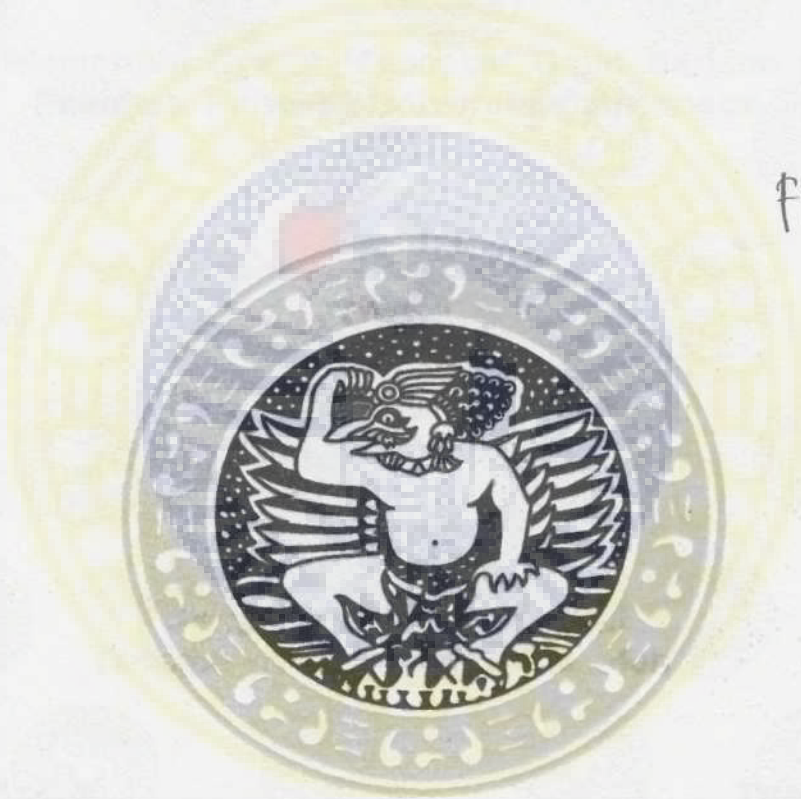


ANTI BIOTICS
ADLN Perpustakaan Universitas Airlangga
DRUG UTILIZATION

SKRIPSI

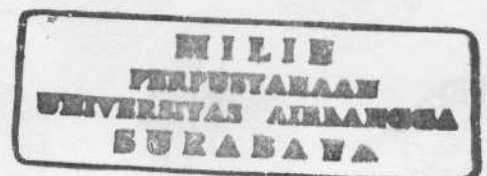
NUNIK WAHYUNI

**PENGARUH SEDIAAN SUSPENSI ANTASIDA $Al(OH)_3$
DAN $Mg(OH)_2$ TERHADAP ABSORPSI
SIPROFLOKSASIN HCl ORAL MENGGUNAKAN
DATA DARAH KELINCI**



ff. 190/10
WAH.
P.

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS
SURABAYA
2008**



RINGKASAN

PENGARUH SEDIAAN SUSPENSI ANTASIDA $\text{Al}(\text{OH})_3$ DAN $\text{Mg}(\text{OH})_2$ TERHADAP ABSORPSI SIPROFLOKSASIN HCl ORAL MENGUNAKAN DATA DARAH KELINCI

Nunik Wahyuni

Antibiotika golongan fluorokuinolon merupakan salah satu antibiotika yang banyak digunakan. Keunggulan ini adalah spektrum kerja yang lebih luas, bioavailabilitas, dan penetrasi ke jaringan yang baik serta waktu paruh yang panjang. Siprofloksasin merupakan salah satu contoh antibiotika golongan fluorokuinolon. Dalam penggunaannya, siprofloksasin sering digunakan dalam terapi kombinasi dengan obat-obat lain, misalnya antasida yang mengandung $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Pemakaian siprofloksasin dalam terapi kombinasi dengan antasida menyebabkan terjadinya interaksi. Terjadi pembentukan kompleks antara Al^{3+} dan Mg^{2+} , yang terdapat dalam antasida, dengan gugus 4-okso dan karkoksilat dalam struktur siprofloksasin. Kompleks yang terbentuk tidak larut dalam cairan saluran cerna sehingga menyebabkan terjadinya penurunan absorpsi siprofloksasin sehingga menurunkan bioavailabilitasnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian sediaan suspensi antasida yang mengandung $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan $\text{Mg}(\text{OH})_2$ terhadap absorpsi siprofloksasin. Parameter absorpsi yang akan ditentukan dalam penelitian ini, meliputi C_{maks} , t_{maks} , dan AUC, yang menunjukkan ketersediaan siprofloksasin di dalam darah.

