirin	Asam benzoat
As (10%)	1,16±0,01	1,16±0,02
TR (menit)	7,86±0,04	9,23±0,05
Rs	13,28±0,47	3,81±0,04
Luas area	460149±6861	1034222±28611
N	8432±111	9521±467

Hubungan antara konsentrasi aspirin versus perbandingan luas area aspirin terhadap asam benzoat menunjukkan linearitas yang baik. Ketiga kurva baku aspirin mempunyai nilai r >0,990 (Tabel 4) sehingga

setiap perubahan kadar analit sebanding dengan perubahan respon kromatogram. Berdasarkan kurva baku replikasi 1 maka diperoleh nilai LOD = 0,007 µg/mL dan LOQ = 0,024 µg/mL pada kadar aspirin 0,10-1,01 µg/mL.

Tabel 4. Kurva baku aspirin dalam plasma kelinci (*spike*).

Kadar analit (µg/mL)	Perbandingan luas area kromatogram (aspirin/ asam benzoat)		
	1	23	
0,10	0,043	0,067	0,042
0,20	0,082	0,110	0,116
0,30	0,163	0,161	0,218
0,50	0,248	0,379	0,311
0,70	0,419	0,421	0,468
1,01	0,519	0,575	0,520
1,31	0,691	0,760	0,665
1,51	0,861	0,842	0,750
2,01	1,070	1,040	1,152
3,02	1,447	1,703	1,481
4,02	2,062	1,994	1,997
r	0,997	0,995	0,996
a	0,018	0,056	0,051
b	0,504	0,506	0,487

Hasil uji perolehan kembali aspirin pada kadar 0,20 µg/mL (98,70±1,77%, CV=1,79%), kadar 1,01 µg/mL (95,88±2,92%, CV=3,04%), dan kadar 1,51 µg/mL (96,28±1,30%, CV=1,35%). Metode analisis HPLC memberikan akurasi yang baik dengan nilai perolehan kembali 85-115%⁽¹⁵⁾. Nilai CV perolehan kembali untuk tiap level konsentrasi tidak lebih dari 5% sehingga metode analisis yang digunakan cukup handal untuk menentukan kadar analit dalam plasma mendekati nilai sebenarnya. Sementara itu, penentuan presisi aspirin pada kadar 1,50 µg/mL diperoleh kadar analit 96,07±3,04 (CV=3,16%). Metode analisis HPLC untuk aspirin mempunyai presisi yang baik dengan nilai CV <5%⁽¹⁶⁾.

Model Farmakokinetika Tablet *Floating* Aspirin. Kurva kadar obat di dalam darah sebagai fungsi waktu tidak dapat menerangkan fenomena ADME tanpa bantuan model farmakokinetika. Oleh karena itu diperlukan pemodelan farmakokinetika untuk menyederhanakan struktur biologis yang begitu kompleks ke dalam model matematik yang sederhana sehingga mempermudah menerangkan fenomena ADME dalam tubuh⁽¹⁶⁾.

Pemodelan data farmakokinetika tablet *floating* aspirin pada kelinci dilakukan dengan bantuan program *PKSolver*. Program ini merupakan *add-in MS Excel* yang dikembangkan untuk aplikasi analisis PK/PD. Selain dengan pendekatan kompartemen, *PKSolver* juga menyediakan pemodelan untuk data

farmakokinetika dengan puncak ganda melalui model *multiple absorption site* (MAS)⁽⁸⁾.

Analisis model farmakokinetika secara visual (GOF) dilakukan dengan 4 cara yaitu: 1). *Fitting* kadar aspirin dalam darah terhadap waktu, 2). Korelasi C_o (kadar aspirin dalam darah hasil percobaan) *versus* C_p (kadar aspirin dalam darah prediksi, 3). Korelasi residual *versus* waktu, dan 4). Korelasi residual *versus* C_o ^(17, 18). Model memiliki kesesuaian yang baik jika C_o mendekati atau berhimpit dengan C_p ⁽¹⁹⁾, dan selisih C_o dengan C_p yang kecil⁽¹⁷⁾.

