



# **BIOEKIVALENSI: UPAYA PENAPISAN KUALITAS OBAT**

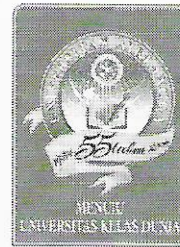
Disampaikan dalam acara  
- Sidang Universitas Airlangga  
pada tanggal 10 November 2009  
di Aula Kantor Manajemen Universitas Airlangga  
Kampus C Mulyorejo  
Surabaya

**Junaidi Khotib**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA  
2009**

**BIOEKIVALENSI:  
UPAYA PENAPISAN KUALITAS OBAT**

**Dicetak** Airlangga University Press  
Isi di luar tanggung jawab AUP



# **BIOEKIVALENSI: UPAYA PENAPISAN KUALITAS OBAT**

Disampaikan dalam acara  
Sidang Universitas Airlangga  
pada tanggal 10 November 2009  
di Aula Kantor Manajemen Universitas Airlangga  
Kampus C Mulyorejo  
Surabaya

**Junaidi Khotib**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA  
2009**

**BIOEKIVALENSI:  
UPAYA PENAPISAN KUALITAS OBAT**

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Yang terhormat,

Ketua dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga,  
Ketua dan Sekretaris beserta Para Anggota Senat Akademik Universitas  
Airlangga,  
Rektor Universitas Airlangga,  
Para Wakil Rektor,  
Para Guru Besar Universitas Airlangga,  
Para Dekan dan Wakil Dekan di Lingkungan Universitas Airlangga,  
Para Pimpinan Lembaga/Fakultas dan Instansi di Lingkungan Universitas  
Airlangga,  
Pimpinan Perguruan Tinggi Negeri dan Swasta,  
Ketua BEM, BLM Universitas Airlangga,  
Ketua dan Anggota Panitia Lustrum XI Universitas Airlangga,  
Para Civitas Akademika dan Mahasiswa,  
Bapak dan Ibu undangan yang berbahagia.

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah swt. atas rahmat dan karunia-  
Nya sehingga pagi ini kita dapat berada di dalam ruangan ini untuk mengikuti  
Rapat Senat Terbuka tanggal 10 November 2009 yang sekaligus merupakan Hari  
Pahlawan.



# Excellence with Morality

Atas rahmat dan karunia-Nya pula, pada pagi ini saya mendapatkan kesempatan dan kepercayaan untuk menyampaikan orasi ilmiah dalam rangka Lustrum XI Universitas Airlangga.

Judul orasi yang saya sampaikan kali ini adalah:

## **BIOEKIVALENSI: UPAYA PENAPISAN KUALITAS OBAT**

Sebelumnya, ijinakan saya untuk membaca satu kalimat dari Hippokrates (ca 460–370 BC), seorang dokter Yunani kuno yang dikenal sebagai "*Father of Medicine*" dan sekaligus sebagai pendiri sekolah kedokteran Hippokrates dan kalimat dalam *Oath of a Pharmacist* yang telah direvisi tahun 2007 dan disetujui oleh *American Pharmacists Association*. Selanjutnya saya kutipkan penggalan kode etik seorang farmasis.

[1] *I will prescribe regimens for the good of my patients according to my ability and my judgment and never do harm to anyone (The Hippocratic Oath).*

[2] *I will apply my knowledge, experience, and skills to the best of my ability to assure optimal outcomes for my patients (Oath of a Pharmacist Revised in 2007).*

Sementara penggalan kode etik farmasis pada seksi 2 berbunyi "*The Pharmacist should never condone the dispensing of drugs and medications which are not of good quality or which do not meet standards required by law*" (*The code of ethics of the American Pharmaceutical Association*).

Ini mengandung pengertian,

Famasis/apoteker merupakan profesi yang luhur dan selalu mengedepankan kualitas dalam memberikan pelayanan kepada masyarakat dengan didasarkan pada ilmu pengetahuan, pengalaman, etika dan peraturan perundangan. Obat yang diberikan harus memenuhi standar mutu yang menjamin keamanan, efikasi dan kualitas yang memberikan kemanfaatan bagi masyarakat.

Hadirin yang berbahagia,

Kualitas produk obat mempunyai peranan yang sangat penting dalam upaya memberikan jaminan keamanan dan pencapaian keberhasilan suatu pengobatan. Pemilihan obat yang tepat dan didukung oleh kualitas yang baik akan meningkatkan kecepatan kesembuhan, menurunkan biaya perawatan, serta peningkatan kualitas hidup pasien. Oleh sebab itu, kualitas produk obat tidak dapat dipandang sebelah mata dan harus mendapatkan perhatian serius mengingat produk obat berbeda dengan komoditas lainnya. Apalagi, dalam dua dekade ini terdapat asimetri informasi obat yang diberikan kepada masyarakat termasuk periklanan dan sejenisnya, banyaknya penemuan obat dan generasi obat baru, meningkatnya jumlah produk obat *copy* di pasaran serta adanya variasi harga yang lebar dari obat *copy* yang mempunyai kandungan dan kadar bahan aktif sama.

Kualitas produk obat tidak hanya sekedar kesesuaian kandungan bahan aktif yang ada di dalam sediaan obat, keseragaman kandungan, kemurnian bahan aktif dan tiadanya komponen pencemar, tetapi juga mencakup jaminan keamanan, potensi, ketersediaan obat dalam tubuh, serta aktivitas biologiknya (Banker and Rhodes, 2002). Untuk itu disadari atau tidak penjaminan mutu -mulai dari bahan baku, proses produksi, pengujian *in vitro* dan *in vivo* sediaan obat, registrasi dan labeling, sampai dengan pengawasan *post market* sangat mutlak diperlukan untuk menjaga kualitas produk obat yang beredar di masyarakat.



