

## ABSTRAK

Telah dilakukan analisis farmakokinetika nonlinier secara kinetika Michaelis-Menten dan kinetika linier order pertama, menggunakan data urin pada lima subyek normal dengan asam salisilat sebagai model obat. Setiap subyek mendapat perlakuan 3 dosis tunggal, yang diberikan selang 1 minggu, dalam bentuk sediaan larutan Natrium Salisilat dalam air setara dengan 250, 500 dan 750 mg asam salisilat (AS). Sampel urin ditampung pada interval waktu tertentu selama 72 jam.

Dari sampel urin ditentukan asam salisilat-total ( $AS_T$ ) dan asam salisilat (SU) dengan pereaksi  $Fe(NO_3)_3$  menurut metode Levy dan Chiou. Dari  $AS_T$  dapat ditentukan jumlah AS yang belum terekskresi. Dari SU yang terekskresi dalam urin ditentukan laju ekskresi SU.

Dari analisis kinetika linier dihasilkan perbedaan yang bermakna dari harga tetapan laju eliminasi (K) dan waktu paruh biologik ( $t_{1/2}$ ) untuk ketiga macam dosis. Hal ini menunjukkan adanya "dose-dependent kinetics".

Analisis kinetika nonlinier dengan kurva laju ekskresi SU (sebagai ordinat) terhadap jumlah AS yang belum terekskresi (sebagai absis) menunjukkan bahwa kinetika pembentukan SU mencapai kejenuhan. Analisis perbandingan untuk kinetika nonlinier dengan metode Lineweaver-Burk (LB), Hanes-Woolf (HW), dan Augustinsson-Hofstee (AH) menunjukkan bahwa metode HW menghasilkan kurva dengan ketelitian terbaik, yang dapat dilihat dari penyebaran dan penyimpangan titik dari garis yang dihasilkan dengan persamaan HW. Ketelitian harga  $K_m$  yang diperoleh dengan metode HW menunjukkan koefisien varian terkecil sedang harga  $V_m$  mempunyai koefisien varian yang relatif sama dengan yang diperoleh dengan metode AH.

Dengan menggunakan data urin dan dengan AS sebagai model obat, dapat ditunjukkan perbedaan karakteristik kinetika linier dan kinetika nonlinier.

## ABSTRACT

The analysis of nonlinear pharmacokinetics with Michaelis-Menten kinetics and first order linear kinetics have been performed, using urine data of five normal subjects with salicylic acid as the drug model. Each subject received 3 single doses of Sodium Salicylate solution in water equivalent to 250, 500 and 750 mg salicylic acid. The successive doses were given with an interval of 1 week. The urine specimens were collected at specified intervals for 72 hours.

Total salicylic acid and salicyluric acid were determined from urine specimens using  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$  as reagent according to the method of Levy and Chiou. The amount of salicylic acid remaining to be excreted was determined from the total salicylic acid. The rate of salicyluric acid excretion was determined from salicyluric acid excreted in the urine.

Linear kinetics analysis of the data resulted in significance of differences of biologic half-life ( $t_{1/2}$ ) and the elimination rate constant ( $K$ ) for the 3 doses, these characteristics indicating the existence of dose-dependent kinetics.

Further analysis for nonlinear kinetics by plotting the excretion rate of salicyluric acid (as ordinate) against salicylic acid remaining in the body (as abscissa) showed that salicyluric acid formation attained saturated kinetics. Comparative analysis was done for nonlinear kinetics according to the methods of Lineweaver-Burk, Hanes-Woolf and Augustinsson-Hofstee, showed that Hanes-Wolf method resulted in a curve with highest precision in terms of distribution and deviation of the data against the linear curve resulted from the equation. The precision of Michaelis-Menten constant  $K_m$  by Hanes-Woolf method resulted in the smallest coefficient of variance, and only small difference of coefficient of variance for  $V_m$  between Hanes-Woolf and Augustinsson-Hofstee methods.

Urine data with salicylic acid as a drug model can be used to show the difference between the characteristics of linear kinetics and nonlinear kinetics.