

REKAYASA PENGEMBANGAN PRODUK ERYTHROPOIETIN YANG AMAN DAN BERMUTU



Pidato

Disampaikan pada Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Ilmu Biofarmasetika
pada Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga
di Surabaya pada hari Kamis, tanggal 19 Desember 2019

Oleh

JUNAI DI KHOTIB

Printing by
Penerbitan dan Percetakan UNAIR (AUP)
OC 739/12.19/AUP-A75

***Bismillahirrahmaanirrahiim,
Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakaatuh,
Selamat pagi dan salam sejahtera bagi kita semua,***

Yang terhormat,
Ketua dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga,
Ketua dan Anggota Senat Akademik Universitas Airlangga,
Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Airlangga,
Para Guru Besar Universitas Airlangga dan Guru Besar Tamu,
Para Dekan dan Wakil Dekan di Lingkungan Universitas
Airlangga,
Sekretaris Universitas, Direktur Direktorat, Ketua Lembaga,
Badan, dan Pusat di Lingkungan Universitas Airlangga,
Para Sejawat, Rekan, Keluarga, dan Hadirin yang kami
mulikan.

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga pagi ini kita dapat berada di ruangan ini dalam keadaan sehat walafiat dalam rangka pengukuhan saya sebagai **Guru Besar dalam Bidang Ilmu Biofarmasetika** pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan pengikutnya sampai akhir zaman.

Saya menyadari sepenuhnya bahwa jabatan guru besar ini merupakan amanah dan sekaligus tanggung jawab yang harus diemban oleh tenaga pendidik pada perguruan tinggi dalam mengabdikan diri untuk pengembangan pendidikan dan ilmu pengetahuan. Dengan demikian, saya senantiasa berdoa untuk dapat menjalankan amanah ini dengan baik melalui pemanfaatan keilmuan yang seluas-luasnya sesuai bidang yang saya tekuni.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, perkenankan saya menyampaikan pidato pengukuhan berjudul:

REKAYASA PENGEMBANGAN PRODUK ERYTHROPOIETIN YANG AMAN DAN BERMUTU

Hadirin yang saya hormati,

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

- [1] *I will prescribe regiments for the good of my patient 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 ensure optimal outcomes for my patients (Oath of Pharmacist revised in 2007).*

Dalam hal ini, 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, farmasis (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 meningkatkan 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 (Khotib, 2009).

Kualitas produk obat tidak hanya sekedar kesesuaian kandungan bahan aktif yang ada dalam sediaan obat, keseragaman kandungan, kemurnian bahan aktif dan tiadanya komponen pencemar, tetapi juga mencakup jaminan keamanan, potensi, ketersediaan dalam tubuh, serta aktivitas biologiknya (Florence and Shiepmann, 2009). 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.

Kualitas produk obat berkembang seiring dengan kemajuan pengetahuan dan tuntutan masyarakat. Pada era tahun 1900-an, kualitas produk obat hanya 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 dibandingkan dengan inovatornya (Shargel and Yu, 2016). Dengan demikian, suatu kualitas akan berkembang sesuai dengan perkembangan teknologi dan tuntutan kebutuhan dalam memberikan jaminan keamanan dan mutu produk.

Hadirin yang berbahagia,

Pergeseran dalam memenuhi tuntutan pada efektivitas dan spesifitas khasiat bahan obat juga mengalami dinamika yang cepat pula, yang semula bersumber dari bahan alami (herbal, hewan, mineral) dan sintesis kimiawi akan menuntun peralihan untuk menggunakan bahan obat yang mencontoh dalam sistem biologi kehidupan (*biological mimicry system*) yang dihasilkan dengan pendekatan bioteknologi (Khotib, 2017). Produk seperti insulin sebagai antidiabetes, rtPA sebagai pelarut penyumbat pembuluh darah, erythropoietin (EPO) sebagai antianemia pada keadaan gagal ginjal, monoklonal antibodi dan interferon untuk anti kanker, interleukin untuk inflamasi dan infeksi, hormone pertumbuhan untuk *cretinism* merupakan contoh produk yang mengacu pada sistem tersebut yang telah beredar di pasaran. Jumlah produk tersebut masih tercatat sangat sedikit sekitar 170 produk dari 14.000 produk obat di dunia (Biopharmaceuticals-Global Market Overview, Research and Market, 2019). Sementara, di Indonesia sampai dengan akhir Desember 2019 telah tercatat 13.097 produk obat baik produk lokal maupun impor yang telah mendapatkan ijin

edar oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan seperti nampak pada tabel 1 (BPOM, 2019). Produk tersebut dihasilkan oleh 224 industri farmasi yang terdiri dari 8 BUMN, 161 PMDN, 50 PMA dan 5 PM TNI (Dialog Nasional BPOM, 2019). Dari jumlah tersebut hanya terdapat 17 produk biologi hasil bioteknologi yang beredar di Indonesia dengan penggunaan paling tinggi insulin dan EPO (Khotib, 2019). Mengkaji data kebutuhan pengobatan dan besarnya penggunaan biaya pengobatan pada kedua obat tersebut maka pemerintah telah menetapkan dalam Prioritas Riset Nasional untuk mampu menghasilkan bahan baku secara mandiri terutama senyawa aktif dengan pendekatan bioteknologi seperti insulin dan EPO. Apalagi tuntutan implementasi Instruksi Presiden Republik Indonesia nomor 6 tahun 2016 tentang Percepatan Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan.

Tabel 1. Daftar Produk yang Mendapat Izin Edar oleh Badan POM sampai Tahun 2019

Kelompok	Tahun		
	2015-2018	2019	TOTAL
Obat	9.216	3.881	13.097
Obat Tradisional	10.886	2.372	13.258
Suplemen Kesehatan	4.755	951	5.706
Kosmetika	132.084	65.254	197.338
Makanan dan Minuman	95.549	34.338	129.887

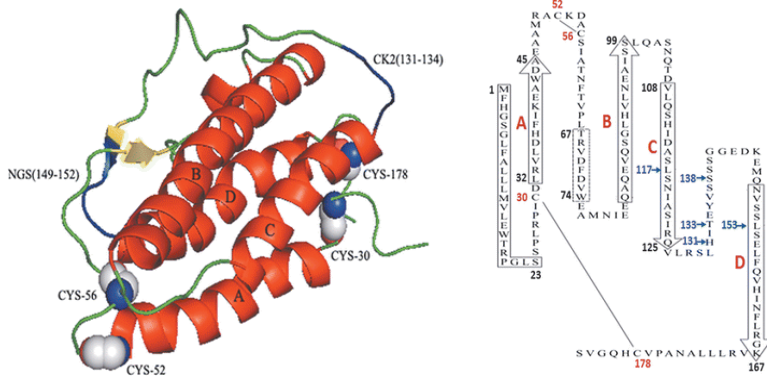
Sumber: cekbpom.pom.go.id diakses pada 10 Desember 2019

Hadirin yang saya hormati,

Pada pidato pengukuhan ini, saya akan membatasi pada potensi menuju kemandirian bahan baku biofarmasetikal melalui produksi dan pengawalan mutu EPO sebagai obat anti anemia yang aman dan efektif untuk pasien gagal ginjal kronik. Pengembangan

produk EPO tidaklah sederhana dan tidak seperti obat kimia sintetis. Produk EPO berbasis protein dan makro molekul yang sangat kompleks serta diproduksi menggunakan sel hidup *chinese hamster ovary* (CHO) yang memerlukan kondisi tertentu untuk menjamin viabilitas dan kemampuannya menghasilkan metabolit skunder EPO. Mempertahankan konsistensi antar betas dan terpenuhinya spesifikasi hasil biosintesis menjadi sebuah tantangan dalam memproduksi EPO. Perubahan sangat kecil dalam produksi baik bahan yang ditambahkan maupun kondisi inkubasi, proses pemurnian, transportasi atau bahkan dalam penyimpanan, dapat mengakibatkan perubahan profil keamanan dan khasiat (efikasi) produk akhir EPO. Pada pengembangan produk EPO terdapat 2 desain atau jalur yang dapat digunakan sesuai dengan tujuan akhir produk yaitu sebagai produk inovator ataupun biogenerik (Khotib, 2019).

EPO merupakan hormon glikoprotein dengan berat molekul 30,4 kDa yang dihasilkan pada keadaan hipoksia. EPO mengandung rantai glikosilasi termasuk 3 *N-linked* dan 1 *O-linked* rantai samping oligosakarida asidik. Posisi glikosilasi *N-linked* terjadi pada residu aspartil-24, 38 dan 83, sedangkan glikosilasi *O-linked* pada Serine-126. Tiga rantai *N glycan* EPO manusia mengandung struktur *tetra-antennary* dengan atau tanpa unit pengulangan *N-acetyllactosamine*. Rantai gula *O-linked* tersusun dari Gal-Gal1NAc dan asam sialik. Gen EPO terletak di kromosom 7, sebagai *single copy regio* 5,4 kb genom DNA dan mengkode rantai polipeptida dengan 193 asam amino. Selama produksi dan sekresi EPO, terjadi pemecahan 27 asam amino *hydrophobic secretory leader* pada ujung amino, sehingga dihasilkan peptida 166 asam amino. Arginin pada ujung karboksi pada posisi 166 dihilangkan dari EPO sehingga recombinant human EPO (rHuEPO) menjadi 165 asam amino dalam sirkulasi darah. Rantai glikosilasi sangat



Gambar 1. Struktur Erythropoietin (Modifikasi dari publikasi Xu, *et al.*, 2016 dan Murakami, *et al.*, 2016)

penting untuk fungsi biologis EPO dan dapat melindungi EPO dari degradasi oleh radikal bebas (Maiese, *et al.*, 2008).