# Excellence with Morality

Kualitas produk obat berkembang seiring dengan kemajuan pengetahuan dan tuntutan masyarakat. Pada era tahun 1900-an, kualitas produk obat ditunjukkan dengan kejelasan identitas, kandungan dan kemurnian senyawa aktif. Pada tahun 1940, beberapa parameter karakteristik fisik ditambahkan sebagai komponen standar produk obat. Selanjutnya berkembang adanya tuntutan jaminan kemurnian dari komponen aktif sediaan obat. Pada tahun 1948 kualitas diperketat dengan adanya persyaratan waktu hancur dan disolusi obat sediaan padat yang digunakan secara oral. Selanjutnya oleh WHO tahun 1970 mensyaratkan bahwa sediaan obat harus mampu menjamin ketersediaan bahan aktif obat dalam sirkulasi sistemik atau jaringan target. FDA pada tahun 1977, meningkatkan standar kualitas produk obat dengan pengujian bioekivalensi yaitu menguji ketersediaan bahan aktif dalam sirkulasi sistemik atau efektivitasnya dari suatu sediaan obat dibandingkan dengan produk *innovatornya* (Banker and Rhodes, 2002, Shargel, 2004; Shargel 2009). Produk *innovator* ini merupakan produk obat yang pertama kali ada sehingga telah melalui serangkaian pengujian keamanan dan efektivitas termasuk uji preklinik pada hewan coba dan uji klinik pada manusia baik fase 1, 2, 3 maupun 4. Ini diharapkan produk obat *copy* mempunyai kualitas yang sebanding dengan *innovator* sehingga dapat bersifat *interchangeable*. Pada tanggal 23 Juli 2007 dalam forum ASEAN *Consultative Committee for Standards and Quality - Pharmaceutical Product Working Group* (ACCSQ-PPWG) -yaitu pertemuan negara-negara ASEAN untuk menetapkan standar kualitas produk obat untuk kawasan ASEAN- telah sepakat untuk menerapkan *post market alert* terhadap produk obat yang sudah beredar terutama produk yang mempunyai efek samping besar, toksisitas tinggi dan perlu kewaspadaan (ASEAN, 2007).

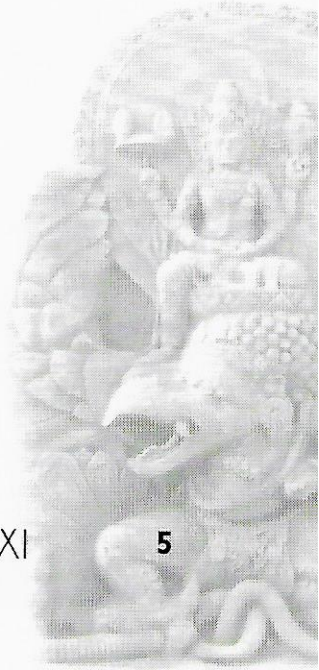
Selanjutnya apakah semua produk obat yang beredar di Indonesia sudah memenuhi persyaratan kualitas seperti tersebut di atas? Jawaban terhadap pertanyaan tersebut telah ditunggu oleh seluruh masyarakat Indonesia sebagaiimbangan dari mahalnnya harga obat yang menjadi beban masyarakat.



Hadirin yang saya hormati,

Sampai akhir September 2009 telah tercatat 13.044 produk obat baik produk lokal maupun impor yang telah mendapatkan ijin edar di Indonesia oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) seperti terlihat pada tabel 1 (BPOM, 2009). Sejauh ini hanya sebagian saja produk obat yang telah dilakukan uji bioekivalensi *in vivo*. Selain persyaratan uji tersebut baru efektif berlaku pada tahun 2005 melalui Peraturan Kepala BPOM pada 29 Maret 2005 tentang Pedoman Uji Bioekivalensi, juga tidak semua obat harus dilakukan uji bioekivalensi (BPOM, 2005). Dari sejumlah produk obat tersebut diperkirakan terdapat 5.600 item produk yang mengandung salah satu senyawa obat yang masuk dalam 47 daftar wajib uji bioekivalensi. Ini terlihat sangat kecil jika dibandingkan dengan di Amerika yang sudah mencapai 437 senyawa obat (Khotib, 2009).

Mengingat adanya keterbatasan tersebut, upaya menghindarkan masyarakat dari produk yang tidak berkualitas telah banyak dilakukan terutama pada fase *pre-market*. Di antaranya industri farmasi harus sudah mempunyai sertifikat Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) atau *current Good Manufacturing Practice* (GMP), persyaratan registrasi yang harus disertai data pendukung keamanan, efikasi dan kualitas, regulasi penyaluran produk farmasi melalui jalur resmi -dari PBF ke apotek, rumah sakit, poliklinik dan puskesmas atau sub-distributor-, serta pengawasan secara berkala oleh BPOM terhadap obat yang telah beredar di masyarakat (Khotib, 2007). Hal yang patut diwaspadai adalah adanya kenyataan bahwa masih ada industri farmasi lebih suka meng-"*adapt*" persyaratan dan peraturan dibanding dengan meng-"*adopt*". Ini yang nantinya akan menimbulkan produk obat *copy* atau generik mempunyai deviasi kualitas yang besar jika dibandingkan dengan *innovator*. Ini yang akhirnya menyebabkan ketidak *interchangeability* produk obat dan memunculkan permasalahan dalam penggunaan obat dalam tataran klinis.



Demikian juga, ketika produk obat akan diedarkan, pengujian bioekivalensi *in vivo* harus dilakukan oleh Lembaga Pengujian Bioekivalensi *independent* yang telah mendapatkan sertifikat *Good Laboratory Practice* (GLP) oleh KAN atau lembaga lain yang diakui dan inspeksi *Good Clinical Practice* (GCP) oleh BPOM. Proses pengawasan dan penilaian yang ketat terhadap semua produk obat sebelum dipasarkan, memberikan izin pemasaran, dan selanjutnya melakukan pengawasan terhadap produk obat tersebut setelah dipasarkan semata-mata hanya untuk memberikan jaminan kepada masyarakat bahwa produk obat tersebut memenuhi standar efikasi, keamanan dan mutu yang dibutuhkan.

