



Majelis Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Pidato Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Profesor Sukmadjaja Asyarie

**PERAN TEORI FARMAKOKINETIKA
DALAM MENINGKATKAN KUALITAS
KESEHATAN MASYARAKAT**

10 Juli 2009

Balai Pertemuan Ilmiah ITB

Judul: Pidato Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung
**PERAN TEORI FARMAKOKINETIKA DALAM MENINGKATKAN
KUALITAS KESEHATAN MASYARAKAT**

Hak Cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

UNDANG-UNDANG NOMOR 19 TAHUN 2002 TENTANG HAK CIPTA

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak mengumumkan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana dengan pidana penjara paling lama **7 (tujuh) tahun** dan/atau denda paling banyak **Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah)**.
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara paling lama **5 (lima) tahun** dan/atau denda paling banyak **Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)**.

Hak Cipta ada pada penulis

Data katalog dalam terbitan

Sukmadjaja Asyarie

**Peran Teori Farmakokinetika Dalam Meningkatkan
Kualitas Kesehatan Masyarakat**

Disunting oleh Sukmadjaja Asyarie

Bandung: Majelis Guru Besar ITB, 2009

vi+46 h., 17,5 x 25 cm

ISBN 978-979-19147-9-6

1. Pendidikan Tinggi 1. Sukmadjaja Asyarie

Percetakan cv. Senatama Wikarya, Jalan Sadang Sari 17 Bandung 40134

Telp. (022) 70727285, 0811228615; E-mail:paulusuyanto@yahoo.co.id

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya sampaikan kehadiran Allah Swt. yang telah memberikan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua sehingga presentasi ini dapat disampaikan dihadapan hadirin pada hari ini.

Naskah yang akan disampaikan berjudul:

**PERAN TEORI FARMAKOKINETIKA DALAM
MENINGKATKAN KUALITAS KESEHATAN MASYARAKAT.**

Terima kasih saya sampaikan kepada yth. Majelis Guru Besar Institut Teknologi Bandung atas kesempatan yang diberikan untuk menyampaikan pidato pada hari ini. Farmakokinetika sebagai ilmu yang relatif baru di lingkungan dunia Kesehatan merupakan ilmu yang mempunyai **interelasi** yang erat dengan ilmu **Biofarmasi** dan ilmu **Farmakologi**. Sebagian pendiri Farmakokinetika sekitar tahun 1950 telah mengembangkan ilmu ini menjadi sangat luas aplikasinya, tidak hanya digunakan untuk pengembangan obat (*drug*) dan *prodrug* juga meliputi pemakaian di tingkat *klinis* dalam pengobatan pasien. Sementara pemakaian pada hewan konsumsi, Farmakokinetika dapat juga digunakan untuk menghitung kadar obat dalam jaringan/organ/daging sebagai fungsi dari waktu dan untuk menetapkan waktu tunggu/*withdrawal time* obat yang telah diberikan sebelumnya.

Diharapkan karya tulis ini dapat memberikan informasi yang berguna bagi meningkatkan kualitas Kesehatan Masyarakat dalam proses pemakaian obat dan masyarakat terlindungi dari efek negatif residu yang

mungkin terdapat dalam makanan yang berasal dari hewan.

Bandung, 10 Juli 2009.

Sukmadjaja Asyarie

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
I. PENDAHULUAN	1
II. SEJARAH ILMU FARMAKOKINETIKA	5
III. MODEL DALAM FARMAKOKINETIKA	18
III.1 Model Kompartemen	18
III.2. Model Mammillary	20
III.3. Model Catenary	20
III.4. Model Fisiologi	20
IV. PROFIL KINETIKA DAN RUTE PEMBERIAN OBAT	25
IV.1. Pemberian obat rute intravena. (<i>Intravaskular</i>)	25
IV.2. Pemberian Obat Rute Infus	27
IV.2. Pemberian obat rute oral (<i>Extravaskular</i>)	27
V. MODIFIKASI DALAM PEMBERIAN OBAT (Modify Release Drug Product)	29
VI. FARMAKOKINETIK DALAM FARMASI VETERINER	37
VI.1. Bentuk Sediaan Pemacu Pertumbuhan/ PREMIX	29
VI.2. Manfaat dan Kerugian dari pemakaian Premix	33
VI.3. Kinetika Residu Obat	34
VI.4. Waktu Tunggu / <i>Withdrawal Time</i>	33

