

STUDI FARMAKOKINETIK BERBASIS POPULASI PADA TABLET LEVOFLOKSASIN MENGGUNAKAN PENGISI LAKTOSA DAN DISINTEGRAN *SODIUM STARCH GLYCOLATE*

INTISARI

Levofloksasin merupakan antibiotik yang digunakan dalam terapi *community acquired pneumonia* (CAP) yang memiliki prevalensi cukup tinggi di Indonesia. Eksiipien yang digunakan dalam formula tablet memiliki pengaruh terhadap *biopharmaceutical performance* dan profil farmakokinetik dari obat. Farmakokinetik populasi merupakan studi pengembangan dalam menentukan estimasi parameter farmakokinetik yang didasarkan atas variabilitas antarindividu. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi farmakokinetik populasi pada levofloksasin tablet yang diformulasikan menggunakan disintegrant *sodium starch glycolate* (SSG) dan pengisi laktosa.

Metode pembuatan tablet levofloksasin dilakukan dengan cara granulasi basah, tiap formula tablet akan dievaluasi untuk mendapatkan formula terbaik berdasarkan rekomendasi *Simplex Lattice Design* (SLD). Profil konsentrasi obat dalam plasma diperoleh dengan melakukan sampling darah melalui vena telinga kelinci *new zealand white*. Analisis data farmakokinetik dilakukan menggunakan pemodelan kompartemen PK-Solver untuk melihat nilai C_{max} , T_{max} , dan AUC dari levofloksasin tablet yang diformulasikan menggunakan disintegrant SSG dan pengisi laktosa. Farmakokinetik berbasis populasi *non-linear mix effect* digunakan untuk melihat parameter levofloksasin seperti V_d , k_{el} , k_a , k_{12} , k_{21} , T_{lag} , dan variasi individunya menggunakan software Monolix.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa formula optimal didapatkan dari nilai SSG 8 mg dan laktosa 76,5 mg. Perbedaan jumlah pengisi laktosa dan disintegrant SSG pada formulasi memberikan pengaruh pada waktu hancur tablet $p < 0,05$ (0,0054). Namun, tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap profil disolusinya. Levofloksasin yang diformulasikan dalam bentuk tablet memberikan nilai T_{max} 0,999 jam, C_{max} 1,467-6,334 $\mu\text{g/ml}$, dan AUC 3,985-17,189 $\mu\text{g/ml.jam}$. Parameter farmakokinetik populasi levofloksasin dengan model dua kompartemen reaksi eliminasi orde pertama memiliki nilai k_{a_pop} 0,812 jam^{-1} , V_{d_pop} 4,720 L, k_{el_pop} 0,354 jam^{-1} , k_{12_pop} 0,779 jam^{-1} , k_{21_pop} 0,006 jam^{-1} , dan T_{lag_pop} 0,137 jam dengan nilai ω_{k_a} 0,085, ω_{V_d} 0,169, $\omega_{k_{el}}$ 0,081, $\omega_{k_{12}}$ 1,500, $\omega_{k_{21}}$ 5,540, dan $\omega_{T_{lag}}$ 0,907. Hal ini memperlihatkan bahwa levofloksasin memiliki variabilitas antarindividu yang besar terhadap parameter farmakokinetik yang meliputi V_d , k_{12} , k_{21} , dan T_{lag} .

Kata kunci: *sodium starch glycolate*, laktosa, tablet levofloksasin, farmakokinetik populasi

PHARMACOKINETIC STUDY BASED ON POPULATION IN LEVOFLOXACIN TABLET USING LACTOSE AS FILLER AND SODIUM STARCH GLYCOLATE AS DISINTEGRANT

ABSTRACT

Levofloxacin is an antibiotic used in the therapy of community acquired pneumonia (CAP) which has a high prevalence in Indonesia. The excipients used in tablet formulas have an influence on biopharmaceutical performance and pharmacokinetic profiles of drugs. Population pharmacokinetics is the development of studies in determining pharmacokinetic parameter estimates based on interindividual variability. This study aims to conduct a pharmacokinetic study of the population of levofloxacin tablets formulated using disintegrant sodium starch glycolate (SSG) and lactose as fillers.

Levofloxacin tablet manufacturing method was done by wet granulation, each tablet formula will be evaluated to obtain the best formula based on recommendation of Simplex Lattice Design (SLD). Plasma drug concentration profile was taken from blood sampling through the new zealand white rabbit ear vein. Pharmacokinetic data analysis was performed using PK-Solver compartment modeling to determine the values of C_{max} , T_{max} , and AUC of levofloxacin tablets formulated using SSG disintegrants and lactose as fillers. Population-based pharmacokinetics non-linear mix effect was used to determine levofloxacin parameters such as V_d , k_{el} , k_a , k_{12} , k_{21} , T_{lag} , and individual variability using Monolix software.

The results showed that optimum formula was obtained from SSG 8 mg and lactose 76,5 mg. Differences in lactose fillers and SSG disintegrants had an effect on levofloxacin tablet disintegration time with model value of $p < 0.05$ (0.0056). However, it does not have a significant effect on dissolution profiles. Levofloxacin formulated in tablet form has given value of T_{max} 0.999 hours, C_{max} 1,467-6,334 $\mu\text{g/ml}$, and AUC 3,985-17,189 $\mu\text{g/ml.hours}$. Pharmacokinetic population parameters of the levofloxacin with two-compartment model of the first-order elimination reaction had k_{a_pop} value 0.812 hours^{-1} , V_{d_pop} 4.720 L, k_{el_pop} 0.354 hours^{-1} , k_{12_pop} 0.779 hours^{-1} , k_{21_pop} 0.006 hours^{-1} , and T_{lag_pop} 0.137 hours with value of ω_{ka} 0.085, ω_{Vd} 0.169, ω_{kel} 0.081, ω_{k12} 1,500, ω_{k21} 5.540, and ω_{Tlag} 0.907. This showed that levofloxacin has a large interindividual variability in pharmacokinetic parameters including V_d , k_{12} , k_{21} , and T_{lag} .

Keywords: sodium starch glycolate, lactose, levofloxacin tablets, population pharmacokinetics