**Tabel 1.** Produk yang mendapatkan registrasi Badan POM (Badan POM, 2009)

Tahun	Produk Obat	Produk Obat Tradisional	Produk Komplemen	Makanan-Minuman	Kosmetika
2009*)	1.167	697	321	5.230	3.024
2008	2.104	1.251	421	5.957	7.287
2007	1.792	810	474	5.829	12.938
2006	2.168	1.175	505	7.833	9.925
2005	1.882	1.313	598	8.241	9.812
2004	2.162	1.182	542	1.442	6.895
2003	1.769	852	361	NA	5.107
<b>Total</b>	<b>13.044</b>	<b>7.280</b>	<b>3.222</b>	<b>34.532</b>	<b>54.988</b>

\*) sampai dengan 30 September 2009

Hadirin yang berbahagia,

Memang tidak semua produk obat harus dilakukan pemeriksaan uji ekivalensi *in vivo* tetapi juga dapat dilakukan studi lain dengan dasar pendekatan ilmiah seperti studi farmakodinamik komparatif atau uji klinik komparatif untuk

menjamin keamanan dan kualitas obat. Dokumentasi ekivalensi *in vivo* diperlukan jika ada risiko bahwa perbedaan bioavailabilitas – yaitu kecepatan dan jumlah obat mencapai sirkulasi sistemik– dapat menyebabkan inekivalensi terapi. Ada beberapa kriteria yang mewajibkan suatu produk untuk dilakukan uji bioekivalensi adalah:

1. Produk obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik, jika memenuhi satu atau lebih kriteria berikut ini:
  - a. obat-obat untuk kondisi yang serius yang memerlukan respons terapi yang pasti (*critical use drugs*), misal: antituberkulosis, antiretroviral, antimalaria, antibakteri, antihipertensi, antiangina, obat gagal jantung, antiepilepsi, dan antiasma.
  - b. batas keamanan/indeks terapi yang sempit; kurva dosis-respons yang curam, misal: digoksin, antiaritmia, antikoagulan, obat-obat sitostatik, litium, fenitoin, siklosporin, sulfonilurea, dan teofilin.
  - c. terbukti ada masalah bioavailabilitas atau bioinekivalensi dengan obat yang bersangkutan atau obat-obat dengan struktur kimia atau formulasi yang mirip, misal: absorpsi bervariasi atau tidak lengkap; eliminasi presistemik yang tinggi; farmakokinetik nonlinear; sifat-sifat fisiokimia yang tidak menguntungkan (misalnya kelarutan rendah, permeabilitas rendah, tidak stabil) serta adanya eksipien atau bahan tambahan dan proses pembuatannya diketahui mempengaruhi bioekivalensi.
2. Produk obat non-oral dan non-parenteral yang didesain untuk bekerja sistemik, misal: sediaan transdermal, supositoria, permen karet nikotin, gel testosteron dan kontraseptif bawah kulit.
3. Produk obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.
4. Produk kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi *in vivo*.



# Excellence with Morality

5. Produk obat bukan larutan untuk penggunaan non-sistemik (oral, nasal, okular, dermal, rektal, vaginal) dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorpsi sistemik). Untuk produk demikian, bioekivalensi harus ditunjukkan dengan studi klinik atau farmakodinamik, dermatofarmakokinetik komparatif dan/atau studi *in vitro*. Pada kasus-kasus tertentu, pengukuran kadar obat dalam darah masih diperlukan dengan alasan keamanan untuk melihat adanya absorpsi yang tidak diinginkan (BPOM, 2005).

Selain itu untuk senyawa obat yang masuk dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System* -suatu sistem penggolongan obat yang didasarkan pada karakteristik fisikokimia obat-) kelas 1 yaitu senyawa obat yang mempunyai kelarutan tinggi dan kemampuan yang baik dalam menembus membran permeabel dapat di *biowaver* untuk tidak dilakukan uji bioekivalensi *in vivo* (FDA-CDER, 2000). Standarisasi kualitas dapat dilakukan dengan uji disolusi terbanding pada 3 pH yang berbeda mengikuti pH fisiologis saluran cerna (1,2-6,8). Uji disolusi terbanding juga diberlakukan pada sediaan obat jika:

1. Produk obat *copy* dengan kekuatan berbeda, yang dibuat oleh pabrik obat yang sama di tempat produksi yang sama, jika:
  - semua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg per satuan dosis), zat inaktifnya sama banyak untuk semua kekuatan;
  - studi ekivalensi telah dilakukan sedikitnya pada salah satu kekuatan (biasanya kekuatan yang tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan yang lebih rendah);
  - profil disolusinya mirip antar kekuatan,  $f_2 \geq 50$ .
2. Kapsul berisi butir-butir lepas lambat, jika kekuatannya berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif, maka perbandingan profil disolusi ( $f_2 \geq 50$ ) dengan satu kondisi uji yang direkomendasi sudah cukup.

3. Tablet lepas lambat, jika produk uji dalam bentuk sediaan yang sama tetapi berbeda kekuatan dan mempunyai proporsi zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg per satuan dosis) zat inaktifnya sama banyak, dan mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan yang lebih rendah tidak memerlukan studi *in vivo* jika menunjukkan profil disolusi yang mirip,  $f_2 \geq 50$ , dalam 3 pH yang berbeda dengan metode uji yang direkomendasi.

Hadirin yang saya hormati,

Pada tahun 2008 kita telah memasuki era harmonisasi produk obat di ASEAN sesuai dengan kesepakatan antar Kepala Negara di ASEAN. Ini berarti bahwa, suatu produk obat yang dihasilkan oleh salah satu negara ASEAN dengan pemenuhan persyaratan keamanan, efektivitas dan kualitas dapat dipasarkan di negara-negara ASEAN tanpa mengenal batas. Hanya saja *mutual recognition agreement* (MRA) untuk obat belum disepakati bersama, tidak seperti GMP dan kosmetika yang terlebih dulu sudah disepakati MRAny. Ini mengindikasikan bahwa masing-masing negara ASEAN masih memerlukan waktu untuk membenahi sistem internal dalam upaya penjaminan mutu obat sehingga kualitas produk yang dihasilkan dapat diterima oleh negara lain.

