

PROFIL FARMAKOKINETIK BEBERAPA SEDIAAN TILOSIN PADA AYAM BROILER

SRI WERDININGSIH, UNANG PATRIANA, NOVIDA ARIYANI, AMBARWATI,
DAN ELI NUGRAHA

Unit Uji Farmasetik dan Premiks

Balai Besar Pengujian Mutu dan Sertifikasi Obat Hewan, Gunungsindur-Bogor, 16340

ABSTRAK

Telah dilakukan studi farmakokinetik tilosin terhadap 10 (sepuluh) produk pada ayam broiler sehat ($n=10$ per grup) dengan dosis 25 mg/kg berat badan yang diberikan secara per oral. Konsentrasi plasma diamati secara serial selama 24 jam setelah perlakuan. Konsentrasi tilosin dalam plasma dihitung secara mikrobiologis dan data dianalisis dengan *Non-compartmental Analysis of Pharmacokinetic (NCOMP) – A Windows – based Program for Non-compartmental Analysis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* sistem non-kompartemen. Waktu absorpsi maksimum setelah pemberian per oral adalah Tilosin 60 menit (PFT-001, PFT-004 dan PFT-005) dan 90 menit (PFT-006, PFT-021, PFT-024, PFT-065, PFT-068, PFT-070 dan PFT-074) dengan konsentrasi maksimum dalam plasma antara 0,85 sampai 2,34 $\mu\text{g/ml}$. Nilai *clearance* berkisar antara 0,0128 sampai 0,0508 ($\text{mL}/\text{menit}/\text{kg}$). Waktu paruh eliminasi setiap grup adalah PFT-001 13300 menit; PFT-004 1249,31 menit; PFT-005 1735,26 menit; PFT-006 911,84 menit; PFT-021 919,69 menit; PFT-024 1181,33 menit; PFT-065 889,99 menit; PFT-068 98,07 menit; PFT-070 1024,24 menit dan PFT-079 739,95 menit. Nilai *Mean Residence Time* berkisar antara 428,74 sampai 2656,90 menit. Hasil ini menunjukkan bahwa dari 10 produk tilosin memberikan profil farmakokinetik yang berbeda-beda.

Kata kunci : farmakokinetik, tilosin, ayam broiler, NCOMP

ABSTRACT

Pharmacokinetic studies have been conducted toward 10 (ten) tylosin products in healthy broiler chickens ($n = 10$ chickens per group) at a dose of 25 mg/kg body weight administered orally. Plasma concentrations were observed for 24 hours after treatment. Tylosin concentration in plasma was calculated by a microbiological assay and the data were analyzed by Analysis of Pharmacokinetic Non-compartmental (NCOMP) - A Windows-based Program for Non-compartmental Analysis of Pharmacokinetic Data Version 3.1. Tylosin was rapidly absorbed after oral application at maximum time of 60 minutes (PFT-001, PFT and PFT-004-005) and 90 minutes (PFT-006, PFT-021, PFT-024, PFT-065, PFT-068, PFT and PFT-070-074) with a maximum concentration in plasma between 0.85 and 2.34 $\mu\text{g/ml}$. Clearance values ranged from 0,0128 to 0,0508 ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$). Half-life elimination of tylosin for each group was PFT-001 13300 minutes; PFT-004 1249,31 minutes; PFT-005 1735,26 minutes; PFT-006 911,84 minutes; PFT-021 919,69 minutes; PFT-024 1181,33

minutes; PFT-065 889,99 minutes; PFT-068 98,07 minutes; PFT-070 1024,24 minutes and PFT-079 739, 95 minutes. Mean Residence Time values ranged from 428.74 to 2656.90 minutes. The results showed that 10 products tylosin profiles provided different pharmacokinetic values.