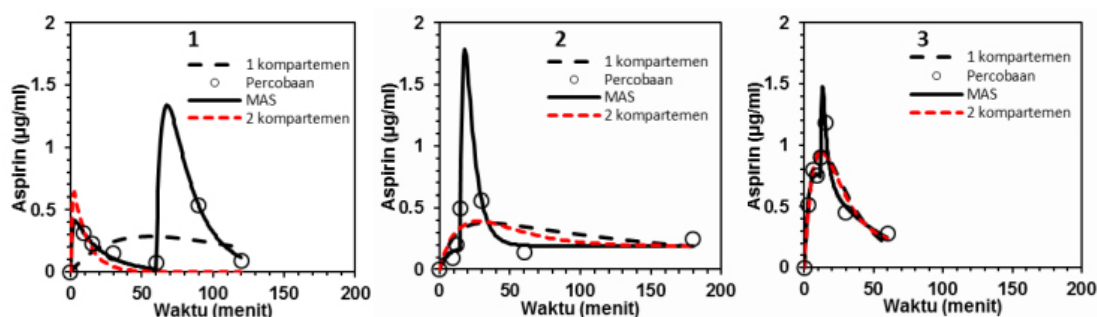
Pada tahap awal, pemodelan farmakokinetika dilakukan dengan model yang lebih sederhana yaitu model kompartemen. Analisis kompartemen merupakan teknik yang secara luas digunakan untuk evaluasi kuantitatif dan memperkirakan profil *in vivo* obat melalui pemodelan waktu-konsentrasi dengan model kompartemen farmakokinetika yang sesuai⁽⁸⁾. Tampak pada gambar 1, *fitting* kurva model 1 atau 2 kompartemen pada 3 subjek kelinci tidak berhimpit dengan data hasil percobaan. Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa tidak ada korelasi antara C_o dengan C_p dan sebaran data residual terhadap waktu dan C_o cenderung membentuk pola tertentu, sebagaimana tampak pada gambar 2. Farmakokinetika klasik model kompartemen tidak tepat untuk menjelaskan profil farmakokinetika tablet *floating* aspirin.

Selanjutnya digunakan aplikasi *multiple absorption site* (MAS) yang tersedia dalam *PKSolver*. Gambar 1

sebaran data residual model MAS tidak membentuk pola tertentu. Berdasarkan analisis GOF maka model MAS merupakan model farmakokinetika yang tepat untuk tablet *floating* aspirin.

Analisis model lebih lanjut dilakukan dengan pendekatan statistik. *PKSolver* menyediakan sejumlah parameter statistik yaitu koefisien korelasi, *sum of squares of residuals* (SS), *standard error of weighted residual* (SE), *Akaike's information criterion* (AIC), dan *Schwarz criterion* (SC). Namun AIC dan SC merupakan parameter yang paling penting⁽⁸⁾. Model MAS memberikan nilai AIC dan SC yang paling kecil dibandingkan model kompartemen (tabel 5) sehingga merupakan model yang tepat untuk menjelaskan profil farmakokinetika tablet *floating* aspirin^(20, 21).

Model Farmakokinetika *Multiple Absorption Site*. Fenomena puncak ganda pada model farmakokinetika *multiple absorption site* dapat dijelaskan melalui 4 pendekatan berbasis model kompartemen yaitu terjadinya fenomena resirkulasi enterohepatik (*enterohepatic resirculation*), penundaan pengosongan lambung (*delayed gastric emptying*), variabilitas absorpsi (*variability of absorption*) dan paralel absorpsi (*parallel inputs approach*)^(8,22,23). Resirkulasi enterohepatik terjadi akibat sirkulasi empedu dari hati menuju usus halus dan kembali ke hati lagi sehingga menghasilkan farmakokinetika puncak ganda dengan puncak kedua lebih kecil. Fenomena puncak ganda akibat penundaan pengosongan lambung terjadi pada obat dengan