EPO adalah sitokin yang dapat berfungsi endokrin, parakrin, atau otokrin. EPO pada orang dewasa dihasilkan 90% di ginjal, oleh sel intersisial peritubuler, termasuk jenis fibroblas tipe II, yang terletak dekat basis tubulus proksimal di bagian dalam korteks ginjal dan bagian luar medula ginjal. EPO juga dihasilkan 10% di hati, oleh hepatosit dan sel Kupffer. EPO pada fetus dihasilkan terutama oleh hati dan setelah lahir akan beralih pada ginjal. Fungsi utama EPO adalah mengaktifasi proses eritropoiesis melalui menstimulasi sel progenitor eritroid menjadi eritrosit dan aktivasi diferensiasi mRNA EPO mencapai maksimum sesudah terinduksi 4 - 8 jam dari kondisi hipoksia (Fandrey, 2004).

Beberapa penelitian melaporkan fungsi EPO selain sebagai pemicu eritropoiesis, juga berperan dalam sitoproteksi. Reseptor EPO ditemukan juga di ginjal, otak, retina, jantung, paru, otot polos, dan testis. Pengaruh EPO pada ginjal bersifat parakrin dengan peran renoprotective melalui hambatan iskemia ginjal

akut. EPO bersifat cardioprotective dengan mengurangi ukuran infark dan memicu pembentukan pembuluh darah ketika terjadi iskemia jantung. Eritropoietin bersifat neuroprotective, baik di sistem saraf pusat maupun saraf tepi (Schirer, 2007; Paschos, *et al.*, 2008). Reseptor EPO selain berada di sel progenitor eritroid juga ditemukan di jantung, vaskuler, saraf, testis, uterus, ginjal, otot, dan kulit. Ikatan EPO dengan reseptornya akan menginduksi fosforilasi pada tyrosine domain intraseluler. Proses ini mengawali intrasellular signaling cascade yang mengatur ekspresi gen untuk *cell survival*, proliferasi dan diferensiasi (Lapin, 2003; Smith, *et al.*, 2003).

EPO mempunyai sifat neuroprotektif yang sangat menjanjikan karena berpotensi mengintervensi pada beberapa protein dalam jalur apoptosis di beberapa bagian neuron otak. Reseptor EPO mengaktifkan *Janus-tyrosine kinase 2* (Jak2) melalui fosforilasi. Aktivasi Jak2 ini akan mengakibatkan aktivasi protein *signal transducer and activator of transcription* (STAT). STAT bergerak ke area nucleus dan berikatan dengan faktor transkripsi untuk mengaktifasi promoter DNA spesifik dalam inisiasi transkripsi gen. Aktivasi pada jalur ini diperlukan untuk efek sitoproteksi EPO selama stres oksidatif. Aktivasi STAT dapat melindungi sel dari proses apoptosis. Jak2 juga mengaktifasi *phosphatidylinositol-3kinase* (PI3K) sehingga menghambat apoptosis (Smith, *et al.*, 2003; Maiese, *et al.*, 2008).

Transkripsi faktor *hypoxia inducible factor* (HIF) berperan secara bermakna terhadap regulasi sel. Pada sel yang tidak mengalami hipoksia tidak ditemukan protein HIF-1 α , sedangkan sel yang mengalami hipoksia menunjukkan ekspresi dari protein HIF-1 α dalam 30 menit. Struktur molekul HIF-1 terdiri dari HIF-1 α dan HIF-1 β . HIF-1 β merupakan *aryl hydrocarbon nuclear translocator* (ARNT) berperan pada xenobiotik. Beberapa penelitian menunjukkan penurunan konsentrasi O₂ seluler akan terjadi

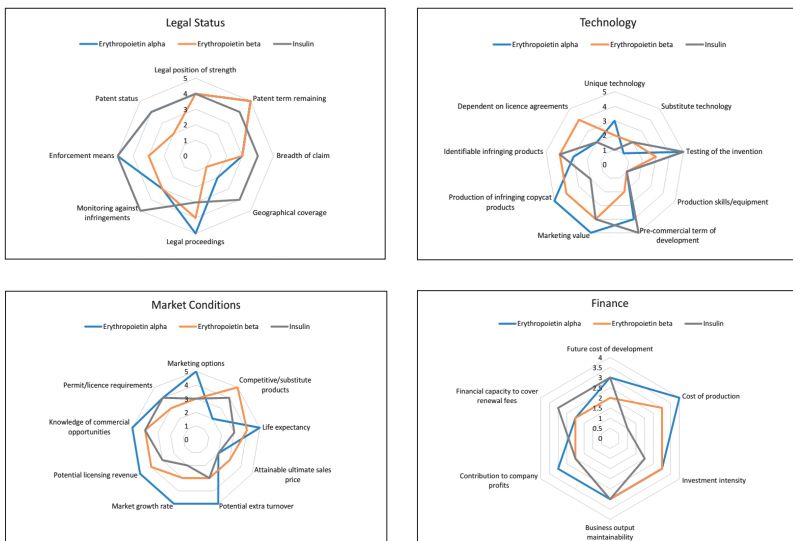
peningkatan kadar HIF-1 α . Regulasi HIF-1 α melibatkan sistem ubiquitin-proteosome. Terjadi destruksi HIF-1 α pada keadaan normoksia dan terjadi akumulasi bila terjadi hipoksia. Adenosin juga mempunyai peran yang sangat penting dalam produksi EPO, cara kerja yang utama melalui *A-kinase*, *C-kinase* dan fosfolipase A₂. Hipoksia menyebabkan terjadi peningkatan kadar adenosin pada cairan ekstraselular, peningkatan dari adenosin ini terjadi peningkatan aktivitas dari ektonukleotidase. Peningkatan aktivitas ektonukleotidase menyebabkan terjadi peningkatan pemecahan ATP, peningkatan reseptor A_{2A} mRNA Aktivasi dari reseptor A_{2A} dan A_{2B} terjadi peningkatan adenilat siklase, cAMP, dan A-kinase. Peningkatan analog dari cAMP akan terjadi peningkatan aktivitas HIF-1 α melalui aktivasi *A-kinase*. Aktivasi dari *C-kinase* melalui reseptor A_{2B} adenosin dan fosfolipase A₂ mengakibatkan terjadi peningkatan ekspresi dari mRNA EPO tanpa melalui transkripsi dari faktor HIF.

Hadirin yang berbahagia,

Jalur Sintesis dan Produksi EPO

Dengan pendekatan bioteknologi rekayasa genetika, EPO α , β , σ , δ dapat diproduksi dengan baik melalui insersi GenhEPO pada vektor pBSKS II dengan menggunakan enzim restriksi EcoR I. Selanjutnya, dilakukan purifikasi kompleks plasmid pBSKS II EPO dari GenhEPO fragment dan residu lainnya, yang kemudian diinsersikan pada plasmid PCXGFP untuk membentuk rekombinan plasmid pCXGFP-EPO. Plasmid pCXGFP-EPO kemudian diisolasi dan ditranfeksikan pada sel Platinum E untuk menghasilkan virus rekombinan yang mengandung genhEPO. Sel Plat E ditumbuhkan dengan menggunakan medium kultur DMEM dengan FBS 10% dan ditambah antibiotika penisillin dan streptomisin dan diinkubasi semalaman pada inkubator CO₂ pada

suhu 37°C. Virus rekombinan yang didapat dari supernatant Sel Plat E kemudian ditranfeksikan pada sel target, sel CHO-S-Eco R untuk menghasilkan sel CHO-S-EcoR-hEPO. Inkubasi pada biofermentor dengan media dan kondisi yang sesuai akan mampu menghasilkan EPO secara optimum. Jalur sintesis atau produksi dan kondisi lingkungan yang berbeda akan menghasilkan EPO dengan variansi yang lebar baik susunan asam amino maupun kadar EPO yang dihasilkan. Untuk itu kendali pada jalur produksi mempunyai peran yang sangat penting untuk menghasilkan EPO sesuai dengan spesifikasi yang akan dicapai. Analisis kemanfaatan dan peluang suatu produk EPO atau produk biologi lainnya dapat ditentukan melalui gabungan beberapa parameter seperti terlihat pada gambar 2.



Gambar 2. Potensi Pengembangan Berbagai Varian EPO dengan Menggunakan Sel CHO

Karakterisasi Fisikokimia EPO

Karakterisasi menyeluruh terhadap bahan baku dan produk EPO dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai teknik analisis biologi, biofisika, dan biokimia yang sesuai. Pemeriksaan zat aktif dilakukan dengan penetapan struktur primer, sekunder dan tersier serta modifikasi molekul protein EPO pasca translasi (tidak hanya terbatas pada glikoform), aktivitas biologi baik *in vitro* maupun *in vivo*, kemurnian senyawa aktif, cemaran baik dari pereaksi maupun proses biosintesis, senyawa terkait produk (aktif maupun variannya), dan sifat imunokimia. Pada identifikasi EPO seringkali di jumpai isoformnya yang mungkin lebih dari 2. Isoform ini dapat menimbulkan perbedaan karakternya baik secara fisika, kimia, maupun aktivitas biologinya. Penilaian karakter senyawa aktif didasarkan melalui perbandingan pengetahuan mengenai hubungan antara atribut mutu produk dengan aktivitas klinik produk pembanding, sejarah klinik produk pembanding, dan perbedaan antar lot produk pembanding.

Beberapa kriteria harus menjadi pertimbangan ketika melaksanakan pengujian komparabilitas EPO diantaranya adalah: (a) Sifat fisikokimia yang mencakup penentuan struktur primer sampai tingkat yang lebih tinggi seperti bentuk tiga dimensi protein EPO dan *foldingnya* dengan menggunakan metode analisis yang sesuai seperti spektrometri massa, *nuclear magnetic resonance* (NMR), *transmission electron microscope* (TEM) dan metode lain terkait dengan pemodelan struktur protein. (b) Aktivitas biologi yang ditunjukkan melalui pengujian aktivitas biologi yang sesuai dengan daya akurasi dan keterulangan yang sangat baik. Untuk produk senyawa aktif yang mempunyai aktivitas biologi lebih dari satu maka sebagai bagian dari pengujian karakterisasi produk harus dilakukan perancangan serangkaian uji fungsional yang relevan untuk dapat memotret dan mengevaluasi rentang aktivitas suatu senyawa aktif.