Key words: *pharmacokinetics, tylosin, broiler chicken, NCOMP*

PENDAHULUAN

Tilosin merupakan salah satu antibiotik yang cukup banyak diregistrasikan di Kementerian Pertanian, yaitu sekitar 29 produk yang mengandung tilosin, baik dalam bentuk tunggal ataupun kombinasi ⁽²⁾.

Tilosin merupakan antibiotik makrolida yang diisolasi dari *Streptomyces fradiae*, aktif terhadap beberapa bakteri gram positif dan gram negatif, khususnya beberapa mikoplasma ⁽⁴⁾. Tilosin utamanya digunakan untuk mengobati penyakit respirasi kompleks yang kronis pada ayam. Tilosin juga digunakan untuk mengobati penyakit respirasi pada sapi dan disentri pada babi. Pada beberapa negara tilosin juga digunakan sebagai *growth promotor* untuk ayam, babi dan sapi ⁽³⁾. Tilosin merupakan campuran dari empat antibiotik makrolida yang diproduksi oleh strain *Streptomyces fradiae*. Komponen utama dari campuran adalah (> 80%) tilosin A $M_r=916$ ⁽⁹⁾, tilosin B atau desmikosin, $M_r=772$ ⁽⁵⁾, tilosin C atau makrosin, $M_r=902$ ⁽⁶⁾, dan tilosin D atau relomisin, $M_r=918$ ⁽¹³⁾. Keempat komponen tersebut memiliki kontribusi terhadap potensi tilosin, yaitu tidak kurang dari 900 IU/mg, dihitung berdasar bahan standar referensi kering ⁽¹⁾.

Parameter farmakokinetik menggambarkan nasib obat dalam tubuh yang menurut Rowland dan Tozer (1989), terdapat tiga jenis parameter farmakokinetika, yaitu parameter primer, sekunder dan turunannya. Termasuk parameter primer adalah konstante kecepatan absorpsi (K_a), fraksi obat yang terabsorpsi (f_a), volume distribusi

(Vd) dan klirens (Cl). Parameter farmakokinetik sekunder adalah parameter yang nilainya tergantung pada parameter primer yaitu konstanta kecepatan eliminasi (K_{el}), waktu paruh pengurangan obat ($t_{1/2}$) dan fraksi obat yang terekskresi (f_e). Parameter farmakokinetik turunan nilainya tidak semata-mata bergantung pada nilai parameter farmakokinetik primer tetapi juga bergantung pada dosis atau kecepatan pemberian obat.

Pada ayam broiler dengan berat sekitar 720 g, yang diberikan dosis tunggal 50 mg tilosin/ ekor (sebagai tilosin tartrat) melalui intubasi lambung, ditemukan adanya aktifitas tilosin dalam serum 30 menit setelah pemberian. Konsentrasi puncak dalam plasma terjadi pada saat dua jam setelah pemberian dengan kandungan dalam plasma 0.6-4.0 $\mu\text{g/mL}$, sedangkan penurunan konsentrasi sampai tidak terdeteksi adalah 24 jam setelah pemberian.

Hasil yang sama juga didapatkan pada ayam yang diberi tilosin tartrat dosis 10 mg/kg berat badan. Konsentrasi puncak pada plasma adalah 1,2 $\mu\text{g/mL}$ didapatkan setelah 1,5 jam pemberian dengan bioavailabilitas 30-34% dari dosis yang diberikan ⁽⁷⁾. Saat tilosin tartrat ditambahkan ke dalam air minum ayam dengan dosis 500 dan 700 mg/L selama 48 jam, rata-rata konsentrasi serum tilosin adalah 0,12 dan 0,17 $\mu\text{g/mL}$ dan konsentrasi puncak (sekitar 0,2-0,3 $\mu\text{g/mL}$) muncul setelah 24 jam ⁽¹⁴⁾.