Tentu saja, implementasi harmonisasi akan membawa dampak yang luar biasa mengingat bahwa Indonesia dengan jumlah penduduk yang sangat besar sekitar 250 juta yang merupakan pasar potensial dan strategis untuk pemasaran produk obat. Dengan jumlah penduduk yang besar maka sebenarnya industri farmasi mampu mencapai *break event point* pada masing-masing produk obat. Oleh sebab itu, dengan adanya perkembangan produk obat dan peraturan harmonisasi di atas serta terjadinya globalisasi sangat dimungkinkan membanjirnya obat-obat dari luar negeri yang lolos uji klinik yang mengacu pada GCP, yang artinya jaminan efikasi, keamanan dan kualitas obat yang akan dipasarkan telah dipenuhi. Di ASEAN sendiri diperkirakan pada tahun 2013 China dan Jepang, demikian pula

India akan membanjirkan produk-produknya ke negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Untuk menanggulangi hal tersebut dan meningkatkan kesiapan industri farmasi di Indonesia, selain regulasi pengujian bioekivalensi produk obat, juga pada tahun 2008 telah diterbitkan Permenkes 1010 tentang Registrasi Obat sebagai upaya pemberdayaan kapasitas lokal dalam menghadapi serbuan produk asing. Industri farmasi yang memasarkan produk di Indonesia harus mempunyai sarana dan fasilitas produksi di Indonesia. Untuk industri asing yang tidak mempunyai fasilitas maka proses produksi dan pemasaran harus melalui industri farmasi yang ada di Indonesia. Harapannya dalam waktu 5 tahun akan terjadi alih teknologi dan kemampuan dari industri asing ke industri farmasi di Indonesia mampu menghasilkan produk tersebut (Khotib, 2008). Pada akhir tahun 2005, perusahaan asing telah menguasai pasar farma sebesar 25,6% atau sekitar 5,87 trilyun (20 industri farmasi) dan 17,02 trilyun merupakan serapan pasar domestik (196 industri farmasi). Jika harmonisasi diberlakukan untuk kawasan ASEAN, tentu saja penguasaan pasar oleh perusahaan domestik akan menurun.

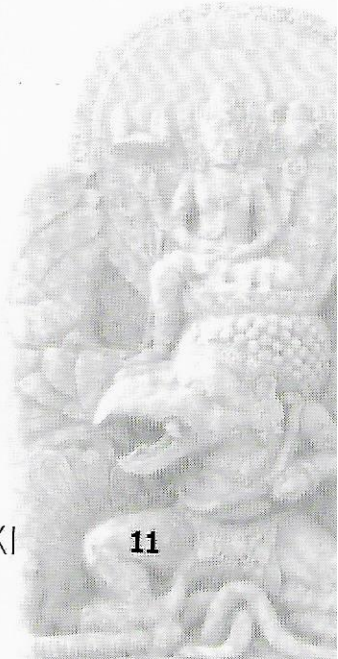
Merujuk pada perkembangan regulasi obat dunia baik lewat WHO maupun *Drug Regulatory Authority* (DRA) di masing-masing negara, maka telah dan akan diperlakukan adanya harmonisasi yang meliputi: 1) Harmonisasi dalam regulasi dan pedoman standar GMP, dokumentasi legal dan labeling; 2) Harmonisasi persyaratan registrasi obat yang telah diberlakukan oleh negara maju pada tahun 1990 (Negara Eropa, Amerika Serikat dan Jepang). Sedangkan untuk ASEAN pada tanggal 3 November 2006 telah dimulai penyusunan kesepakatan dalam implementasi ASEAN *Common Technical Dossier* (ACTD), ASEAN *Common Technical Requirements* (ACTRs) dan pada 23 Juli 2007 disepakati MRA untuk GMP dan kosmetika serta penetapan PMA untuk produk yang dicurigai mempunyai efek samping atau perlu pengawasan; 3) Harmonisasi inspeksi GMP yaitu standar dan pedoman inspeksi dan pengakuan hasil inspeksi yang dimaksudkan untuk pemberantasan obat substandar, palsu, ilegal dan tidak berkualitas (ASEAN, 2007).

Untuk itu diperlukan kesiapan Pemerintah Indonesia – dalam hal ini BPOM- dalam menjamin keamanan, efektivitas dan kualitas obat melalui efisiensi proses skrining/penapisan ijin beredarnya obat baru maupun impor. Menghadapi gelombang besar ini, kini sudah menjadi tuntutan untuk profesi kefarmasian melakukan upaya sinergi, membangun kemitraan untuk secara riil mewujudkan kemampuan, kewenangan dan kemanfaatan profesinya bagi kemaslahatan luas terkait obat untuk bangsa dan negara (Syamsiah, 2005). Apa lagi saat ini telah keluar Peraturan Pemerintah No. 51/2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian yang meliputi pembuatan (termasuk pengendalian mutu sediaan farmasi), pengamanan, pengadaan, penyimpanan dan pendistribusian atau penyaluran obat, pengelolaan obat, pelayanan obat atas resep dokter, pelayanan informasi obat, serta pengembangan obat, bahan obat dan obat tradisional (Depkes, 2009).

Hadirin yang berbahagia,

Dalam menjamin mutu obat yang beredar dikawasan ASEAN, telah disepakati beberapa regulasi yang berlaku untuk semua Negara ASEAN. Mulai dari diberlakukannya *ASEAN Guidelines for the Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies* tahun 2004 yang mengacu pada pedoman uji bioekivalensi yang dikeluarkan oleh *European Medicines Agency* (EMA) serta adanya lembaga pengujian kualitas *in vivo* atau lebih dikenal dengan lembaga pengujian bioekivalensi. Pada beberapa pertemuan ACCSQ-PPWG juga sudah disepakati adanya produk apa saja yang perlu mendapat perhatian dalam pemantauan kualitas produk obat dan produk pembanding apa saja yang dapat digunakan sebagai *reference*.

Persyaratan lembaga pengujian bioekivalensi yang terdiri dari dua aspek yaitu aspek analisis harus mendapatkan akreditasi ISO 17025, KAN, APLAC (regional) atau ILAC (internasional), sementara aspek klinis harus mengacu pada pedoman *Good Clinical Practice* (GCP) yang mengacu pada ICH (*International Conference on Harmonization*).