Spesifikasi EPO

Spesifikasi suatu senyawa aktif digunakan lebih untuk memverifikasi kualitas senyawa aktif dan produk obat. Sama seperti untuk semua produk bioterapeutik, spesifikasi senyawa EPO harus ditetapkan sebagaimana yang tercantum dalam kompendial dan monografi sehingga akan mempermudah dalam memberikan penjaminan mutu bahan baku. Dapat diperkirakan bahwa spesifikasi produk biologi termasuk EPO tidak akan sama dengan produk pembanding tetapi harus berada dalam rentang yang diijinkan. Hal ini disebabkan proses pembuatannya berbeda, menggunakan metode analisis dan laboratorium yang berbeda pula akan menghasilkan jumlah atau rasio isoform, kadar kemurnian, derajat glikosilasi atau derajat sialisasi yang mungkin tidak sama.

Namun demikian, spesifikasi harus mencerminkan dan mengendalikan atribut mutu EPO yang penting sehingga dapat digunakan sebagai acuan (identitas yang benar, kemurnian, potensi, heterogenitas molekul dalam hal ukuran, muatan dan hidrofobisitas, derajat sialisasi; jumlah rantai polipeptida individual; glikosilasi domain fungsional; tingkat agregat; cemaran seperti pereaksi, protein sel inang dan DNAny). Metode yang digunakan untuk menguji atribut mutu untuk pelulusan bets harus divalidasi menurut pedoman yang relevan dan terdokumentasikan dalam dokumen mutu.

Stabilitas EPO

Uji stabilitas harus mengikuti pedoman yang relevan sebagaimana direkomendasikan oleh lembaga otorisasi perijinan obat baik dalam suatu ruang dengan suhu rendah sesuai dengan penyimpanan atau dengan menggunakan peningkatan suhu yang dipercepat. Ada uji yang harus dilakukan untuk menunjukkan metode pelulusan dan karakterisasi mana yang

mengindikasikan stabilitas produk EPO. Studi ini memerlukan waktu yang panjang tetapi dapat menggambarkan keadaan stabilitas yang sesungguhnya. Sementara pendekatan yang lain adalah studi stabilitas dipercepat yang merupakan elemen penting dalam penetapan kemiripan antara produk biologi terhadap pembandingnya karena studi ini dapat mengungkapkan sifat yang mungkin masih tersembunyi dari suatu produk EPO yang belum diketahui dengan pasti, dan jika hal ini terjadi, mungkin diperlukan evaluasi tambahan untuk menjamin keamanan suatu senyawa aktif. Studi stabilitas yang dipercepat ini juga sangat penting untuk dapat mengidentifikasi kecepatan dan jalur degradasi produk protein sehingga masa hidup dari senyawa aktif maupun produk dapat diprediksi dengan baik.

Hasil yang diperoleh dari studi stabilitas yang dipercepat masih memerlukan parameter tambahan sebagai pengendali kontrol dalam proses produksi, transportasi dan penyimpanan produk untuk menjamin integritas produk serta sebagai penetapan waktu kedaluwarsa suatu produk. Data stabilitas akan digunakan sebagai data untuk mendukung kondisi preparasi, penyimpanan dan transportasi yang direkomendasikan dan periode masa simpan/edar untuk zat aktif, obat dan produk antara yang mungkin disimpan pada periode waktu yang signifikan. Uji stabilitas terhadap zat aktif harus dilakukan menggunakan kemasan primer dan kondisi yang mewakili kondisi dan wadah penyimpanan aktual. Studi stabilitas real-time/real-temperature akan menentukan kondisi penyimpanan dan masa edar suatu senyawa aktif atau produk (BPOM, 2015).

Evaluasi Non-klinik

Pembuktian efikasi dan keamanan senyawa aktif dan produk EPO harus dimulai dengan pengujian non-klinik baik bersifat *in vitro* maupun *in vivo*. Studi non-klinik dimulai dengan pengujian

in silico dan *molecular docking* untuk memprediksi karakter biologi senyawa EPO, biodistribusi, afinitas dan potensi biologinya. Studi non-klinik selanjutnya dilakukan *in vivo* dengan menggunakan hewan coba sehat atau hewan coba dengan model penyakit yang sesuai dan harus dilakukan dengan menggunakan formulasi akhir produk biologi yang dimaksudkan untuk penggunaan klinik. Rancangan uji non-klinik yang sesuai memerlukan pemahaman yang baik mengenai karakteristik senyawa aktif dan produk. Hasil dari studi karakterisasi fisikokimia dan biologi harus dikaji dari sudut pandang pengaruh potensialnya terhadap efikasi dan keamanan. Evaluasi non-klinik terhadap produk EPO meliputi uji farmakodinamika, farmakokinetika dan toksikologi pada hewan coba atau hewan coba dengan kondisi penyakit tertentu misalnya perdarahan atau gagal ginjal yang diinduksi dengan cisplatin. Uji toksisitas dengan dosis berulang menjadi persyaratan minimal untuk evaluasi non-klinik terhadap produk EPO pada spesies yang relevan. Uji non-klinik ini harus bersifat komparatif dan dirancang untuk dapat mendeteksi perbedaan respons antara produk biologi terhadap produk pembanding.

Studi *in vitro* melalui uji ikatan reseptor atau uji berbasis sel (uji proliferasi sel atau uji genotoksitas) dapat dilakukan untuk memastikan kesetaraan aktivitas biologi atau farmakodinamika produk biologi. Sementara studi *in vivo* dengan menggunakan hewan harus bersifat komparatif dan menggunakan spesies yang relevan dan menerapkan metodologi yang paling tepat. Bila model hewan yang digunakan telah sesuai maka harus dilakukan pemantauan terhadap *endpoint* berikut: (1) Aktivitas biologi atau farmakodinamika yang relevan dengan aplikasi klinik seperti data yang nampak pada gambar 3 dan 4. Jika dapat dilakukan, aktivitas biologi dapat dievaluasi dengan baik dan toksisitas dengan pemberian dosis berulang akan memberikan gambaran secara utuh keamanan dan mutu senyawa EPO atau produknya.

(2) Diperlukan uji toksisitas non-klinik pada minimal satu uji toksisitas dosis berulang pada spesies hewan yang relevan dan mencakup pengukuran toksikokinetika dan genotoksisitasnya. Lama uji harus memadai untuk dapat mendeteksi potensial dalam toksisitas dan respons antibodi antara produk EPO terhadap pembandingnya baik jangka pendek maupun jangka panjang. Walaupun nilai prediktif model hewan imunogenisitas masih belum menunjukkan korelasi yang kuat pada manusia, hasil pengukuran dapat membantu menjelaskan adanya perbedaan pada struktur atau cemaran imunogenik (BPOM, 2015).

Evaluasi Klinik

Studi klinik produk biologi termasuk EPO harus menggunakan produk akhir untuk dapat menggambarkan keamanan dan mutu suatu produk. Studi ini dapat menggunakan pendekatan komparabilitas klinik baik farmakokinetika (PK), farmakodinamika (PD) dan uji klinik (studi efikasi). Studi PK harus dilakukan dengan cara pemberian dan dosis dalam rentang terapi dengan desain menyilang dosis tunggal pada subyek sehat. Pengujian ini memerlukan subyek dalam jumlah yang cukup dengan mengacu pada studi sejenis sebelumnya. Demikian juga protokol pengujian dan perlakuan pada subyek harus memenuhi kaidah etik. Dosis pengujian juga bisa dilakukan dengan penggunaan dosis tunggal atau dosis ganda sampai diperoleh kadar tunak dalam darah. Jika produk biologi yang diteliti diketahui menimbulkan risiko yang tidak dapat diterima untuk subyek sehat, maka studi PK dilakukan pada populasi pasien yang sesuai dengan indikasi. Studi PK komparatif dosis berulang juga diperlukan jika PK bahan obat yang diteliti bergantung pada dosis atau waktu, sehingga menghasilkan kadar tunak yang jauh lebih tinggi dari yang diharapkan dari data dosis tunggal. Karena perbedaan absorpsi pada keadaan tunak mungkin lebih

besar, maka diperlukan tambahan studi dosis berulang dengan pemberian dosis lazim yang tertinggi.

Uji PD secara komparatif dengan dosis yang dipilih pada bagian kurva dosis-respons yang curam (dapat diperoleh dari data non klinis) dan penanda PD dipilih berdasarkan relevansi kliniknya seperti kadar retikulosit, eritrosit dan haemoglobin sebagai parameter klinis EPO. Untuk produk yang sifatnya biogenerik maka studi PK/PD komparatif dapat menggantikan uji klinik dalam menilai efikasi jika: 1) karakter PK dan PD produk pembanding telah diketahui dengan baik, 2) paling sedikit terdapat satu penanda PD yang berkorelasi dan menunjukkan efikasi dan 3) terdapat hubungan antara dosis/paparan, penanda PD yang relevan dan respons/efikasi dari produk pembanding. Jika senyawa aktif atau produk biologi sama sekali baru maka harus dilakukan uji klinik yang menyeluruh dengan desain yang dapat dipertanggungjawabkan secara saintifik.