Profil farmakokinetika sebenarnya sangat bersifat individual dan profil ini sangat penting untuk menentukan cara pemberian dan dosis yang benar. Data profil farmokinetika dapat membantu guna menentukan waktu yang tepat untuk memotong ayam, agar residu tidak lagi terdapat dalam daging sehingga diperoleh daging yang aman dan sehat untuk dikonsumsi. Pada penelitian mengenai residu obat dalam daging ataupun hepar ayam yang telah dilakukan oleh Rusiana dan DN Iswarawanti pada tahun

2003 terhadap 80 ekor ayam broiler di Jabotabek didapatkan 85% daging dan 37% hepar ayam broiler tersebut mengandung residu antibiotik. Selanjutnya seperti yang diungkapkan oleh Iswarawanti adanya residu obat dalam daging ataupun hepar ayam yang dikonsumsi, dalam jangka panjang akan membahayakan manusia. Penyakit yang ditimbulkan akibat mengkonsumsi daging dan hepar ayam yang mengandung residu antibiotik secara berkepanjangan dapat menyebabkan *teratogenic effect*, *carcinogenic effect* dan *mutagenic effect* ⁽¹⁰⁾. Adanya residu dalam daging atau organ visera menunjukkan bahwa saat hewan dipotong, obat yang sebelumnya dikonsumsi oleh hewan tersebut belum mencapai waktu eliminasi atau waktu henti obat. Oleh sebab itu perlu kiranya dilakukan pengkajian tentang tilosin sesuai dengan hewan target di Indonesia, karena profil farmakokinetik sangat bervariasi dari satu individu dengan individu yang lain.

Tujuan dari studi ini adalah untuk mengetahui profil farmakokinetik tilosin yang diberikan secara oral pada ayam broiler dan sebagai *pre-study-in-equivalent*/ketidaksetaraan kinetik.

MATERI DAN METODE

Materi dan Alat

Materi yang digunakan adalah seratus (100) ekor ayam broiler umur 30-35 hari dengan berat badan 1,5-2,0 kg dan sebelum perlakuan, ayam diberi pakan bebas antibiotik selama dua minggu, 10 produk tilosin (PFT-001, PFT-004, PFT-005, PFT-006, PFT-021, PFT-024, PFT-065, PFT068, PFT-070, PFT-074) yang telah diketahui hasil uji potensinya, *Ethylene Diamine Tetra Acetate* (EDTA) (Merck, Germany), standar tilosin (Sigma-Aldrich, Germany) *bacto agar*, *beef extract*, *yeast extract*,

pepton, D(+) glukosa, KH_2PO_4 (Merck, Germany), Na_2PO_4 (Merck, Germany), dan biakan kuman *Micrococcus luteus* ATCC9341.

Peralatan yang digunakan adalah *syringe*, tabung reaksi, *microtube*, timbangan (Sartorius, Japan), sentrifus, inkubator, erlenmeyer, pH meter (Metrohm, Germany), labu ukur, botol duran 1000 mL, , *magnetic stirrer*, autoklaf, penangas, *plate*, pipet ukur, gelas *beaker*, *caliper*, *waterbath*, dan *pipette tip*.

Metode

Ayam dibagi dalam 10 grup dan masing-masing grup terdiri dari 10 ekor. Dua belas jam sebelum perlakuan ayam tidak diberi pakan. Masing-masing grup diberi tilosin secara per-oral atau dicekok dengan dosis 25 mg/kg berat badan.

Tiap ayam diambil darahnya dengan *syringe* pada menit ke-30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 dan 1440 setelah pemberian obat. Sebagai antikoagulan digunakan EDTA. Darah disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Lapisan plasma diambil dan disimpan dalam *microtube* dan disimpan pada suhu -20 °C sampai dilakukan uji selanjutnya. Konsentrasi tilosin dalam plasma diuji secara mikrobiologi (*bioassay*).