Pada penelitian ini digunakan serbuk siprofloksasin HCl dan sediaan suspensi antasida yang mengandung $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Sebanyak 12 ekor kelinci penelitian akan dibagi menjadi dua kelompok (Kelompok A dan B, masing-masing 6 kelinci). Setiap kelompok dibagi menjadi kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Pada Kelompok A, setiap kelinci akan mendapatkan perlakuan berupa pemberian sediaan antasida bersamaan dengan siprofloksasin. Sedangkan pada kelompok B, sediaan antasida diberikan dua jam setelah pemberian siprofloksasin. Penelitian dilakukan dengan menggunakan model *cross over, single blind, Washing period* atau periode pembersihan obat selama 7 hari untuk menjamin obat tereliminasi sempurna dari tubuh kelinci.

Metode analisis yang digunakan untuk menentukan kadar siprofloksasin dalam plasma kelinci adalah metode spektrofotometri. Sebuah metode analisis yang sederhana, mudah dilakukan, lebih cepat, hemat, reproduibel, serta memiliki tingkat kepekaan yang cukup tinggi. Prinsip dasar metode tersebut adalah pembentukan kelat antara antibiotika kuinolon dengan senyawa logam, molybdenum, sehingga dapat dihasilkan kelat fluoresen yang kemudian dapat diamati dengan spektrofotometer. Panjang gelombang eksitasi dan emisi siprofloksasin yang berhasil ditetapkan dengan spektrofotometer pada penelitian

ini adalah 279 nm dan 445 nm. Pada panjang gelombang tersebut proses validasi metode dilakukan.

Parameter validasi yang ditetapkan dalam penelitian ini meliputi linearitas, presisi, LOD/LOQ, dan akurasi. Pada penentuan linearitas terbukti adanya hubungan antara peningkatan kadar larutan baku kerja siprofloksasin HCl dengan intensitas yang terbaca pada spektrofotometer, hal ini dapat dilihat dari persamaan regresi $y = 5,6196x - 0,3866$, dengan koefisien korelasi (r_{hitung}) sebesar 0,9979 ($r_{tabel} = 0,6660$, dengan $df = 7$; $\alpha = 0,05$). Hasil tersebut memenuhi persyaratan $r_{hitung} > r_{tabel}$. Pada penentuan presisi diperoleh harga %KV sebesar $0,53 \pm 0,185$, yang juga memenuhi persyaratan $KV \leq 10\%$. Penentuan akurasi dilakukan dengan menetapkan kembali kadar siprofloksasin yang dapat diperoleh kembali dari matriks plasma. Prosen *recovery* yang diperoleh adalah $86,37 \pm 14,48 \%$, memenuhi persyaratan rentang % *recovery* yaitu 70 -130 %. LOD dan LOQ yang berhasil ditentukan adalah sebesar 0,0060 $\mu\text{g/ml}$ dan 0,0182 $\mu\text{g/ml}$.

Penentuan kadar siprofloksasin dalam sampel plasma kelinci dilakukan setelah proses validasi metode. Melalui metode analisis ini, berhasil ditentukan parameter absorpsi siprofloksasin oral pada kelinci. Pada kelompok A secara berturut-turut rata-rata nilai C_{maks} , t_{maks} , dan AUC_{0-300} adalah sebesar $1,27 \pm 0,45 \mu\text{g/ml}$, $110 \pm 48,99$ menit, dan $248,63 \pm 94,77 \mu\text{g}\cdot\text{menit/ml}$. Pada kelompok B, didapatkan rata-rata nilai C_{maks} , t_{maks} , dan AUC_{0-300} sebesar $1,37 \pm 0,65 \mu\text{g/ml}$, $75 \pm 36,74$ menit, dan $245,09 \pm 100,46 \mu\text{g}\cdot\text{menit/ml}$.