VI.5. <i>Batas Maksimum Residu/Maximum Residu Level/</i>	
Toleransi (BMR)	34
VII. SEKILAS INDUSTRI FARMASI INDONESIA	39
VII.1. Aktivitas Industri Farmasi Yang Baik	29
VII.2. Riset Farmakokinetika	33
VII.3. Produksi BBO	34
VIII. PENUTUP	43
UCAPAN TERIMA KASIH	44
DAFTAR PUSTAKA	46
CURRICULUM VITAE	53

I. PENDAHULUAN

Obat setelah dilepas dari bentuk sediaannya (injeksi, tablet, suspensi dll), akan mengalami proses absorpsi, distribusi ke dalam jaringan dan organ tubuh, kemudian dimetabolisme serta terakhir dieliminasi ke luar tubuh. Keempat proses diatas biasanya berbeda untuk setiap individu, namun demikian dapat dikarakteristik dengan bantuan Model Matematika dan Statistika.

Farmakokinetika, adalah ilmu yang mempelajari kinetika absorpsi obat, distribusi dan eliminasi (ekskresi dan metabolisme). Deskripsi dari distribusi dan eliminasi obat sering pula disebut sebagai *drug disposition*. Karakteristik drug disposition merupakan prerequisite dalam penetapan dosis yang tepat baik bagi individu maupun bagi kelompok pasien. Pendekatan eksperimen dan teori selalu digunakan dalam studi Farmakokinetika seperti pengembangan metoda analisis dan penetapan model kinetika obat yang dipelajari, demikian pula kebutuhan statistika dan program komputer akan membantu dalam menyelesaikan analisis data yang tersedia.

Farmakokinetika juga digunakan untuk membantu terapi yang baik dan rasional, misalnya dengan mengetahui beberapa nilai parameter farmakokinetika kita dapat mencapai terapi yang tepat dan terhindar dari efek toksis serta memberikan jaminan dosis yang tepat sehingga efikasi dan keamanan pasien dapat terjamin terutama dalam pemakaian obat yang bersifat life-saving drug seperti Antibiotika, Kemoterapetika, dll.

Penggunaan Farmakokinetika pada Hewan konsumsi, selain untuk kepentingan seperti disebutkan di atas, digunakan pula untuk mempelajari hubungan kinetika obat di dalam darah dengan kinetika obat di dalam jaringan (daging, susu, telur) sebagai fungsi waktu. Dengan persamaan matematika yang diperoleh kita dapat membuat korelasi dari kadar obat dalam jaringan (residu) dengan waktu.

Penelitian Parameter Farmakokinetika sangat erat kaitannya dengan Industri Formulasi Obat dan Industri Bahan Baku Obat, seperti dalam penetapan Ketersediaan Hayati (Bioavailability) dan Bioekivalensi (BA/BE) dan Karakteristik Bahan Baku Obat. Di Indonesia hanya Industri Formulasi Obat yang banyak tersedia, sementara kebutuhan Bahan Baku Obat sintetis lebih dari 90 % diimport dari luar negeri.

II. SEJARAH ILMU FARMAKOKINETIKA

Bermula dari tahun 1847, *Buhaman* di Inggris, bercerita tentang eter yang mempunyai efek anestesis pada otak dan bergantung pada konsentrasinya di dalam pembuluh darah arteri. Kemudian pada era selanjutnya, Tahun 1913, *Michaelis* dan *Menten* di Jerman, membuat publikasi tentang Kinetika Enzim yang selanjutnya persamaan yang diperoleh dipakai pada kinetika eliminasi etanol, salisilat, fenitoin dan obat lainnya.

Tahun 1924, *Widmark* dan *Tanberg* di Swedia, mempublikasi konsep tentang Model Mono-Kompartemen Terbuka dengan pemberian bolus

intravena obat dan dosis ganda dengan interval waktu pemberian yang sama. Di tahun yang sama, *Haggard* di Amerika Serikat mempublikasi suatu artikel tentang Absorpsi, distribusi dan eliminasi dietil-eter dijelaskan bahwa keseimbangan dietil-eter dalam otak terjadi lebih cepat dibandingkan dengan di dalam bagian tubuh yang lain.

Tahun 1929, *Moller* dkk, juga *Jolliffee* dan *Smith*, di Amerika, memperkenalkan teori tentang Klirens Ginjal. Tahun 1931, *Hamilton* dkk. juga di USA, melaporkan hasil studinya mengenai transport intravaskular dari suatu obat.

Tahun 1934 dan 1935, *Dominquez* dkk. di USA, menulis artikel tentang Kinetika Kreatinin, xylose dan galaktosa. Dan memperkenalkan konsep tentang Volume distribusi yang menggambarkan volume cairan tubuh di mana terlarut obat dengan konsentrasi yang sama dengan di dalam plasma.