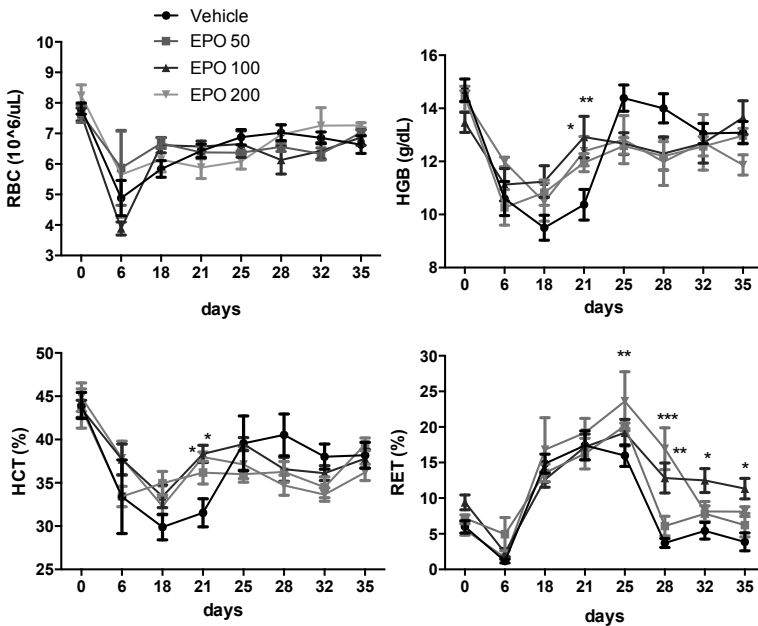
Studi Efikasi

Efikasi dapat ditunjukkan dengan uji klinik untuk produk EPO yang sama sekali baru atau dengan pengujian biosimilaritas dengan membandingkan potensi EPO dengan produk originator harus ditunjukkan dalam uji klinik yang langsung (*head-to-head*) pada populasi studi yang sesuai, dengan desain ekivalensi atau noninferioritas, acak, tersamar ganda atau paling tidak penilainya tersamar, dan dengan *power* yang sangat baik (minimum 80%). Populasi studi yang dipilih harus kelompok yang sensitif untuk dapat menunjukkan perbedaan. Untuk pendekatan ekivalensi harus ditetapkan batas atas dan bawah terhadap parameter PK/PD, sedangkan desain non-inferioritas hanya mempunyai batas bawah, sehingga desain ekivalensi memerlukan jumlah sampel yang lebih besar dibandingkan desain non-inferioritas. Penetapan parameter klinis untuk pengujian efikasi EPO dapat menggunakan

level retikulosit, hematocrit, eritrosit dan hemoglobin. Selain itu efek samping dan kejadian terkait penggunaan EPO harus tercatat dengan baik.

Studi Keamanan

Data keamanan suatu produk biologi termasuk EPO harus di evaluasi dengan baik dan menyeluruh dari sejumlah subyek atau pasien yang memadai sebelum produk mendapat ijin edar. Tidak setiap uji klinik efikasi yang telah dilaksanakan dapat menyediakan data yang cukup untuk database keamanan, kecuali



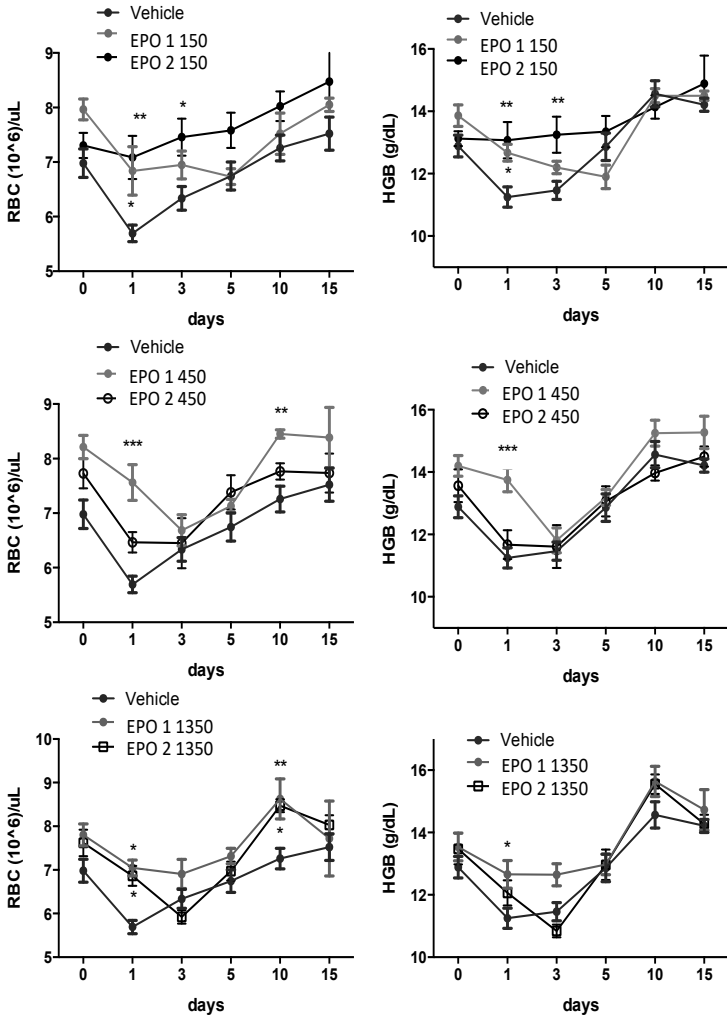
Gambar 3. Efek EPO pada proses erythropoiesis pada tikus yang diinduksi dengan cisplatin-induced akut gagal ginjal. EPO 1 50 IU/Kg, 100 IU/Kg, 200 IU/Kg dan pembawa diberikan secara intravena sehari sekali selama 5 hari. Data menunjukkan : rerata ± SE (n=8). * p < 0.05, ** p < 0.01, ***p < 0.001 vs vehicle group.

uji klinik tersebut dilakukan dalam jangka panjang dan dengan jumlah sampel yang besar. Untuk itu evaluasi klinik pada fase 4 penggunaan produk EPO secara klinis harus dilakukan secara berkelanjutan dan sekala lebih luas. Pada produk biogenerik, juga harus dievaluasi perbandingan dengan produk originator yang mencakup jenis, frekuensi dan keparahan kejadian/reaksi yang tidak diinginkan.

Imunogenisitas

Imunogenisitas produk EPO harus dilakukan pengujian baik pada tahap non-klinik dan klinik dengan menggunakan pendekatan untuk menjamin data sensitifitas dan hipersensitifitas dapat diketahui dengan baik. Respons imun terhadap suatu produk biologi dipengaruhi oleh banyak faktor seperti karakter alami produk biologi yang merupakan protein, cemaran yang berasal dari pereaksi, proses, sel inang dan produk, eksipien dan stabilitas produk, cara pemberian, regimen dosis, dan faktor terkait pasien, penyakit dan/atau terapi. Akibat dari imunogenisitas yang tidak diinginkan dapat sangat bervariasi, mulai dari tidak relevan secara klinik hingga menimbulkan permasalahan yang serius dan bahkan mengancam jiwa. Imunogenisitas suatu produk biologi harus selalu diteliti pada manusia karena data hewan biasanya tidak dapat memprediksi respons imun pada manusia. Frekuensi dan jenis antibodi yang ditimbulkan maupun konsekuensi klinik yang mungkin timbul dari respons imun harus dibandingkan antara produk biosimilar dan produk pembanding.

Dalam hal pembentukan antibodi yang memberikan makna secara klinis atau bahkan serius sering dijumpai pada produk biologi dan pembandingnya dalam kelas yang sama, tetapi terlalu jarang untuk dapat dideteksi sebelum produk diedarkan (misalnya antibodi anti-epoetin yang menyebabkan aplasia sel darah merah), maka diperlukan suatu rencana manajemen risiko



Gambar 4. Efek EPO (Varian 1 dan Varian 2) pada proses erythropoiesis pada tikus yang diinduksi dengan perdarahan EPO 1 (150 IU/Kg, 450 IU/Kg, 1350 IU/Kg) dan EPO 2 (150 IU/Kg, 450 IU/Kg, 1350 IU/Kg), serta control diberikan pembawa secara intravena sehari sekali selama 5 hari. Data menunjukkan rerata ± SE (n=8). * p < 0.05, ** p < 0.01, ***p < 0.001 vs kelompok kontrol.

(RMP) yang khusus bagi produk biologi baik innovator maupun biogeneriknya untuk menilai risiko spesifik ini. Studi survailance selalu diperlukan untuk melengkapi *adverse drug reaction* yang mungkin terjadi selama penggunaan baik jangka pendek maupun jangka panjang.

Data dan uraian tersebut menegaskan bahwa dalam upaya menjamin keamanan dan mutu produk biofarmasetika yang dihasilkan melalui pendekatan teknologi rekayasa genetika harus dilakukan secara komprehensif dan seksama mengacu pada penerapan *quality by design* sehingga akan memberikan kemanfaatan yang seluas-luasnya untuk kemanusiaan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Hadirin yang saya hormati,

Saya sangat bersyukur atas rahmat dan karunia Allah SWT sehingga perjalanan karir akademik saya sampai berada pada tingkat ini. Saya menyadari sepenuhnya bahwa pencapaian ini tentu tidak akan mungkin saya peroleh tanpa pertolongan dan bimbingan dosen/guru, senior, sejawat, dan keluarga. Untuk itu, perkenankanlah kami menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada:

Pemerintah Republik Indonesia, melalui Menteri Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi periode 2014-2019 Prof. H. Mohamad Nasir, Drs., Ak., M.Si., Ph.D. dan Menteri Pendidikan Kebudayaan Mas Nadiem Anwar Makarim atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk memangku jabatan Guru Besar dalam bidang Ilmu Biofarmasetika.