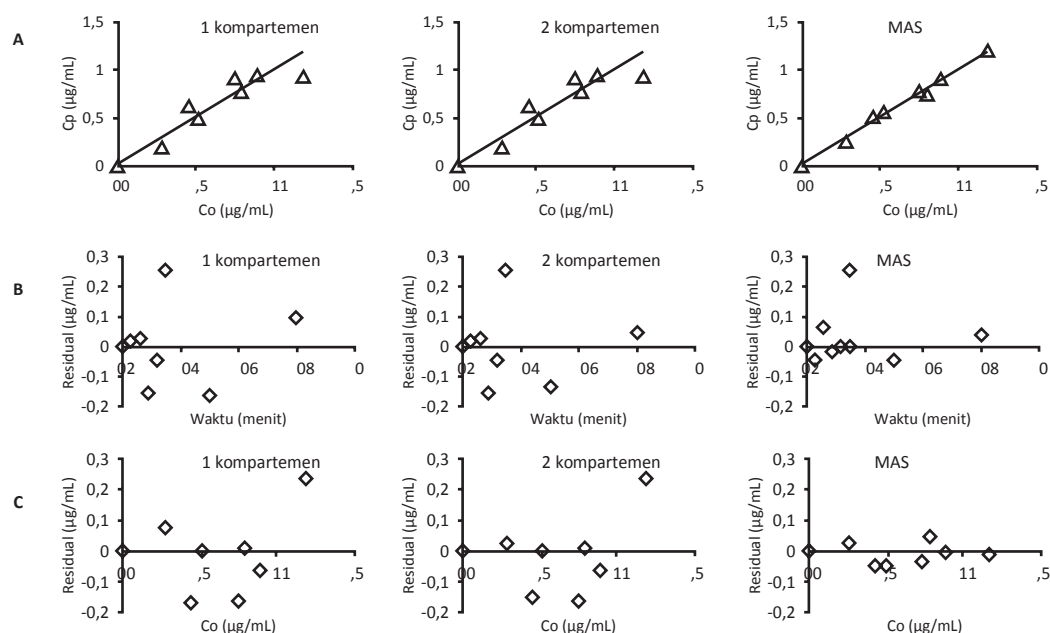


Gambar 1. Profil farmakokinetika tablet *floating* aspirin hasil percobaan (o) pada 3 subjek kelinci dengan prediksi model 1 kompartemen (---), model 2 kompartemen (-.-), dan model *multiple absorption site* (—).

menunjukkan bahwa *fitting* kadar aspirin dalam darah terhadap waktu pada model MAS memberikan hasil yang memuaskan. Sebaran data kadar aspirin dalam darah hasil percobaan berhimpit dengan kurva model MAS. Model MAS memberikan selisih antara C_o dan C_p paling kecil sehingga tampak dalam gambar 2a sebaran data kadar aspirin hasil percobaan (C_o) berada di sekitar garis kurva data kadar aspirin prediksi (C_p). Hasil analisis residual terhadap waktu (gambar 2b) dan C_o (gambar 2c) juga menunjukkan bahwa

kelarutan tinggi, sebagian obat diabsorpsi dilambung dan sisanya diabsorpsi di usus halus. Variabilitas absorpsi obat dan absorpsi yang terjadi secara paralel di sepanjang saluran pencernaan dapat menghasilkan profil farmakokinetika dengan puncak ganda.

Tablet *floating* aspirin menunjukkan model farmakokinetika *multiple absorption site* dengan puncak ganda. Fenomena puncak ganda pada model farmakokinetika dapat dijelaskan melalui 4 pendekatan berbasis model kompartemen yaitu



Gambar 2. Contoh analisis korelasi Co vs Cp (A), korelasi residual vs waktu (B), dan korelasi residual vs Co (C) model-model farmakokinetika tablet *floating* aspirin pada kelinci 3.