Analisis Data

Analisa farmakokinetik dilakukan menggunakan program komputer farmakokinetik *NCOMP-A Windows-based Program for Noncompartmental Analysis of Pharmacokinetic Data Version 3.1* yang dikembangkan oleh Paul B. Laub (komunikasi pribadi).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sasaran utama dari penelitian ini adalah untuk mengetahui profil farmakokinetik tilosin pada ayam broiler dengan pemberian secara per oral. Farmakokinetik tilosin pada

pemberian secara per-oral dikaji karena rute pengobatan ini sering digunakan untuk pengobatan penyakit unggas.

Sebelumnya semua produk tilosin yang akan digunakan diuji dulu mutu potensinya. Hasil uji potensi 10 sediaan tilosin tersebut menunjukkan bahwa produk tersebut memenuhi persyaratan mutu yang ditentukan yaitu antara 95-105% sebagaimana tersaji dalam Tabel 1. Adapun konsentrasi tilosin dalam plasma darah ayam terlihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Hasil uji potensi Tilosin

No	No. Uji	Potensi (%)
1	PFT – 0012001	99,94
2	PFT – 0042001	99,97
3	PFT – 0052001	99,90
4	PFT – 0062001	99,97
5	PFT – 0212001	99,97
6	PFT – 0242001	99,93
7	PFT – 0652001	99,97
8	PFT – 0682001	99,13
9	PFT – 0702001	99,97
10	PFT – 0742001	99,93

Pada penelitian ini tilosin secara cepat diabsorpsi setelah pemberian per-oral dengan waktu maksimum 60 menit (PFT-001, PFT-004 dan PFT-005) dan 90 menit (PFT-006, PFT-021, PFT-024, PFT-065, PFT-068, PFT-070 dan PFT-074) dengan konsentrasi maksimum dalam plasma antara 0,85 sampai 2,34 $\mu\text{g/mL}$ (Tabel 3). Nilai ini sama seperti yang telah dilaporkan oleh Kowalski *et.al* (2002) yaitu pada pemberian dosis 10 mg/kg berat badan, konsentrasi maksimum adalah 1,2 $\mu\text{g/mL}$ dengan waktu maksimum 1,5 jam. Konsentrasi maksimum tilosin dalam plasma pada penelitian ini lebih tinggi dari *minimum inhibitory concentrations* (MICs) untuk *Mycoplasma spp.* (0,5 $\mu\text{g/mL}$), *Staphylococcus aureus* (0,7 $\mu\text{g/mL}$), *Streptococcus agalactiae* (0,6

$\mu\text{g/mL}$), dan *Clostridium spp.* ($0,5 \mu\text{g/mL}$) ⁽⁴⁾. Konsentrasi maksimum tilosin dalam plasma pada pengkajian ini lebih rendah dari MICs untuk *Corynebacterium pyogens* ($5 \mu\text{g/mL}$) dan *Treponema hyodysentriae* ($2,5 \mu\text{g/mL}$) ⁽⁴⁾.

Area di bawah kurva kadar obat (*Area Under Curve/ AUC*) dalam plasma terhadap waktu adalah suatu ukuran dari jumlah bioavailabilitas suatu obat. AUC adalah parameter yang menggambarkan jumlah obat yang berhasil diabsorpsi di dalam tubuh, mencerminkan jumlah total obat aktif yang mencapai sirkulasi. Pada studi ini nilai AUC adalah $577,72$ sampai $1368,72 \mu\text{g}\cdot\text{jam/mL}$, hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Kowalski dan Pomorska (2006). Kowalski dan Pomorska (2006) menggunakan 2 produk tilosin yang berbeda dengan dosis 20 mg/kg berat badan mendapatkan nilai AUC adalah $2302,5 \pm 99,95 \mu\text{g}\cdot\text{jam/mL}$ dan $2223,1 \pm 114,5 \mu\text{g}\cdot\text{jam/mL}$.