Terima kasih kepada Rektor Universitas Airlangga Prof. Dr Mohammad Nasih, S.E., MT., Ak., CMA., kolega saya Wakil Rektor I Prof. dr. Djoko Santoso, Ph.D., K-GH., FINASM, Wakil Rektor II Dr. Muhammad Madyan, S.E., M.Si., M.Fin., Wakil Rektor

III Prof. Ir. Moch. Amin Alamsjah, M.Si., Ph.D. dan Sekretaris Universitas Drs. Koko Srimulyo, M.Si. yang selama ini saling menguatkan dalam membangun kerjasama dan kepercayaan serta menyetujui pengusulan saya sebagai Guru Besar. Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Ketua Senat Akademik Universitas Airlangga Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr, M.Sc., Sp.PD-KR., FINASM dan seluruh Anggota Senat Akademik yang telah memberikan persetujuan pengusulan pengangkatan saya sebagai Guru Besar. Tak lupa ucapan terima kasih saya sampaikan kepada Ketua Percepatan Guru Besar Universitas Airlangga Prof Dr. Widji Soeratri, DEA., Apt. yang telah banyak memberikan informasi dan bimbingan terkait dengan dokumentasi dan proses pengusulan Guru Besar.

Kepada Dekan Fakultas Farmasi Prof. Dr. Umi Athijah, M.S., Apt, Wakil Dekan I Dr. Riesta Prima Harinastiti, S.Si., M.Si., Apt., Wakil Dekan II Prof. Dr. Dwi Setiawan, M.Si., Apt, Wakil Dekan III Dewi Melani Hariadi, S.Si., M.Phil., Ph.D., Apt. dan Ketua Badan Pertimbangan Fakultas Prof Dr. Sugijanto, M.S., Apt. beserta seluruh anggota dan Ketua Departemen Farmasi Klinis Dr. Budi Suprpti, M.S., Apt beserta seluruh staf departemen, saya sampaikan terima kasih yang amat dalam atas kerjasama dan kontribusi yang saling sinergis selama ini serta dukungan dan persetujuan pengusulan saya sebagai Guru Besar.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, saya juga sampaikan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Promotor S3 saya Prof. Dr. Tsutomu Suzuki dan Prof. Dr. Minoru Narita dari Hoshi University School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Tokyo, Jepang atas bimbingan, pendampingan, dan tantangan-tantangan yang telah diberikan, sehingga saya dapat mengembangkan keilmuan pada tingkat seperti saat ini.

Terima kasih dan penghargaan yang tulus saya sampaikan kepada Prof. Dr. Siti Sjamsiah Sargo., Apt., Prof. Dr. Noor Cholies

Zaini, Apt., Prof, Dr. H. A. Aziz Hubeis, Apt, dan Prof. Dr. Fasich, Apt, atas bimbingan dan keteladanan yang telah dicontohkan kepada saya sebagai dosen di lingkungan Laboratorium Biofarmasetika Farmakokinetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang harus selalu mempunyai prinsip dan mampu mengasah diri.

Pada kesempatan ini, saya sampaikan terima kasih yang tidak terhingga kepada para Guru saya di SDN Kesamben 1 Ngoro Jombang, SMP Negeri 1 Ngoro Jombang dan SMA Negeri 2 Jombang atas kesabaran dan kesempatan dalam mencurahkan perhatian dalam pendidikan dan pengajaran kepada saya. Semoga menjadikan amal jariah kepada beliau semua.

Terima kasih saya sampaikan kepada semua Bapak dan Ibu Dosen Fakultas Farmasi, yang telah memberikan pengarahan sehingga saya terinspirasi untuk mendedikasikan diri sebagai pendidik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan saat ini dapat berkarya bersama dalam membangun Pendidikan Farmasi yang berkualitas. Begitu pula terima kasih kepada staf dan karyawan atas dukungan dan kerjasama yang baik selama ini.

Kepada para alumni dan teman seangkatan, saya mengucapkan terima kasih atas kerja sama dan dukungan yang luar biasa dalam pembelajaran dan penyampaian pemikiran untuk pengembangan sistem pembelajaran di Fakultas Farmasi. Saya berharap dukungan itu selalu berkelanjutan dari waktu ke waktu.

Terima kasih dan penghormatan setinggi-tingginya saya sampaikan kepada kedua orang tua saya Bapak Kamdi (alm.) dan Ibu Sarti Kamdi yang telah menanamkan kehidupan berlandaskan agama, semangat, kegigihan dan kesabaran dalam menjalani kehidupan dan perjuangan hidup. Terima kasih dan penghargaan kepada kedua mertua saya Bapak H Chairu Kahfi (alm.) dan Ibu Hj Rosjidah Kahfi yang telah memberikan semangat keteladanan, kesabaran dan semangat kompetitif dalam menghadapi kehidupan

ini. Semoga Allah SWT menerima semua amal ibadahnya serta mengampuni segala khilaf dan salahnya.

Kepada Istri tercinta Masita Pancawati, S,H. dan ananda terkasih Rafi Addimaysqi dan Ayra Khansa Addimaysqi yang selama ini telah mendoakan, mendukung, dan memahami sepenuhnya setiap aktivitas saya dengan penuh keiklasan dan kesabaran dalam menyelesaikan segala aktivitas pekerjaan. Terima kasih saya sampaikan kepada saudara-saudara saya Keluarga Soegeng Prayitno – Sri Winarsih, Keluarga Sri Wiastitik, Keluarga Siswoyo – Azizah dan Keluarga Muh Widodo – Anik Wiastutik yang selalu bersama-sama dalam suka dan duka. Terima kasih juga saya sampaikan kepada kakak ipar saya Keluarga Anif Maria Ulfa, Keluarga Yosi Amerta Firdaus – Debra Lukitasari dan Keluarga Ery Erwin Efendi – Dini Triana Diva. Semoga Allah SWT selalu memberikan bimbingan dan lindungan kepada kita semua.

Terima kasih saya sampaikan dengan disertai penghargaan yang setinggi-tinggi nya kepada seluruh Panitia Pengukuhan Guru Besar yang di ketuai oleh Drg. Irma Josefina Savitri, Sp. Perio, Ph.D. beserta Chrismawan Ardianto, S.Farm, M.Sc., Ph.D., Apt beserta seluruh tim yang telah mensukseskan acara pengukuhan Guru Besar hari ini. Semoga kerja keras dan ikhlas ini dibalas dengan pahala dan kebaikan yang berlipat dan penuh berkah. *Aamiin YRA.*

Hadirin yang saya hormati,

Demikian pidato saya, terima kasih sebesar-besarnya atas kesabaran hadirin semua dan mohon maaf apabila ada kata atau perbuatan yang tidak berkenan.

Billahi taufiq wal hidayah

Wassalamualaikum Warahmatullahi wabarakaatuh.

DAFTAR PUSTAKA

- BPOM (2015) Peraturan kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan republic Indonesia Nomor 17 Tahun 2015 tentang Pedoman Penilaian Produk Biosimilar
- Fandrey, J (2004) Oxygen-Dependent and Tissue-Spesific Regulation of Erythropoietin Gene Expression. American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 286(6): 977-988.
- Florence AT and Juergen Siepmann J (Editor) (2009) Modern Pharmaceutics Volume 1: Basic Principles and Systems, Fifth Edition: 188 (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), CRC Press.
- Khotib J (2009), "Bioekivalensi: Upaya Penapisan Kualitas Obat", Sidang Universitas Airlangga pada tanggal 10 November 2009.
- Khotib J (2019), "Manajemen Inovasi Universitas Airlangga", Seminar Nasional Hilirisasi Inovasi Riset Obat, Obat Tradisional dan Pangan, Jakarta 10 Desember 2019.
- Khotib J, Pratiwi AP, Ardianto C, Rahmadi R (2019), Attenuation of IL-1 β on the use of glucosamine as an adjuvant in meloxicam treatment in rat models with osteoarthritis, Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, Inpress.
- Khotib J (2017), Translational of Biomarker: From Basic Laboratory to Clinical Practice, The 17th Asian Conference on Clinical Pharmacy (ACCP 2017), Yogyakarta, July 28-30 2017.
- Khotib J, Utami NW, Gani MA, Ardianto C (2019), The change of pro-inflammatory cytokine TNF- α level in the use of meloxicam in rat model of osteoarthritis. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, Inpress.
- Khotib J., Narita M., Narita M., Suzuki M., Niikura K., Yajima Y., Syamsiah S and Suzuki. (2005), Studies on drug dependence

- (Rept. 405): Involvement of neuronal migrating regulator in the development of tolerance to morphine-induced antinociception. The 78th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Yokohama, Maret 22-24 2005.
- Khotib, J. Mentari IA, Rahmadi M, Suharjono (2018), Erythropoietin potential as an antiapoptotic agent in ISCEMIC stroke using unilateral right common carotid artery occlusion (RUCCAO) model, *Indian Journal of Public Health Research and Development* 10(4): 1184-1189.
- 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, *Journal of Pharmacological Science*. 97(supp):96P.
- Kim MY, Suh CW, and Kim CS. (2005), Solid-Phase Refolding Technology in Recombinant Proteins Recovery: Application Examples to Various Biopharmaceutical Proteins, *Korean Chemistry and Engineering Research*. 43 (2): 187-201
- Lapin, T (2003), The Cellular Biology of Erythropoietin Receptors. *The Oncologist*, 8 (suppl 1): 15-18.
- Maiese, K., Chong, Z. Z., Hou, J., & Shang, Y. C. (2008), Erythropoietin and Oxidative Stress. *Current Neurovascular Research* 5 (2): 125–142.
- Murakami M, Kuichi T, Nishihara M et al (2016), Chemical synthesis of erythropoietin glycoforms for insights into the relationship between glycosylation pattern and bioactivity. *Science Advances* 2 (1): 1-12.
- Notopoero PB (2007), Eritropoitin fisiologi, aspek klinik dan laboratorik, *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 14 (1): 28-36.
- Paschos, N., Lykissas, M. G., & Beris, A. E. (2008), The Role of Erythropoietin as an Inhibitor of Tissue

- Ischemia. *International Journal of Biological Sciences* 4 (3): 161–168.
- Schrier, R.W. (2007), *Diseases of The Kidney and Urinary Tract*. 8 th edition. Volume III. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins. p.1894-1905, 2405-2423. D
- Shargel L and Yu A (2016), *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, Seventh Edition, McGraw-Hill Education, Asia.
- Smith, K. J., Bleyer, A. J., Little, W. C., Sane, D. C. (2003), The Cardiovascular Effects of Erythropoietin. *Cardiovascular Research* 59 (3): 538-548.
- Xu Q, Zghnag C, Zhang D, and Jiang H. (2016), Analysis of the erythropoietin of a Tibetan Plateau schizothoracine fish (*Gymnocypris dobula*) reveals enhanced cytoprotection function in hypoxic environments. *BMC Evolutionary Biology* 16 (11): 1-17.

RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

: Prof. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D,
Apt.
NIP : 197010221995121001
NIDN : 0022107001
Tempat tgl lahir : Jombang, 22 Oktober 1970
Agama : Islam
Gol./Pangkat : IIIId/ Penata Tingkat 1
Jabatan : Guru Besar
Unit Kerja : Departemen Farmasi Klinis, Fakultas
Farmasi, Universitas Airlangga, Kampus
C, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115
Telp/Faks : 031-5033710/ 031-5033506
Alamat Rumah : Jl. Kramat Gantung 171-173 Surabaya
Telp : +6281331840710
Email : junaidi-k@ff.unair.ac.id,
warek4@unair.ac.id
Nama Istri : Masita Pancawati, S.H.
Nama Anak : 1. Rafi Addimaysqi
: 2. Ayra Khansa Addimaysqi

RIWAYAT PENDIDIKAN

1977 - 1983 : SD Negeri Kesamben 1, Ngoro, Jombang
1983 - 1986 : SMP Negeri 1 Ngoro, Jombang
1986 - 1989 : SMA Negeri 2 Jombang
1989 - 1994 : S1 Farmasi, Fakultas Farmasi,
Universitas Airlangga

- 1994 - 1995 : Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi,
Universitas Airlangga
- 1996 - 1998 : S2 Ilmu Kedokteran Dasar, Program Pasca
Sarjana, Universitas Airlangga
- 2001 – 2004 : S3 Ilmu Farmasi, Hoshi University School of
Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Tokyo,
Jepang
- 2004 – 2005 : Post Doctoral Fellowship, Hoshi University
School of Pharmacy and Pharmaceutical
Sciences, Tokyo, Jepang

RIWAYAT JABATAN

Kepangkatan

- a. Penata Muda (CPNS)/III-a : 1 Desember 1995
- b. Penata Muda / III-a : 1 Mei 1997
- c. Penata Muda Tk I/ III-b : 1 April 2001
- d. Penata/ III-c : 1 Oktober 2005
- e. Penata Tingkat I/ III-d : 1 Oktober 2007

Jabatan Fungsional

- a. Asisten Ahli Madya : 1 September 1998
- b. Asisten Ahli : 1 Oktober 2000
- c. Lektor : -
- d. Lektor Kepala : 1 Oktober 2007
- e. Guru Besar : 1 November 2019

RIWAYAT PEKERJAAN

- a. Dosen di Departemen Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, 1995 - Sekarang
- b. Tim Pendamping Kemahasiswaan Universitas Airlangga, 2006 - 2010
- c. Sekretaris Pusat Pembinaan Karir dan Kewirausahaan, 2008 - 2009
- d. *Visiting Lecturer* di International Islamic University Malaysia, 2005 - 2010
- e. Tim Ahli di Badan Pengawas Makanan dan Obat RI, 2008 - Sekarang
- f. Wakil Dekan II Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, 2010 - 2015
- g. Anggota Komisi II, Senat Universitas Airlangga, 2010 - 2015
- h. Anggota Badan Pertimbangan Fakultas Farmasi, 2010 - 2015
- i. Konsultan di Industri Farmasi, 2010 – Sekarang
- j. Anggota Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga, 2014 - 2015
- k. Wakil Rektor 4 (Bidang Jejaring Alumni dan Pengembangan Bisnis), 2015- Sekarang

RIWAYAT ORGANISASI

- a. Ikatan Apoteker Indonesia (IAI), 1996 – Sekarang
- b. Asean Conference on Clinical Pharmacy (ACCP), 2007 – Sekarang
- c. Indonesian Bioequivalence Networking Group, 2008 – Sekarang

TANDA JASA DAN PENGHARGAAN

- 1994 : Lulusan Terbaik Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
- 1995 : Lulusan Terbaik Program Apoteker Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
- 2009 : Dosen Berprestasi Universitas Airlangga
- 2015 : Satya Lencana Karya Satya 10 tahun
- 2018 : Satya Lencana Karya Satya 20 tahun

PUBLIKASI ILMIAH DALAM JURNAL INTERNASIONAL

- 1) Narita, M., Mizoguchi, H., Khotib, J., Suzuki, M., Ozaki, S., Yajima, Y., Narita, M., Tseng, L.F. 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 μ -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 μ -opioid receptor adaptation by repeated stimulation of κ -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, L.F. and Suzuki, T. (2003), Direct evidence for the up-regulation of spinal μ -opioid receptor after repeated stimulation of κ -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 μ -opioid receptor functions induced by repeated stimulation of κ -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 μ - and δ -opioid receptor functions after repeated stimulation of κ -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 Short-term up-regulation of μ -opioid receptor functions after repeated administration of κ -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_B receptor agonist baclofen on the μ -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 A, 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) Khotib J, Narita M, Narita M, Suzuki M, Niikura K, Kazuyuki I, Syamsiah S and Suzuki T (2012). Involvement of neuronal migrating regulator reelin in the development of tolerance to morphine-induced antinociception. *J. Neurochem*.
 - 15) Rosida, Sukardiman, Khotib J (2014), The increasing of VEGF expression and re-epithelialization on dermal wound healing process after treatment of banana peel extract. *Int Pharm Pharm Sci* 6 (11): 427-430.
 - 16) Budiati AS, Zainudin M, Khotib J (2014), Biocompatible composite as gentamicin delivery system for osteomyelitis and bone regeneration. *Int Pharm Pharm Sci* 6(3): 223-226.
 - 17) Khotib, J., Shinta DW, Karsono S, Zubaida B, Samirah, Aryani T, Kurniawan MA, Suprapti B (2014), Pharmaceutical Interaction Between Cytostatic Drugs and NaCl 0.9% and Dextrose 5% Infusion. *Asian J Pharm Clin Res* 7 (Supl 2): 116-119.
 - 18) Ritonga RH, Suprapti B, Khotib J (2015), The influence of sodium orthovanadate on p85 and gsk-3 expressions to the blood glucose regulation of type 2 diabetic mice (mus musculus) model. *Int Pharm Pharm Sci* 7(1): 115-119.

- 19) Hidayati S, Khotib J (2016), The Influence Of Sodium Orthovanadate On The P53 And Caspase 3 Expressions In Beta Cells Diabetic Mice Model. *Int Pharm Pharm Sci* 8 (10), 115-118.
- 20) Indriyanti N, Soeroso J, Khotib J (2017), The Benefits Of Active Compounds In Kalanchoe Pinnata (LMK) Pers Ethyl Acetate Fraction On Lupus Arthritis Mice. *Asian J Pharm Clin Res* 10 (11): 119-204.
- 21) Khotib J, Ganesen SS, Sani AF (2017), Effectiveness of Nimodipine on Non-Traumatic Subarachnoid Hemorrhage Based on Computed Tomography Angiography. *Unity in Diversity and The Standardisation of Clinical Pharmacy Service.*, CRC Press, 125-132,
- 22) Shinta DW, Khotib J, Rahmadi M, Suprapti B, Rahardjo E, Wijoyo JK (2017), Hydroxyethyl Starch or Gelatin, Which is Safer for The Kidneys?. *Unity in Diversity and The Standardisation of Clinical Pharmacy Service.*, CRC Press, 281-284.
- 23) Zairina E, Khotib J, Ardianto C, Sulaiman SAS, Sands III CD, Welty T(2017), *Unity in Diversity and the Standardisation of Clinical Pharmacy Services : Proceedings of The 17th Asian Conference on Clinical Pharmacy (ACCP 2017)*, CRC Press.
- 24) Indriyanti N, Soeroso J, Khotib J (2018), Foxp3 Modulation of Quercetin-3-O-rhamnoside and Its Impacts on Lupus Nephritis Mice. *J Young Pharm* 10 (2): 183-186.
- 25) Khotib, J. Mentari IA, Rahmadi M, Suharjono (2018), Erythropoietin potential as an antiapoptotic agent in ISCEMIC stroke using unilateral right common carotid artery occlusion (RUCCAO) model, *Indian Journal of Public Health Research and Development* 10(4), pp. 1184-1189.
- 26) Nisak, K., Khotib, J (2019), Effectiveness and mechanism of action of vanadyl sulfate in increasing pancreatic β cell proliferation of DM mice due to streptozotocin induction. *Indian J Public Health Res Dev* 10 (4), pp. 1195-1199.