Tabel 5. Parameter statistik model farmakokinetika tablet *floating* aspirin.

Parameter	Kelinci 1		Kelinci 2		Kelinci 3				
	ab	c	ab	c	ab	c			
AIC	-5,39	1,99	-30,04	-7,53	-4,60	-19,58	-10,42	-7,23	-25,03
SC	-5,55	1,72	-30,37	-7,59	-4,87	-19,90	-10,18	-6,83	-24,55

terjadinya fenomena resirkulasi enterohepatik (*enterohepatic resirculation*), penundaan pengosongan lambung (*delayed gastric emptying*), variabilitas absorpsi (*variability of absorption*), dan paralel absorpsi (*parallel inputs approach*)^(8,22,23). Resirkulasi enterohepatik terjadi akibat sirkulasi empedu dari hati menuju usus halus dan kembali ke hati lagi sehingga menghasilkan farmakokinetika puncak ganda dengan puncak kedua lebih kecil.

Fenomena puncak ganda akibat penundaan pengosongan lambung terjadi pada obat dengan kelarutan tinggi, sehingga sebagian dosis tertahan dan diabsorpsi di lambung dan bagian lainnya terabsorpsi di usus halus⁽⁸⁾. Puncak ganda juga dapat terjadi akibat absorpsi obat secara variatif di usus halus, absorpsi di bagian jejunum lebih kecil dibandingkan di duodenum dan ileum. Sementara itu, model paralel absorpsi dikembangkan berdasarkan pemodelan fase absorpsi sebagai 2 proses linear yang terjadi secara paralel. Masing-masing proses absorpsi terdiri dari sejumlah kompartemen yang terhubung satu dengan lainnya. *Output* kedua proses absorpsi masuk ke dalam 1 kompartemen utama yang akhirnya tereliminasi dengan kecepatan konstan⁽⁸⁾.

Puncak ganda pada model farmakokinetika

tablet *floating* aspirin diduga terjadi akibat absorpsi yang terjadi secara paralel di dalam lambung. Pada fenomena resirkulasi hepatic puncak ganda kedua lebih kecil⁽⁸⁾, sementara itu puncak ganda kedua pada tablet *floating* aspirin lebih besar dibandingkan puncak pertama.

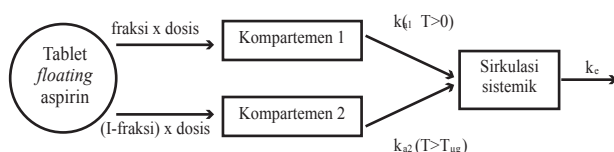
Fenomena variabilitas absorpsi di saluran cerna juga kurang tepat karena aspirin diketahui cepat diabsorpsi di saluran pencernaan bagian atas⁽²⁾. Penundaan waktu pengosongan lambung mungkin terjadi setelah tablet *floating* diberikan secara oral akibat pengaruh bentuk sediaan yang mampu mengapung di permukaan cairan lambung sehingga memperlama waktu tinggal di lambung, sehingga sebagian obat diabsorpsi di lambung dan sisanya di usus halus. Namun telah diketahui secara luas bahwa aspirin merupakan senyawa ester yang terdisosiasi pada pH tinggi di bagian usus halus dan terhidrolisis menjadi asam salisilat oleh enzim esterase di sepanjang saluran cerna⁽²⁴⁾.

Oleh karena itu, pendekatan absorpsi yang terjadi secara paralel lebih tepat untuk menjelaskan farmakokinetika puncak ganda tablet *floating* aspirin. Absorpsi paralel ini bukan terjadi akibat perbedaan tempat absorpsi di sepanjang saluran

cerna. Mekanisme disolusi yang terjadi akibat pengaruh bentuk sediaan dan komposisi eksipien diduga menjadi sebab terbentuknya puncak ganda farmakokinetika tablet *floating* aspirin.