Volume distribusi merupakan suatu parameter yang berguna untuk menilai jumlah relatif obat diluar kompartemen sentral atau jaringan. Jumlah total obat dalam tubuh pada berbagai waktu pemberian dapat ditentukan dengan mengukur konsentrasi obat dalam darah dengan diketahuinya V_d suatu obat. Nilai V_d tilosin pada studi ini dihitung dengan metode *steady state* (V_{ss}) berkisar antara $19,13$ sampai $43,19 \text{ L/kg}$

Eliminasi obat meliputi fase metabolisme dan ekskresi yang dapat digambarkan oleh parameter klirens (Cl), tetapan kecepatan eliminasi (K) dan waktu paruh ($t_{1/2}$). Klirens adalah parameter farmakokinetik primer untuk fase eliminasi dan bermanfaat untuk menilai efektifitas pengurangan hayati obat, merupakan volume cairan (yang mengandung obat) yang dibersihkan dari obat per satuan waktu. Nilai Cl tilosin pada pengkajian ini berkisar antara $0,0128$ sampai $0,0508 \text{ (mL/menit/kg)}$. Waktu paruh merupakan parameter sekunder yang menunjukkan waktu saat konsentrasi obat telah

separuhnya dieliminasi dari sirkulasi sistemik. Waktu paruh berkaitan dengan respon farmakologis, semakin panjang $t_{1/2}$ nya maka kerja obat akan semakin lama, tetapi juga kemungkinan terjadinya konsentrasi toksik. Waktu paruh eliminasi untuk masing-masing grup pada pengkajian ini bervariasi antara 98,07 sampai 13300 menit. Tetapan kecepatan eliminasi (K) merupakan tetapan kecepatan yang menggambarkan hilangnya obat dari sirkulasi sistemik. Nilai kecepatan eliminasi pada pengkajian ini adalah antara 0,00005 sampai 0,007/menit.

Pada studi ini dari 10 produk Tilosin, memberikan profil farmakokinetik yang berbeda-beda antar grup, hal ini disebabkan karena setiap individu memberikan respon farmakologi yang berlainan. Hal ini sesuai dengan Shargel dan Yu (2005) bahwa perbedaan individual dalam farmakokinetika obat sering terjadi.

KESIMPULAN

DAFTAR PUSTAKA

1. **Anonimus.** 2004. European Pharmacopoeia. The 5th Ed. Council of Europe. Strasborough. 2647-2650.
2. **Anonimus.** 2010. Indeks Obat Hewan Indonesia. Edisi VII. Direktorat Jenderal Peternakan dan Kesehatan Hewan. 124-128.
3. **Botsoglou NA. & Fletouris DJ.** 2001. Antimicrobial Drugs. In: Drug Residues in Foods. Pharmacology. Food Safety and Analysis. Marcel Dekker, Inc., New York. USA, 27-115
4. **Brander G, Pugh D, Water R. & Jenkins W.** 1991. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. The 5th Ed. London. 437-488.
5. **Hamill RL, Haney MEJ, Stamper M. & Wiley PF.** 1961. Tylosin, A New Antibiotic. II. Isolation, Properties and Preparation of Desmycosin, A Microbiological Active Degradation Product. *Antibiot. Chemother.* 11, 328-334.