Pemberian sediaan suspensi antasida memberikan pengaruh terhadap absorpsi siprofloksasin. Terjadi penurunan bioavailabilitas siprofloksasin pada kelompok perlakuan A dan B dibandingkan dengan kelompok kontrolnya. Pada kelompok A, rata-rata penurunan bioavailabilitas (AUC_{0-300}) siprofloksasin sebesar $27,06 \pm 16,70 \%$, dengan AUC_{0-300} kontrol sebesar $248,63 \pm 94,77 \mu\text{g}\cdot\text{menit/ml}$ dan AUC_{0-300} perlakuan sebesar $188,23 \pm 99,83 \mu\text{g}\cdot\text{menit/ml}$. Sedangkan pada kelompok B, rata-rata penurunan bioavailabilitas siprofloksasin sebesar $8,77 \pm 6,97 \%$, dengan AUC_{0-300} kontrol sebesar $245,09 \pm 100,46 \mu\text{g}\cdot\text{menit/ml}$ dan AUC_{0-300} perlakuan sebesar $224,35 \pm 93,92 \mu\text{g}\cdot\text{menit/ml}$.

Analisis statistika *paired t-test* ($\alpha = 0,05$) terhadap perubahan nilai AUC siprofloksasin pada setiap kelompok perlakuan membuktikan bahwa pemberian sediaan suspensi antasida memberikan perubahan yang bermakna terhadap bioavailabilitas siprofloksasin. Analisis statistika juga dilakukan antar kelompok perlakuan, yaitu menggunakan *independent t-test* ($\alpha = 0,05$). Hasil analisis statistika membuktikan bahwa pemberian sediaan suspensi antasida bersamaan dengan siprofloksasin dan 2 jam setelah siprofloksasin memberikan perbedaan yang bermakna terhadap nilai AUC siprofloksasin. Berdasarkan pada hasil penelitian yang telah dilakukan ini, maka pemakaian siprofloksasin dengan antasida seharusnya diberi selang waktu setidaknya 2 jam.

ABSTRACT

Effects of Al(OH)₃ and Mg(OH)₂ Antacids Suspension Dosage Form on The Absorption of Oral Ciprofloxacin Using Rabbit Plasma

Several important interactions of fluoroquinolones with other drug have been reported in the literature. The absorption of all fluoroquinolones were almost entirely inhibited by concomitant administration of di- and trivalent cations, such as aluminium and magnesium contained in antacids. Both magnesium and aluminum containing antacids significantly decrease the absorption of ciprofloxacin through formation of a complex. The effect of 1.4 ml /kg body weight doses of combination of Mg(OH)₂ and Al(OH)₃ antacid suspension (DOEN) on the absorption of ciprofloxacin after single oral 23 mg/ml body weight were investigated in a 12 subjects rabbit, randomized, cross over and single blind study. The twelve rabbits were enrolled in two separate studies. Each study included the administration of ciprofloxacin alone as a control treatment. Treatments that were evaluated included the administration of ciprofloxacin with single dose of antacid concomitantly (study A) and the administration of antacid 2 hours after ciprofloxacin was given (study B). The absorption parameters of ciprofloxacin were determined by spectrofluorometric method. Those parameters were C_{max}, t_{max}, and AUC. In the study A, the average value of C_{max}, t_{max}, and AUC₀₋₃₀₀ were 1.27 ± 0.45 µg/ml, 110 ± 48.99 menit, and 248.63 ± 94.77 µg.menit/ml, and in the study B were 1.37 ± 0.65 µg/ml, 75 ± 36.74 menit, dan 245.09 ± 100.46 µg.menit/ml. The administration of ciprofloxacin dose and antacids concomitantly resulted in a significant decrease in ciprofloxacin absorption (P < 0.05). A smaller but significant decrease in ciprofloxacin absorption (P < 0.05) was noted on administration of antacid within 2 hours after ciprofloxacin dose. Percentages of degradation AUC's treatment group on study A and study B to AUC's control group of each study were 27.06 ± 16.70 % and 8.77 ± 6.97 %. According to these result, it is suggested that the administration times of ciprofloxacin and antacids suspension were appropriately spaced.

Keyword : Ciprofloxacin, antacids, spectrofluorometric, interaction of fluoroquinolone.