# Excellence with Morality

Dalam mengevaluasi kesiapan Negara-negara ASEAN untuk melaksanakan Harmonisasi maka pada akhir tahun 2007 dilakukan survei pada 10 negara ASEAN. Hasil yang diperoleh adalah hanya 4 negara dari 10 negara yang mempunyai lembaga pengujian bioekivalensi yaitu Indonesia, Malaysia, Thailand dan Vietnam, seperti tampak pada tabel 2. Dari 4 negara tersebut hanya lembaga pengujian bioekivalensi dari Indonesia dan Malaysia yang telah mendapatkan akreditasi baik aspek *analytical* maupun *clinical setting*.

**Tabel 2.** Jumlah dan kemampuan lembaga pengujian bioekivalensi di ASEAN

No	Negara	Jumlah Senyawa Obat Wajib Uji Bioekivalensi	Jumlah Produk yang Lolos Uji Setiap Tahun	Jumlah Lembaga Pengujian Bioekivalensi
1	Indonesia	47	30	13
2	Malaysia	65	20	5
3	Phillipines	12	NA	NA
4	Brunei	27	NA	NA
5	Thailand	Generally	24	17
6	Vietnam	Draft	6	2
7	Singapura	Generally	1	NA
8	Kamboja	Generally	NA	NA
9	Lao PDR	NA	NA	NA
10	Myanmar	NA	NA	NA

\*) data berasal dari hasil kuesioner pada tahun 2007; NA = Not Available



Hadirin yang berbahagia,

Hasil tersebut menggambarkan hanya beberapa negara di kawasan ASEAN yang siap melakukan harmonisasi produk obat. Selebihnya belum mempunyai perangkat yang memadai dalam upaya standarisasi mutu produk obat untuk memberikan jaminan keamanan, efikasi dan kualitas obat.

Selanjutnya bagaimana dengan kesiapan Indonesia dalam mengimplentasikan regulasi standarisasi produk obat dan pemberlakuan harmonisasi ASEAN? Telah disadari bersama bahwa Indonesia dengan jumlah penduduk yang besar menjadi incaran negara lain untuk dijadikan pasar produk negara-negara ASEAN. Untuk itu pemerintah melakukan pembenahan baik struktur maupun fungsi untuk pengawasan perangkat kualitas produk obat. Pemberlakuan dan penerapan inspeksi cGMP yang ketat terhadap industri farmasi akan mempercepat kesiapan industri farmasi untuk menghasilkan produk yang memenuhi standar. Dalam menjamin kualitas *in vivo* juga meningkatkan struktur dan kapasitas lembaga pengujian bioekivalensi. Pada tahun 1995 uji ini diterapkan untuk obat generik, yang tujuan utamanya adalah memberikan jaminan bahwa obat generik memenuhi standar efikasi, keamanan, dan mutu seperti *innovatornya*. Selain itu juga untuk melepas image yang terlanjur melekat obat generik yaitu obat yang tidak bermutu karena murah. Suatu obat generik atau *copy* dikatakan setara dengan obat inovatornya bila sedikitnya memiliki dua kriteria, yaitu memiliki ekivalensi secara farmasetik dan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding. Bioavailabilitas adalah persentase zat aktif suatu produk obat yang ada dalam sistem sirkulasi setelah pemberian obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin.

Saat ini sesuai dengan laporan *The Indonesia of Bioequivalence Networking Group*, Indonesia telah mempunyai perangkat untuk pengujian produk obat secara *in vivo*. Ada 13 pusat pengujian bioekivalensi produk obat termasuk di Fakultas Farmasi Unair, 6 di antaranya sudah terakreditasi, sementara sisanya dalam tahap pembenahan untuk akreditasi. Beberapa di antara lembaga pengujian

juga telah mempunyai reputasi di kawasan ASEAN dan International. Untuk itu peningkatan kapasitas yang sinergi dengan pengembangan kualitas pengujian bioekivalensi akan mampu menjamin kualitas produk obat dan kesiapan Indonesia dalam mengimplementasikan harmonisasi produk obat di kawasan ASEAN.

**Tabel 3.** Kemampuan Lembaga Uji Bioekivalensi di Indonesia

No	Nama Unit Uji	Kapasitas Pengujian
1	PT Equilab Internasional	70
2	PT PharmaMetric Lab	34
3	PT San-Clin Eq	38
4	PT Econolab	62
5	PT BE Lab	14
6	PT Clinisindo	78
7	Farmasi Unair	19
8	Perguruan Tinggi lain (ITB, UI, UGM, Ubaya)	67

\*) data diperoleh dari survei *The Indonesia of Bioequivalence Networking Group* pada tahun 2008

Hadirin yang berbahagia,

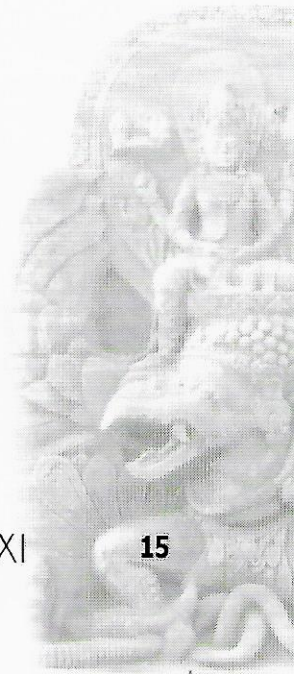
Untuk itu perlu kita fahami bersama bahwa standarisasi produk obat semata-mata ditujukan untuk menjamin keamanan, efikasi dan kualitas produk obat. Meskipun memerlukan biaya relatif besar karena metode uji yang kompleks dan melibatkan manusia sebagai subjek, tetapi manfaat uji ini jauh lebih besar dibandingkan dengan biaya yang dikeluarkan. Demikian juga kalau dihitung berdasarkan COGS itu relatif kecil. Masyarakat dan dokter akan lebih bertambah percaya terhadap mutu dan khasiat obat generik dan lokal. Farmasis akan dapat memberikan alternatif pemilihan produk yang *interchangeable* dengan berdasar data bioekivalensi sesuai dengan tugas kefarmasian yang diamanatkan oleh

Peraturan Pemerintah No 51/2009. Selain itu juga akan memacu industri untuk selalu meningkatkan kualitas produknya sehingga dapat bersaing di pasar obat luar negeri.