6. **Hamill RL. & Stark WM.** 1964. Macrocin, A New Antibiotic, and Lactenocin, An Active Degradation Product. *J. Antibiot.* Tokyo.11, 133-139.
7. **Kowalski C, Rolinski Z, Zan R. & Wawron W.** 2002. Pharmacokinetics of Tylosin in Broiler Chikens. *Pol. J.Vet.Sci* 5, 127-130.
8. **Kowalski C. & Pomorska M.** 2006. Evaluation of Bioequivalence of Two Tylosin Formulations After Oral Administration in Broiler Chikens. *J. Annales, Universitatis Marie Curie-Sklodowska Lublin Polandia.* Vol. LXI, 3, 25-29.
9. **McGuire JM, Boniece WS, Higgins CE, Hoehn MM, Stark WM, Westhead J. & Wolfe RN.** 1961. Tylosin, A New Antibiotic I. Microbiological Studies. *J. Antibiot. Chemother.* 11, 320-327
10. **Rusiana & Iswarawanti.** 2003. 85%. Daging Ayam Broiler Mengandung Antibiotik. Diunduh tanggal 9 November 2009.
11. **Rowland M. & Tozer TN.** 1989. Clinical Pharmacokinetics: Concept and Application 2th Ed. Lea and Febiger. Philadelphia. 3, 152-154, 163-164
12. **Shargel L. & Yu ABC.** 2005. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi Kedua, Cetakan Kedua. Alih Bahasa oleh : Fasich, Siti Sjamsiah, Universitas Airlangga Press, Surabaya.34-35
13. **Whaley HA, Patterson EI, Dornbush AC, Backus EJ. & Bohonos N.** 1963. Isolation and Characterization of Relomycin, A New Antibiotic. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 161, 45-48.
14. **Ziv G.** 1980. Preliminary Clinical Pharmacological Investigation of Tylosin and Tiamulin in Chikens. *Vet. Quarterly* 2, 206-210.

Tabel 2. Konsentrasi Tilosin ($\mu\text{g} / \text{mL}$) Dalam Plasma Darah Ayam (n=10)

Grup	Obat	Waktu (Menit)								
		30	60	90	120	180	240	360	480	1440
I	PFT - 0012011	0,48 $\pm$ 0,10	2,24 $\pm$ 0,57	1,58 $\pm$ 0,32	1,08 $\pm$ 0,11	0,70 $\pm$ 0,24	0,66 $\pm$ 0,19	0,60 $\pm$ 0,16	0,67 $\pm$ 0,09	1,44 $\pm$ 0,00
II	PFT - 0042011	1,80 $\pm$ 0,10	1,29 $\pm$ 0,07	0,90 $\pm$ 0,07	0,78 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,07	0,57 $\pm$ 0,05	0,61 $\pm$ 0,07	0,46 $\pm$ 0,01	0,43 $\pm$ 0,01
III	PFT - 0052011	0,50 $\pm$ 0,06	0,85 $\pm$ 0,08	0,73 $\pm$ 0,05	0,61 $\pm$ 0,06	0,57 $\pm$ 0,06	0,53 $\pm$ 0,10	0,51 $\pm$ 0,08	0,45 $\pm$ 0,01	0,41 $\pm$ 0,02
IV	PFT - 0062011	0,63 $\pm$ 0,10	1,29 $\pm$ 0,15	1,62 $\pm$ 0,20	1,18 $\pm$ 0,13	0,81 $\pm$ 0,29	0,78 $\pm$ 0,27	0,57 $\pm$ 0,04	0,49 $\pm$ 0,02	0,42 $\pm$ 0,02
V	PFT - 0212011	0,68 $\pm$ 0,05	1,37 $\pm$ 0,10	1,48 $\pm$ 0,32	1,22 $\pm$ 0,10	0,90 $\pm$ 0,09	0,73 $\pm$ 0,13	0,56 $\pm$ 0,08	0,50 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,03
VI	PFT - 0242011	0,43 $\pm$ 0,05	0,71 $\pm$ 0,05	1,06 $\pm$ 0,06	0,79 $\pm$ 0,01	0,65 $\pm$ 0,01	0,58 $\pm$ 0,02	0,47 $\pm$ 0,03	0,42 $\pm$ 0,00	0,37 $\pm$ 0,05
VII	PFT - 0652011	1,33 $\pm$ 0,10	1,71 $\pm$ 0,09	2,34 $\pm$ 0,11	1,93 $\pm$ 0,16	1,61 $\pm$ 0,10	1,42 $\pm$ 0,15	1,23 $\pm$ 0,29	0,94 $\pm$ 0,06	0,69 $\pm$ 0,06
VIII	PFT - 0682011	0,57 $\pm$ 0,09	1,16 $\pm$ 0,07	1,42 $\pm$ 0,16	1,09 $\pm$ 0,06	0,78 $\pm$ 0,05	0,61 $\pm$ 0,04	0,47 $\pm$ 0,03	0,40 $\pm$ 0,02	0,00
IX	PFT - 0702011	0,63 $\pm$ 0,09	1,21 $\pm$ 0,19	1,44 $\pm$ 0,19	1,06 $\pm$ 0,13	0,84 $\pm$ 0,05	0,66 $\pm$ 0,08	0,55 $\pm$ 0,03	0,45 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,03
X	PFT - 0742011	0,80 $\pm$ 0,07	1,19 $\pm$ 0,12	1,81 $\pm$ 0,17	1,40 $\pm$ 0,14	1,10 $\pm$ 0,08	0,90 $\pm$ 0,04	0,69 $\pm$ 0,07	0,56 $\pm$ 0,09	0,40 $\pm$ 0,00