- 27) Khotib, J., Rahmadi, M., Ardianto, C., Nisak K, Oktavia R, Ratnasari A, Dinintia Y, Shinta DW., Aryani T., Suharjo (2019), Selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine ameliorates stress- and NSAID-induced peptic ulcer possibly by involving Hsp70, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 30(2), pp. 195-203.
- 28) Anggreini P, Chrismawan A, Rahmadi M, Khotib J (2019), Quercetin attenuates acute predator stress exposure-evoked innate fear and behavioral perturbation, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 31(6).
- 29) Wardani HA, Rahmadi M, Ardianto, Chrismawan A, Segaran BS, Shari KN, Khotib J (2019), Development of nonalcoholic fatty liver disease model by high-fat diet in rats, *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 31(6).
- 30) Khotib J, Utami NW, Gani MA, Ardianto C (2019), The change of pro-inflammatory cytokine TNF- α level in the use of meloxicam in rat model of osteoarthritis, Inpress,
- 31) Khotib J, Pratiwi AP, Ardianto C, Rahmadi R (2019) Attenuation of IL-1 β on the use of glucosamine as an adjuvant in meloxicam treatment in rat models with osteoarthritis, Inpress,
- 32) Khotib J, Setiawan HU, Nurhan AD, Rahadiansyah E, Ardianto A, Rahmadi M (2019), analysis of effectiveness and drug related problems of pain reliever for knee osteoarthritis: weighing clinical risk and benefit, Inpress.

PUBLIKASI ILMIAH DALAM JURNAL NASIONAL

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) Santi I, Suprapti B, Susilo I, Khotib J (2016), Efek N-Asetil-L-Sistein (NAC) terhadap Kadar Adma Plasma dan Ekspresi Protein Vcam-1 pada Disfungsi Endotel Tikus Diabetes, *Buletin Penelitian Kesehatan* 44 (3), 147-152.
- 4) Shinta DW, Khotib J, Rahardjo E, Rahmadi M, Suprapti B (2016), The Use Of Hydroxyethyl Starch 200/0, 5 As Plasma Subtitutes Is Safe In Hypovolemic Patients As Indicated In Changes Of N-Acetyl- β -Glucosaminidase And Creatinin Serum Parameters, *Folia Medica Indonesiana* 51 (4), 228-233.
- 5) Atmaja SP, Khotib J, Rahardjo E, Shinta DW, Rahmadi R, Suprapti B (2016), Effect of Hydroxyethyl Starch 200/0.5 on Von Willebrand Factor Serum Level and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT), *Folia Medica Indonesiana* 51 (4), 221-227.
- 6) Fajrin FA, Khotib J, Susilo I (2016), Efektivitas Agonis GABA Terhadap Penurunan Ekspresi Reseptor N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Subunit NR2B pada Mencit Neuropati dengan Metode Partial Sciatic Nerve Ligation (PSNL), *Jurnal Ilmu .Kefarmasian Indonesia*, April, hal 8-12,
- 7) Budiati AS, Khotib J, Hasmono H (2017), Injektabel Komposit Hidroksiapatit-Gelatin sebagai Sistem Penghantaran Alendronat. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia* 3 (1), 1-6.
- 8) Wirasasmita Y, Rahmadi M, Susilo I, Khotib J (2017), Neurogenic Modulation by Neurokinin-1 Receptor Antagonist CP-96,345 to Inhibit Rheumatoid Arthritis Development in Adjuvant Induced Arthritis Rat Model. *Folia Medica Indonesia* 52 (2), 87-93.
- 9) Indriyanti N, Khotib J, Soeroso J (2017), Positive Impact of Ethyl Acetate Fraction of *Kalanchoe Pinnata* on Anti-Smith Antibody and T Reg in Lupus Mice. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 15 (1), 57-62.
- 10) Megawati S, Rahmadi M, Susilo I, Khotib J (2017), The Potency of Alpha Lipoic Acid as Anti Inflammatory on the Complete Freud's Adjuvant-Induced Reumatoir Arthritis in the Rat Model. *Folia Medica Indonesia* 52 (2), 98-103.

- 11) Sari DP, Susilo I, Khotib J (2017), The Mechanism of Alpha Lipoic Acid on Reducing the MDA Level and MCP-1 Expression in Endothelial Dysfunction of Hypercholesteromia Rat (*Rattus norvegicus*) Model. *Folia Medica Indonesiana* 52 (3), 154-159.
- 12) Fajrin FA, Khotib J, Susilo I (2017), Effect of Gabapentin and Baclofen on Histology Study in Neuropathic Pain. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy* 4 (4), 250-256.
- 13) Indriyanti N, Soeroso J, Khotib J (2017), The Immunosuppressant Effect Comparison Between Ethyl Acetate and n-Butanol Fractions of *Kalanchoe Pinnata* (Lmk) Pers In 2, 6, 10, 14 Tetramethylpentadecane, *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry* 4 (1), 7-13.

PEMAKALAH DALAM SEMINAR

- 1) Khotib, J., Narita, M., Ozaki, S., Suzuki, T. Heterologous mu-receptor modification by repeated stimulation of kappa-receptor in the mouse brain. 33rd 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 PGE₂-receptor, but not PGI₂- and opioid-receptors, in the mouse spinal cord following peripheral inflammation. 33rd International Narcotics Research Conference, California, July 9-14, 2002.
- 3) Khotib, J., Narita, M., Suzuki, M., Ozaki, S., Suzuki, T. Heterologous μ -opioid receptor modification by repeated stimulation of κ -opioid receptor: Up-regulation of G-protein activation and antinociception. The 23rd 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. 123rd The Japanese Pharmaceutical Society Meeting, Nagasaki, March 27-29, 2003.

- 5) Khotib, J., Narita, M., Mizoguchi, H., Suzuki, M., Yajima, Y., Tseng, L.F., Suzuki, T. The up-regulation of central mu-opioid receptors functions induced by repeated stimulation of kappa-opioid receptor. 34th 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. 1st 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. 109th 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. 33th 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 μ -opioid receptor functions after repeated administration of the κ -opioid receptor agonist in the thalamus of rodents. The 77th 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. 35th 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 antiniception. The 78th 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 78th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Yokohama, Maret 22-24, 2005.
 - 13) Rahmadi M., Khotib J., Suprapti B., Sjamsiah S. Antinociceptive effect of kappa-opioid receptor agonist in the acute and chronic-pain state. The 14th Annual Meeting of the Indonesia Pharmacy Association, Bali, June 17-19, 2005.
 - 14) Khotib J. Molecular mechanisms of development opioid-induced antinociceptive tolerance. The 14th Annual Meeting of the Indonesia Pharmacy Association, Bali, June 17-19, 2005.
 - 15) Khotib J., Zulkarnain BS., Yulistiani, Sjamsiah S., Suzuki T. Role of kappa opioid receptor agonist (-)U-50,488H on the attenuation of withdrawal symptoms in morphine or amphetamine induced-dependence. The 14th Annual Meeting of the Indonesia Pharmacy Association, Bali, June 17-19, 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 7th 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 7th 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 8th 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, Involvement of Reelin in the Development of Neuropathic Pain, Joint Meeting 3rd Congress Association of Southeast Asian Pain Society and Neuropathic Pain Special Interest Group, Bali, 17-20 April 2009.
- 27) Khotib J, The Role of Pharmacist in the Management of Chronic Pain in the Degenerative Disease, The 9th Asian Conference on Clinical Pharmacy, Seoul, 26-30 September 2009.
- 28) Khotib J, The Rationality of Antineoplastics Therapy, The 10th Asian Conference on Clinical Pharmacy, Singapura, 9-12 July 2010.

- 29) Khotib J, The Pharmacy Education in Indonesia, 11st Asian Conference on Clinical Pharmacy, Manila, 24-27 June 2011.
- 30) Khotib J et al, Effectiveness Of Citicoline On The Neurocognitive Improving In The Treatment Of Acute Ischaemic Stroke (Study was performed on Neurology Department at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya), The Pharmacy Education in Indonesia, 15th Asian Conference on Clinical Pharmacy, Bangkok, 23-26, June 2015.
- 31) Khotib J, The Evaluation Of *Hydroxyethyl Starch* And Gelatin As *Plasmasubtitutes* On Renal Function, Liver Function and Coagulation Parameters, The Pharmacy Education in Indonesia, 16st Asian Conference on Clinical Pharmacy, Seoul, July 14-18, 2016
- 32) Khotib J, Ganesen SS, Sani AF, Effectiveness of nimodipin on non-traumatic subarachnoid hemorrhage based on computed tomography angiography, The 17th Asian Conference on Clinical Pharmacy (ACCP 2017), Yogyakarta, July 28-30, 2017
- 33) Shinta DW, Khotib J, Rahmadi M, Suprapti B, Hydroxyethyl starch or gelatin, which is safer for kidneys? The 17th Asian Conference on Clinical Pharmacy (ACCP 2017), Yogyakarta, July 28-30, 2017.
- 34) Khotib J, Translational of Biomarker: From Basic Laboratory to Clinical Practice, The 17th Asian Conference on Clinical Pharmacy (ACCP 2017), Yogyakarta, July 28-30, 2017.
- 35) Alamsjah MA, Khotib J, Enhancing the Global Impact and Reputation of Research: Engaging Research Collaboration Under Consortium Arrangement, 13th QS-Asia Pasific Pofessional Leaders in Education Conference and Exhibition, Taichung, November 22-24, 2017.
- 36) Khotib J, Academic Health Science Institute as a Model of Interprofessional Education and Services, ASAIHL Conference 2017, Phitsanulok, December 12-14, 2017.

- 37) Khotib J, Penguatan Riset Perguruan Tinggi untuk Pengembangan Sain dan Teknologi yang Berkelanjutan (Pembicara Utama), Jakarta, 21 Oktober 2017.
- 38) Khotib J, Improving Graduate Competencies Through Interprofessional Education in Academic Health System, HPC and AP-PEN Conferences, Tokyo, 2018.
- 39) Khotib J, Kekayaan Intellectual bagi Pengembangan Industri Farmasi di Indonesia, SemInar “Nasional Kekayaan Intelektual bagi Pengembangan Industri Farmasi dan Industri Pertanian”, 14-15 Agustus 2018.
- 40) Khotib J, Adverse Drug Reactions in Neurology, Training Adverse Drug reactions: Mechanism, Monitoring and Management, Surabaya, 7-8 Desember 2019.
- 41) Khotib J, Manajemen Inovasi Universitas Airlangga, Seminar Nasional Hilirisasi Inovasi Riset Obat, Obat Tradisional dan Pangan, Jakarta 10 Desember 2019.
- 42) Khotib J, Uji Ekivalensi & Invivo Invitro Correlation, In House Training Evaluator Obat BPOM, Jakarta, 26-27 Februari 2019.