Demikian orasi ilmiah ini, semoga akan menjadikan renungan, diskusi dan aplikasi dalam memperbaiki kualitas produk obat bagi masyarakat Indonesia.

Akhirnya pada kesempatan ini saya ucapkan Selamat kepada Unair yang melaksanakan Lustrum XI, semoga apa yang telah kita lakukan menjadikan cerminan dalam implementasi Visi untuk menjadi bagian *Top Ranking* dalam jajaran *World Class University*. Sekaligus Selamat Hari Pahlawan. Semoga apa yang kita telah, sedang dan akan lakukan merupakan penghargaan kita atas pengorbanan para pahlawan bangsa yang telah membangun negeri ini untuk kita nikmati bersama.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*



## DAFTAR PUSTAKA

- ASEAN 2005. ASEAN Guidelines for Conduct of Bioavailability and Bioequivalence Studies.
- ASEAN 2007. Report of the Special Meeting of Heads of Delegations ACCSQ Pharmaceutical Product Working Groups, Kuala Lumpur.
- Banker GS and Rhodes CT. 2002. Modern Pharmaceutics, Fourth Edition, Revised and Expanded, New York: Marcel Dekker.
- BPOM 2004. Pedoman Uji Bioekivalensi.
- BPOM 2009. Data Registrasi Obat.
- Depkes 2009. Peraturan Pemerintah RI No. 51/2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian.
- EMA 2001. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.
- FDA-CDER 2003. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products.
- Hauschke D, Steinijans V, Pigeot I. 2007. Bioequivalences Studies in Drug Development: Methods and Applications, New York: John Wiley & Sons Inc.
- Khotib J. 2007. Metode Analisa dalam Bioekivalensi, Materi Pelatihan Penilai Bioekivalensi BPOM, Jakarta.

- Khotib J. 2008. Pengaruh Metabolit dalam Analisa Bioekivalensi, Materi Pelatihan Penilai Bioekivalensi BPOM, Jakarta.
- Khotib J. 2009. Analisa Disolusi Terbanding, Materi Pelatihan Penilai Bioekivalensi BPOM, Jakarta.
- Ritschel WA and Kearens GL. 2009. Handbook of Basic Pharmacokinetics: Including Clinical Applications, 7<sup>th</sup> edition, American Pharmacist Association.
- Shargel L, Wu-Pong S, Yu A. 2004. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill Companies Inc.
- Shargel L, Mutnick AH, Souney PF, Swanson LN. 2009. Comprehensive Pharmacy Review, 7<sup>th</sup> edition, Lippincott Williams & Wilkins.
- Syamsiah S. 2005. Uji Bioavailabilitas (BA) dan Bioekivalensi (BE) sebagai Bagian dari Jaminan Mutu Produk Obat dalam Menghadapi Harmonisasi Regulasi, Seminar Pendidikan Farmasis Berkelanjutan XXVII.



## CURRICULUM VITAE

### Data Pribadi

Nama : Junaidi Khotib  
Tempat /Tanggal Lahir : Jombang, 22 Oktober 1970  
Jenis Kelamin : Laki-laki  
Agama : Islam  
Alamat : Jl. Kejawan Putih Mutiara IX/C3-127 Pakuwon  
City Surabaya  
Telp. 031-5930286, HP 081331840710  
Pekerjaan : Staf Pengajar  
Kantor : Departemen Farmasi Klinis Fakultas Farmasi  
Universitas Airlangga  
Alamat kantor : Jl. Dharmawangsa Dalam, Surabaya 60286  
Jawa Timur, Indonesia  
Telp: 62-31-5033710  
E-mail : joen\_70@yahoo.com  
Status Perkawinan : Menikah  
Nama Istri : Masita Pancawati, SH  
Nama Anak : Rafi Addimaysqi



## Penghargaan

1. Lulusan Terbaik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Tahun 1994.
2. Apoteker Terbaik Program Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Tahun 1995.
3. Dosen Berprestasi Universitas Airlangga Tahun 2009.
4. Finalis Dosen Berprestasi Tingkat Nasional Tahun 2009.

## Riwayat Pendidikan

- 1989 – 1994 : Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- 1994 – 1995 : Program Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- 1995 – 1998: : Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- 2001 – 2004 : Program Doktor, Hoshi University, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Japan.
- 2004 – 2005 : Program Post-doctoral Fellowship, Hoshi University, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo, Japan.

## Pengalaman Kerja

- 1995 – 2001 : Laboratorium Biofarmasetika dan Farmakokinetika, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.
- 1995 – 1997 : Apoteker di Apotek 10 Nopember, Surabaya, Indonesia.
- 1997 – 2001 : Apoteker di Apotek Senyum, Surabaya, Indonesia.
- 1997 – 2001 : Instalasi Farmasi, Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya, Surabaya, Indonesia.
- 2006 – Sekarang : Departemen Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

- 2006 – Sekarang : Dosen Tamu, Kulliyah of Pharmacy, International Islamic University Malaysia.
- 2006 – Sekarang : Konsultan Ahli Badan Pengawas Obat dan Makanan Indonesia.

## Presentasi Ilmiah

1. Khotib J, Narita M, Ozaki S, Suzuki, T. Heterologous mu-receptor modification by repeated stimulation of kappa-receptor in the mouse brain. 33<sup>rd</sup> International Narcotics Research Conference, California, July 9–14, 2002.
2. Shimamura M, Narita M, Yajima Y, Khotib J, Kubota C, Suzuki T. Up-regulation of PGE<sub>2</sub>-receptor, but not PGI<sub>2</sub>- and opioid-receptors, in the mouse spinal cord following peripheral inflammation. 33<sup>rd</sup> International Narcotics Research Conference, California, July 9–14, 2002.
3. Khotib J, Narita M, Suzuki M, Ozaki S, Suzuki T. Heterologous  $\mu$ -opioid receptor modification by repeated stimulation of  $\kappa$ -opioid receptor: Up-regulation of G-protein activation and antinociception. The 23<sup>rd</sup> Japan Narcotics Research Conference, Tokyo, August 23–24, 2002.
4. Shimamura M, Narita M, Yajima Y, Khotib J, Kubota C, Suzuki T. Role of spinal COX/PG pathway in the expression of chronic inflammatory pain. 123<sup>rd</sup> The Japanese Pharmaceutical Society Meeting, Nagasaki, March 27–29, 2003.
5. Khotib J, Narita M, Mizoguchi H, Suzuki M, Yajima Y, Tseng LF, Suzuki T. The up-regulation of central mu-opioid receptors functions induced by repeated stimulation of kappa-opioid receptor. 34<sup>th</sup> International Narcotics Research Conference, Perpignan, France, July 11–16, 2003.
6. Kuzumaki N, Narita M, Khotib J, Kaneko C, Miyagawa K, Tanaka S, Suzuki T. Mechanism of anxiogenic effect in normal aging. 1<sup>st</sup> International Neurobehavioral Pharmacology Meeting, Okayama, September 12–15, 2003.