Tabel 3. Data farmakokinetik 10 produk tilosin pada ayam broiler (n=10) pada pemberian secara oral dengan dosis 25 mg/kg berat badan

Parameter Farmakokinetik	PFT-001	PFT-004	PFT-005	PFT-006	PFT-021	PFT-024	PFT-065	PFT-068	PFT-070	PFT-074
Cl	1.32E-03	2.01E-02	1.63E-02	2.11E-02	2.04E-02	2.18E-02	1.28E-02	5.08E-02	2.11E-02	2.21E-02
MRT	1.90E+04	2068.86	2656.90	1450.35	1435.08	1844.47	1490.80	428.74	1662.08	1213.63
Vss	25.15	41.68	43.19	30.55	29.33	40.16	19.13	21.76	35.15	26.81
Terminal K	5.23E-05	5.55E-04	3.99E-04	7.60E-04	7.54E-04	5.87E-04	7.79E-04	7.07E-03	6.77E-04	9.37E-04
Terminal T _{1/2}	1.33E+04	1249.31	1735.26	911.84	919.69	1181.33	889.99	98.07	1024.24	739.95
CP <i>estimated at longest time</i>	1.06	0.37	0.37	0.35	0.35	0.32	0.61	1.45E-04	0.35	0.33
T _{max}	60.00	60.00	60.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
C _{max}	2.24	1.29	0.85	1.62	1.48	1.06	2.34	1.42	1.44	1.81
AUC to T _{last}	1368.72	577.72	611.02	730.23	760.39	602.81	1167.23	492.52	653.31	774.48
T _{last}	1440.00	1440.00	1440.00	1440.00	1440.00	1440.00	1440.00	1440.00	1440.00	1440.00
AUC <i>extrap to time infinity</i>	1.89E+04	1240.96	1538.08	1187.00	1223.14	1148.13	1948.73	492.54	1182.12	1131.66
% <i>extrapolated</i> AUC	107.24	53.45	60.27	38.48	37.83	47.50	40.10	4.17E-03	44.31	31.56
AUMC	3.60E+08	2.57E+06	4.09E+06	1,72E+08	1.76E+06	2.12E+06	2.91E+06	2.11E+05	1.96E+06	1.37E+06
% <i>extrapolated</i> AUMC	99.69	83.76	89.46	73.11	72.94	80.97	73.28	1.54E-02	77.79	65.21

Keterangan :

CL: *Clearance*; MRT: *Mean Residence Time*; Vss: volume distribusi dihitung dengan *steady state*; K: konstanta eliminasi; t_{1/2}: waktu paruh; T_{max}: Waktu maksimum pada saat konsentrasi obat mencapai maksimum; C_{max}: Konsentrasi obat maksimum pada saat waktu maksimum; AUC: *Area Under Curve*; T_{last}: Waktu akhir percobaan; AUMC: *Area Under first Moment Curve*