PENGALAMAN PENELITIAN

- 1) Quality assurance of mefenamic acid 500 mg tablet in market, Young Researcher Grant, 1999/2000
- 2) Quality assurance of combination sulphametoxazole and trimetophrim 400/80 mg in market, Young Researcher Grant, 1999/2000
- 3) Effectiveness of an antidiabetic vanadyl sulphate in the lowering glucose concentration diabetic-mice, DIP A PNBP, 2005
- 4) Involvement of tyrosin kinase in the development of tolerance to opioid-induced antiniception DIPA PNBP, 2005
- 5) Antinociceptive effect of GABA agonist gabapentine in the neuropathic pain treatment in animal model, DIPA PNBP Unair, 2005

- 6) Bioavailability and bioequivalence of risendronate 35 mg tablet, Kalbe Farma, 2005
- 7) Mekanisme molekuler efek analgesik selektif agonis reseptor opioid kappa (κ -U50,488H, DIPA PNBP Unair, 2005
- 8) Bioavailability and bioequivalence of levofloxacin 500 mg tablet, Kimia Farma, 2006
- 9) Cancer Model, Joint Research BPPT, 2007-2009
- 10) Prospek vanadium sebagai antidiabetik oral yang poten melalui penghambatan aktivitas tirosin kinase, Hibah Bersaing, 2008
- 11) Peran Neuronal Migrating Factor pada Perkembangan Toleransi Analgesik, Strategis Nasional, 2009
- 12) Regenerasi Sel Beta Pankreas melalui Penghambatan Phosphatase sebagai Upaya Mendapatkan Strategi Terapi Kausatif pada Diabetes Mellitus, Penelitian Unggulan, 2010-2012
- 13) Pharmaceutical Interaction Sitostatika dalam Cairan Infus Dasar, PT Widatra Bhakti, 2012
- 14) Pengujian Efek Iritasi pada Penggunaan Vitamin C Merk X, PT Bernofarm, 2013
- 15) Evaluasi Adverse Event Penggunaan HES pada Fungsi Hemodinamik, Hepar dan Ginjal, PT Widatra Bhakti, 2014-2015
- 16) Regulasi Apoptosis dan Regenerasi Sel Beta Pankreas sebagai Upaya Mendapatkan Strategi Terapi Kausatif pada Diabetes Mellitus, Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi, 2015-2016
- 17) Erythropoietin Study on Efficacy, Daewoong Foundation, 2015-2018
- 18) Pengaruh Pemberian Infus Premixed Natrium-Kalium-Dextrosa terhadap Perubahan Kadar Natrium dan Kalium pada Pediatri, PT Widatra Bhakti, 2016-2017
- 19) Pengaruh Pemberian Infus KDN1 dan KDN2, PT Widatra Bhakti, 2017

- 20) Produksi Glukosamin Terstandar Skala Pilot dari Limbah Udang Vanamei, Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, 2019
- 21) Perbandingan efektivitas Fenitoin dan Asam Valproat pada Pasien Epilepsi, Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi, 2019
- 22) Pengembangan Bone Scaffold Bovine Hydroxyapatite dan Mekanisme Molekular pada Akselerasi Penyembuhan Tulang, Universitas Airlangga, 2019
- 23) Pengembangan Produksi Alergen untuk Diagnostik dan Imunoterapi Penyakit Alergi, Direktorat Inovasi Industri, Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi, 2019

PENGALAMAN DALAM PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

- 1) Narasumber Pengembangan Analisa dan Telaahan dalam Rangka Pengkajian Evaluasi Hasil Uji Bioekivalensi, Jakarta (BPOM), 5 Februari 2008
- 2) Pelatihan Evaluator Uji Bioekivalensi BPOM, Jakarta, 14-15 April 2008
- 3) Pendamping Bakti Siswa Mahasiswa FF Unair dan USM Malaysia, 2 Mei 2008
- 4) Pengelolaan Narkotika Dan Psikotropika RS, Surabaya (Dinas Kesehatan Propinsi), 28-29 Juli 2008
- 5) Forum Komunikasi dan Edukasi Lab Uji BE, Jakarta (BE Networking Group), 26 Agustus 2008
- 6) Penyusunan SOP dan Check List Inspeksi Aspek Analiti (GLP), 18 Agustus 2009
- 7) Penyusunan Revisi Pedoman Uji BE, 30 – 31 Oktober 2009
- 8) Penyusunan Q&A BA/BE dan Pembahasan Hasil Evaluasi Uji BE, 24-25 November 2009

- 9) Pembahasan ASEAN Sectoral Mutual Recognition Arrangement (*MRA on Be Study Report*), 18 Januari 2010
- 10) Pembahasan Hasil Evaluasi Laporan Uji Be, 18 Februari 2010
- 11) Pengkajian Obat Wajib Uji Bioekivalensi, 21 Mei 2010
- 12) Bakti sosial di Dusun Plombokan Kel. Wonokalang Wonoayu-Sidoarjo, 29 Mei 2011
- 13) Protokol dan Laporan Uji Biokivalensi Serta Materi Tanya Jawab pedoman Uji Bioekivalensi, 13 Juli 2011
- 14) Pengkajian Risk Analysis Revisi Pedoman Uji BE dan Pengkajian Metodologi dan Metode Analisis Uji BE, Jakarta, 26 September 2011
- 15) Forum Komunikasi Dan Edukasi Uji BA/BE, Jakarta, 20 Desember 2011
- 16) Penyuluhan Penggunaan Obat pada Pasien Stroke sebagai Upaya Peningkatan Kepatuhan Minum Obat dan Pencegahan Stroke Berulang Tempat Balai Kec. Semampir Surabaya, 9 November 2012
- 17) Pelatihan Pemberdayaan Masyarakat terhadap Pemahaman Obat pada Penyakit Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA) Tempat Balai RW X Rusun Penjaringan Surabaya, 2 Desember 2012
- 18) Penyuluhan Penggunaan Obat pada Ibu Hamil dan Menyusui Serta Obat untuk Kesehatan Organ Reproduksi, Surabaya, 12 April 2013
- 19) Pengabdian Kepada Masyarakat Obat untuk Kesehatan Organ Reproduksi di Kantor BPPKB Bojonegoro, 16 Mei 2013
- 20) Penyuluhan Cara Penggunaan Obat dan Pencegahan Efek Samping Terapi Diabetes Mellitus, Surabaya, 16 Agustus 2013
- 21) Analisa Dampak Saran Pertimbangan kepada Pemerintah dalam Industri Farmasi Khususnya Terkait Harga Obat, Surabaya (KPPU), 7 Oktober 2013
- 22) Penyuluhan Dagusibu Kepada Lansia Anggota Posyandu Lansia Kec. Gubeng Surabaya pada 8 November 2014 dan Jemursari Surabaya pada 9 – 10 Agustus dan 17 September 2014

- 23) Penyuluhan Kesehatan dan Pengobatan Gratis di Balai Desa Karang Tengah, Kecamatan Kandangan Kabupaten Kediri, 23 Mei 2015
- 24) Pelatihan Manajemen Obat dan Laktasi dalam Mendukung Program Pembinaan ASI yang Aman, Surabaya, 5 September 2015
- 25) Membudayakan Cuci Tangan sebagai Pencegahan Diare dan Pertolongan Oralt sebagai Pengobatan Lini Pertama Diare pada Usia Pra Sekolah, Surabaya, 5 September 2015
- 26) Narasumber Workshop Uji Bioekivalensi Sosialisasi Buku Pedoman Terkait Uji BE & Soft Launching e-PPUB, Jakarta (BPOM), 29-30 Agustus 2016
- 27) Pengabdian Masyarakat dengan Judul Edukasi Penggunaan Suplemen Makanan dan Minuman Berenergi pada Siswa SMA di Surabaya, 2016
- 28) Narasumber Lokakarya “Strategi Penyusunan dan Penetapan Rencana Pengadaan Barang/Jasa”, Batu, 2-3 September 2016
- 29) Pengkajian Metodologi dan Metode Analissi Uji BE, Jakarta, 17 Mei 2017
- 30) Penyusunan Rancangan Peraturan Kepala Badan POM tentang Tata Laksana Uji Bioekivalensi, Jakarta, 29 November 2017
- 31) Penggunaan *Artificial Tears Eye Drop* untuk Mengatasi *Computer Vision Syndrome* pada Dewasa Muda di Surabaya, 2017
- 32) Pengabdian Masyarakat dengan Judul Panggung Boneka “APIK” (Apoteker Cilik) sebagai Sarana Peningkatan Kesehatan Masyarakat di Pesisir Pantai Gresik, 2018
- 33) Pelatihan terkait Uji Bioekivalensi (BE), Jakarta, 12-13 Desember 2018

BUKU

1. Tim Penyusun Buku *Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Zat Aktif*, 2011, ISBN 978-602-99511-1-0 (BPOM)

2. Tim Penyusun Buku Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Zat Aktif Obat Anti Retroviral, Tuberkulosisi dan Malaria, 2012, ISBN 978-979-3707-66-2 (BPOM)
3. Tim Penyusun Buku Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Zat Aktif Obat Anti Malaria, 2013, ISBN 978-979-3707-80-8 (BPOM)
4. Tim Penyusun Buku Pedoman Metodologi Uji Bioekivalensi Spesifik Zat Aktif Obat Antiretrovural, 2014, ISBN 978-979-3707-87-7 (BPOM)

PATENT / HKI

1. IDP000063641 Komposisi *Bone Substitute* sebagai Pengisi pada Celah Tulang