Dalam model MAS pada Gambar 3, aspirin diasumsikan masuk ke dalam kompartemen sentral dengan 2 proses absorpsi orde 1 dari 2 tempat dan dieliminasi dari tubuh melalui model 1 kompartemen terbuka dengan proses orde 1⁽⁸⁾. Berdasarkan model MAS maka pelepasan aspirin dari tablet *floating* dan absorpsi terjadi melalui 2 kompartemen yang berbeda^(22, 23). Bentuk tablet *floating* menghasilkan pelepasan ganda aspirin yang dipengaruhi oleh eksipien dalam tablet. Pada saat kontak dengan cairan lambung maka NaHCO_3 segera bereaksi menghasilkan gas CO_2 ⁽²⁵⁾. Peristiwa ini akan diikuti dengan pelepasan langsung sebagian aspirin ke dalam medium (kompartemen 1) dan diabsorpsi dengan $k_{a1} = 0,36 \text{ menit}^{-1}$.

Sementara itu HPMC K4M CR yang merupakan polimer hidrofil HPMC akan mengembang membentuk gel kental yang berperan sebagai penghalang disolusi⁽²⁵⁾. Sebagian besar aspirin dilepaskan melewati gel *barrier* hidrofil HPMC K4M CR (kompartemen 2) dan diabsorpsi dengan $k_{a2} = 0,85 \text{ menit}^{-1}$. Absorpsi



Gambar 3. Ilustrasi model farmakokinetika *multiple absorption site* tablet *floating* aspirin setelah pemberian secara oral pada kelinci^(8,22).

Tabel 6. Parameter farmakokinetika tablet *floating* aspirin model MAS.

Parameter	Kelinci			Rata-rata
	12		3	
T_{lag} (menit)	59,91	14,75	11,91	28,85
K_{a1} (1/menit)	1,068	$6,17 \times 10^3$	0,023	0,36
K_{a2} (1/menit)	0,255	0,562	1,741	0,85
K_a (1/menit)	0,061	0,147	0,333	0,18
T_{rubal} (menit)	3,01	52,36	8,58	21,48
C_{rubal} ($\mu\text{g/L}$)	0,415	0,192	0,759	0,46
T_{rubal2} (menit)	67,78	1,798	13,08	32,95
C_{rubal2} ($\mu\text{g/L}$)	1,341	1,782	1,478	1,53

aspirin pada kompartemen 2 tertunda hingga waktu yang diperlukan untuk melewati gel hidrofil HPMC K4M CR dengan $T_{lag} = 28,85$ (Tabel 6).

Disolusi tablet *floating* aspirin akan diikuti dengan proses absorpsi. Aspirin diabsorpsi melewati membran mukosa lambung menuju sirkulasi sistemik.

Profil farmakokinetika dengan puncak ganda (MAS) terjadi akibat absorpsi aspirin yang terjadi melalui 2 kompartemen yang berbeda. Aspirin pada kompartemen 1 diabsorpsi segera ke dalam darah membentuk puncak yang pertama. Setelah aspirin pada kompartemen 1 mengalami eliminasi yang ditandai dengan turunnya kadar aspirin dalam darah maka aspirin pada kompartemen 2 masuk ke dalam darah. Akibatnya kadar aspirin dalam darah naik kembali membentuk puncak yang kedua.

SIMPULAN

Berdasarkan pemodelan dengan *PKSolver* maka dapat disimpulkan bahwa tablet *floating* aspirin mempunyai profil farmakokinetika *multiple absorption site* dengan puncak ganda akibat absorpsi yang terjadi secara paralel di dalam lambung.