7. Kuzumaki N, Narita M, Kaneko C, Khotib J, Tanaka S, Suzuki T. Mechanism of anxiogenic effect in normal aging. 109<sup>th</sup> Kanto Area Meeting of The Japanese Pharmacological Society, Tokyo, October 4, 2003.
8. Khotib J, Narita M, Suzuki M, Yajima, Suzuki T. Direct evidence for the up-regulation of central mu-opioid receptor functions induced by repeated stimulation of kappa-opioid receptor. 33<sup>th</sup> Japan Neuropsychopharmacology Meeting, Nara, October 8–10, 2003.
9. Khotib J, Narita M, Niikura K, Yajima, Suzuki T. Studies on drug dependence (Rept. 387): Short-term up-regulation of  $\mu$ -opioid receptor functions after repeated administration of the  $\kappa$ -opioid receptor agonist in the thalamus of rodents. The 77<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Osaka, Maret 8–10, 2004.
10. Khotib J, Narita M, Niikura K, Yajima Y, Syamsiah S, Suzuki T. Short-termed up-regulation of mu-opioid receptor functions after repeated administration of the kappa-opioid receptor agonist in the rodent. 35<sup>th</sup> International Narcotics Research Conference, Kyoto, Japan, July 18–23, 2004.
11. Khotib J, Narita M, Narita M, Suzuki M, Niikura K, Yajima Y, Syamsiah S and Suzuki. Studies on drug dependence (Rept. 405): Involvement of neuronal migrating regulator in the development of tolerance to morphine-induced antinociception. The 78<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Yokohama, Maret 22–24, 2005.
12. Usui A, Narita M, Yajima Y, Narita M, Khotib J, Suzuki T. Studies on pain control system (Rept. 34): Involvement of spinal thrombin/platelet-derived growth factor (PDGF) pathway in the development of neuropathic pain-like state. The 78<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Yokohama, Maret 22–24, 2005.
13. Khotib J, Zulkarnaen BS, Yulistiani, Sjamsiah S, Suzuki T. Peran agonis reseptor opioid kappa (-)U-50,488H dalam penanganan gejala putus obat morfin dan metamfetamin. Kongres Ilmiah XIV Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Bali, 17–18 Juni 2005.

14. Khotib J. Mekanisme molekular toleransi obat-obat antinyeri opioid. Kongres Ilmiah XIV Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Bali, 17–18 Juni 2005.
15. Rahmadi M, Khotib J, Suprapti B, Sjamsiah S. Efektivitas agonis reseptor opioid kappa pada nyeri akut dan kronik. Kongres Ilmiah XIV Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, Bali, 17–18 Juni 2005.
16. Khotib J, Zulkarnain BS. Analgetics. National Seminar and Pharmacotherapy Update, Surabaya, January 16–17, 2007.
17. Khotib J, Kusumawati I, Rahmadi M, Zulkarnain BS, Dyatmiko W. Supraspinal antinociceptive activity of ethanol extract of *Kaemferia galanga* Linn rhizomes and *Sida rhombifolia* L herbs. The IOCD International Symposium, Surabaya, April 8–11, 2007.
18. Khotib J, Budiatin AS. The effectiveness of a diseased-animal model for study of drug potency in the pathology-like state, Kongres Ilmiah XV ISFI, Jakarta, June 17–19, 2007.
19. Khotib J, Aryani T, Samirah. Molecular mechanism of a selective kappa opioid receptor agonist on the attenuation of morphine-induced withdrawal syndrome, Kongres Ilmiah XV ISFI, Jakarta, June 17–19, 2007.
20. Khotib J, Yulistiani, Dimas F, Asih D, Martiniani E, Semedi J and Syamsiah S. Drug utilization study in hospitalized patients with pulmonary tuberculosis at the state hospital in Surabaya, The 7<sup>th</sup> ASEAN Conference on Clinical Pharmacy, Shanghai, July 6–9, 2007.
21. Khotib J, Narita M, Aryani T, Syamsiah S and Suzuki T. Molecular mechanism of development of morphine-induced antinociceptive tolerance, The 7<sup>th</sup> ASEAN Conference on Clinical Pharmacy, Shanghai, July 6–9, 2007.
22. Jayaputra V, Khotib J. Involvement of Mitogen Activated Protein (MAP) Kinase in the Development of Neuropathic Pain-Like State, USM-UNAIR First Collaborative Conference, Penang, 13–14 June 2007.
23. Apriyani E, Khotib J. Pivotal Role reelin Signaling Pathway in the Development of Tolerance to Morphine Induced Antinociception, USM-UNAIR First Collaborative Conference, Penang, 13–14 June 2007.

24. Khotib J. Inactivation of protein Tyrosine Phosphatase (PTP-ase) linked Insulin Receptor Mediated the Hypoglycemic Effect of Vanadyl Sulfate, The 8<sup>th</sup> Asian Conference on Clinical Pharmacy, Surabaya, 1–4 July 2008.
25. Khotib J. Drug Utilization Study of Hospitalized Patient with Colorectal Cancer, USM-UNAIR First Collaborative Conference, Surabaya, 10–11 February 2009.
26. Khotib J. Relationship level of spinal and supraspinal reelin expression to the development of Neuropathic Pain, The 3<sup>rd</sup> Joint Meeting Association of Southeast Asian Pain Society and Neuropathic Pain Special Interest Group, Bali, 17–20 April 2009.
27. Khotib J. Role of Pharmacist in the Management of Chronic Pain in Degenerative Disease, The 9<sup>th</sup> ASEAN Conference on Clinical Pharmacy, Seoul, 26–28 September 2009.

## Daftar Publikasi

1. Narita M, Mizoguchi H, Khotib J, Suzuki M, Ozaki S, Yajima Y, Narita M, Tseng LF and Suzuki T, 2002. Influence of a deletion of protein kinase C $\gamma$  isoform in the G-protein activation mediated through opioid receptor-like-1 and  $\mu$ -opioid receptors in the mouse pons/medulla. *Neurosci. Lett.* 331: 5–8.
2. Narita M, Khotib J, Suzuki M, Ozaki S, Yajima Y and Suzuki T, 2003. Heterologous  $\mu$ -opioid receptor adaptation by repeated stimulation of  $\kappa$ -opioid receptor: up-regulation of G-protein activation and antinociception, *J. Neurochem.* 85: 1171–1179.
3. Narita M, Khotib J, Suzuki M, Ozaki S, Yajima Y, Mizoguchi H, Tseng LF and Suzuki T, 2003. Direct evidence for the up-regulation of spinal  $\mu$ -opioid receptor after repeated stimulation of  $\kappa$ -opioid receptors in the mouse. *Eur. J. Neurosci.* 18: 2498–2504.

4. Khotib J, Narita M, Suzuki M, Yajima Y and Suzuki T, 2003. Studies on drug dependence (Rept. 381): Direct evidence for the up-regulation of central  $\mu$ -opioid receptor functions induced by repeated stimulation of  $\kappa$ -opioid receptors. *Japanese J. Neuropsychopharmacol.* 23: 318.
5. Khotib J, Narita M, Suzuki M, Yajima Y and Suzuki T, 2004. Functional interaction among opioid receptor types: up-regulation of  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptor functions after repeated stimulation of  $\kappa$ -opioid receptors. *Neuropharmacology* 46: 531–540.
6. Ozaki S, Narita M, Narita M, Ozaki M, Khotib J and Suzuki T, 2004. Role of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in the ventral tegmental area (VTA) in the suppression of the morphine-induced rewarding effect in mice with sciatic nerve ligation. *J. Neurochem.* 88: 1389–1397.
7. Khotib J, Narita M, Niikura K, Yajima Y and Suzuki T, 2004. Studies on drug dependence (Rept. 387): Short-term up-regulation of  $\mu$ -opioid receptor functions after repeated administration of  $\kappa$ -opioid receptor agonist (-)U-50,488H in the thalamus of rodents, *J. Pharmacological Sci.* 94(supp): 227P.
8. Khotib J, Narita M, Niikura K, Suzuki M, Yajima Y and Suzuki T, 2005. Studies on drug dependence (Rept. 405): Involvement of neuronal migrating regulator in the development of tolerance to morphine-induced antinociception, *J. Pharmacological Sci.* 97(supp): 96P.
9. Usui A, Narita M, Yajima Y, Khotib J, Narita M and Suzuki T, 2005. Studies on pain control system (Rept. 34): A protease-activated receptor-1/platelet-derived growth factor pathway in spinal cord neurons is implicated in neuropathic pain after nerve injury, *J. Pharmacological Sci.* 97(supp): 137P.
10. Suzuki T, Nurrochmad A, Ozaki M, Khotib J, Nakamura A, Imai S, Shibasaki M, Yajima Y, Narita M, 2005. Effect of a selective GABA<sub>B</sub> receptor agonist baclofen on the  $\mu$ -opioid receptor agonist-induced antinociceptive, emetic and rewarding effects, *Neuropharmacology* 49: 1121–1131.



11. Narita M, Nagumo Y, Shindo K, Narita M, Khotib J, Shibasaki M, Yanagisawa M, Nakamachi K, Shioda N, Suzuki T, 2005. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine, *J Neurosci*. 26(2): 398–405.
12. Narita M, Usui, Khotib J, Narita M, Nagumo Y, Niikura K, Suzuki M, Yajima Y, Suzuki T, 2005. A protease-activated receptor-1/platelet-derived growth factor pathway in spinal cord neurons is implicated in neuropathic pain after nerve injury, *J. Neurosci*, 25(43): 10000–10009.
13. Narita M, Kuzumaki N, Narita M, Kaneko C, Tamai E, Khotib J, Miyatake M, Shindo K, Nagumo Y, Tanaka S, Suzuki T, 2006. Age-related emotionality is associated with cortical delta-opioid receptor dysfunction-dependent astrogliosis. *Neuroscience* 137: 1359–1367.
14. Hasmono D, Ariyanto AN, Khotib J, 2005.) Role of a protein tyrosin phosphatase in the decreasing of blood glucose level in streptozotocin-induced diabetic mice. *Airlangga Journal of Pharmacy* 5(2): 35–38.
15. Khotib J, Irawati D, Pambudi P, Aryani T, 2006. The prospective of a typical dopamine antagonist in the attenuation of morphine-induced withdrawal syndrome. *Airlangga Journal of Pharmacy* 5(2): 39–44.
16. Khotib J, Narita M, Narita M, Niikura K, Yajima Y and Suzuki T, 2009. Reversible up-regulation of  $\mu$ -opioid receptor functions after repeated administration of  $\kappa$ -opioid receptor agonist (-)U-50, 488H in the thalamus of rodents. *Neuroscience*, Submitted.
17. Khotib J, Narita M, Narita M, Suzuki M, Niikura K, Kazuyuki I, Syamsiah S and Suzuki T, 2009. Involvement of neuronal migrating regulator reelin in the development of tolerance to morphine-induced antinociception. *J. Neurochem*. Submitted.



## **Keanggotaan Organisasi Profesi**

1. Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia (1996–sekarang)
2. The Japanese Neuropsychopharmacology Society (2001–2005)
3. The Japanese Pharmacology Society (2001–2005)
4. The International Narcotic Research Society (2002–sekarang)
5. The Indonesia Bioequivalence Networking Group (2005–sekarang)