DAFTAR PUSTAKA

- Lauer MS. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med*. 2002. 346(19):1468-74.
- Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation*. 2000. 101:1206-18.
- Patrono C, Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008. 28:s25-s32. diambil dari <http://atvb.ahajournals.org>. diakses 16 November, 2011.
- Kannan S, Manivannan R, Balasubramaniam A, Kumar NS. Formulation and evaluation of aspirin delayed release tablet. *IJCP*. 2010. 01. diambil dari <http://www.pharmacie-globale.info>. diakses 12 februari, 2012.
- Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2005. 46:986-93.
- Sweetman SC. *Martindale the complete drug reference*. Thirty-sixth edition. London: Pharmaceutical Press; 2009. 20-5.
- Suratri A. Floating drug delivery systems to increase gastric retention of drugs: a review. *RJPT*. 2008. 1(4). diambil dari <http://www.rjptonline.org/>. diakses 02 April, 2011.
- Zhang Y, Huoa M, Zhoua J, Xieb S. *PKSolver: an add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in microsoft excel*. *Computer Methods And Programs In Biomedicine*. 2010. 99:306-14.
- Patel DM, Patel NM, Pandya NN, Jogani PD. Gastroretentive drug delivery system of carbamazepine: formulation optimization using simplex lattice design: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2007. 8(1):E1-E5. diambil dari <http://www.aapspharmscitech.org>. diakses 24 Oktober, 2011.
- Gopalakrishnan S, Chenthilnathan A. Floating drug delivery systems: a review, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2011. 3(2):548-54.
- Davies P. Oral solid dosage form. In: Gibson M, editors.

- Pharmaceutical preformulation and formulation. New York: Informa healthcare; 2009. 389.
12. FDA. United states pharmacopeia XXXII. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc; 2008. 277-86.
 13. Patel VF, Patel NM. Statistical evaluation of influence of viscosity and content of polymer on dipyridamole release from floating matrix tablets: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2007. 8(3):E2-E5. diambil dari <http://www.aapspharmscitech.org>. diakses 24 Oktober, 2011.
 14. Yuwono M dan Indrayanto G. Validation of chromatographic methods of analysis, profiles of drug substances excipients and related methodology. Bandung: 2005. 243-58.
 15. Lindholm J. Development and validation of hplc method for analytical and preparative purposes [Dissertation], Uppsala: Universitatis Upsaliensis; 2004.
 16. Hakim L. Farmakokinetika. Yogyakarta: Bursa Ilmu; 2011. 351-2.
 17. Nugroho AK, Binnarjo A, Hakim, AR, Ermawati Y. Compartmental modeling approach of losartan transdermal transport in vitro. *Indonesian J. Pharm*. 2014. 25(1):31-8.
 18. Nugroho AK, Della-Pasqua O, Danhof M, Bouwstra JA. Compartmental modeling of transdermal iontophoresis transport: 1. in vitro model derivation and application. *Pharm. Res*. 2004. 21:1974-84.
 19. Hendriati L, Nugroho AK. Prediksi kinetika transpor transdermal propranolol hcl dengan program WinSAAM. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2011. 9(1): 60-6.
 20. Motulsky HJ, Christopoulos A. Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression a practical guide to curve fitting. San Diego CA: GraphPad Software Inc; 2003. 143-8.
 21. Walsh S. When a linear model just won't do: fitting nonlinear models using JMP®. *JMP Discovery Conference-SAS Institute*. 2013. diambil dari <http://www.jmp.com/about/events/summit2013/resources/>. diakses 03 Desember, 2014.
 22. Godfrey KR, Arundel PA, Dong Z, Bryant R. Modelling the double peak phenomenon in pharmacokinetics. *Computer Methods And Programs In Biomedicine*. 2011. 104:62-9.
 23. Plusquellec Y, Efthymiopoulos C, Duthil P, Houin G. A pharmacokinetic model for multiple sites discontinuous gastrointestinal absorption. *Medical Engineering & Physics*. 1999. 21:525-32.
 24. Dressman JB, Nair A, Abrahamsson B, Barends DM, Groot DW, Kopp S, et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: acetylsalicylic acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012. 101: 2653-67.
 25. 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.