Tahun 1937, *Teorell* dkk di Swedia, memperkenalkan dasar dari teori farmakokinetika modern yang berbasis fisiologi, yaitu terkait aliran darah, depo obat, volume cairan, eliminasi ginjal, dan distribusi obat ke dalam kompartemen jaringan/kompartemen tepi.

Tahun 1945, *Oser*, *Melnick* dkk, memperkenalkan teori tentang Ketersediaan hayati / bioavailability dari vitamin yang diberikan dalam bentuk sediaan tablet dibandingkan dengan sediaan larutan. Tahun 1946 *Solomon* dkk, mempublikasi artikel tentang Farmakokinetika Model Kompartemen menggunakan senyawa radioisotop. Tahun 1948, *Boxer* dan

jelinek, di Amerika mempelajari fluktuasi konsentrasi streptomisin di dalam darah setelah pemberian oral dosis ganda. Tahun 1949, *Golstein* dkk mempublikasi artikel tentang Interaksi Obat dengan Protein Plasma dan pada tahun yang sama, *Gaudino* mempublikasi hasil penelitian farmakokinetika dari insulin.

Pada tahun 1950, Dutch school Belanda, *Delong* dkk. Mempelajari hubungan matematika antara dosis pemeliharaan dengan respon farmakologi. Tahun 1951, *Bray* dkk, menulis artikel tentang kinetika pembentukan asam benzoat dari benzamida, toluen, benzilalkohol dan benzaldehida serta konyugasinya dengan glisin dan asam glukuronat. Pada tahun 1953, F. Dost di Jerman pertama kali menggunakan kata Farmakokinetika dalam bukunya yang berjudul: *Grundlagen der Pharmacokinetik*.

Tahun 1954, *Buttler* dkk, mempublikasi tentang proses eliminasi, akumulasi, toleransi dan skedul pemberian Fenobarbital yang kita kenal memiliki half-life ($T_{1/2}$) yang panjang sekitar 2 - 6 hari. Tahun yang sama *Jokipii* dan *Turpeinen* mempelajari kinetika eliminasi glukosa setelah pemberian infus intravena. Tahun 1955, *Sapirstein* mempelajari Volum distribusi dan Klirens Kreatinin pada anjing. Tahun 1956, *Hoenig* dan *Schuck*, membuat definisi tentang klirens sebagai ratio antara dpsis intravena dengan luas permukaan di bawah kurva. Tahun 1957, *Swintosky* dkk. Mempelajari tentang waktu paruh eliminasi obat. Pada tahun yang sama *Meyer*, *Brodie* dkk. Melaporkan hasil studinya tentang kinetik

penetrasi obat ke dalam otak dan cairan cerebrospinal.

Tahun 1958, *Riegelman* dan *Cromwell* di Amerika, mempelajari hubungan konsentrasi phenytoin dalam serum dengan respon farmakologi. Tahun 1959, *Williams* mempublikasikan buku yang berisi tentang metabolisme obat. Tahun 1959, *Nelson* dari universitas California, memberikan kontribusi tentang persoalan Biofarmasi dan farmakokinetika terutama tentang hubungan antara kecepatan melarut dengan kontrol absorpsi obat.

Tahun 1960 terdapat banyak publikasi diantaranya dari *Kruger* dkk, *Theimer* dkk, *Schaner* dkk, *Jenne* dkk, *Wagner* dkk, *Jacquez* dkk, berkaitan dengan mekanisme absorpsi di saluran cerna, kinetika Isoniazid, sustain release prednisolon pada hewan dan manusia dan pengembangan farmakokinetika model fisiologis. Tahun 1961 *Osao* dan *Onchi* mempelajari kinetika dietil eter pada manusia, pada tahun yang sama *Nogami*, *Matsuzawa* dan *Levy* mempelajari tentang absorpsi asam salisilat dan turunannya.

Diantara tahun 1961 - 1972 terjadi perkembangan farmakokinetika yang pesat diantaranya ada Simposiun tentang Farmakokinetika (1962), yang menghasilkan diseminasi ilmu farmakokinetika terutama yang berkaitan dengan antibiotika dan kemoterapika.

Tahun 1963, *Tait* dkk, menulis tentang Kecepatan Klirens Metabolik dan hubungannya dengan aliran darah di hati, kemudian *Rowland* menjelaskan lebih detail tentang teori Klirens. Tahun 1963 juga dilengkapi

dengan publikasi *Wagner-Nelson* tentang cara estimasi jumlah obat yang diabsorpsi per ml Vd dalam plasma/urine, dengan menggunakan model Mono-kompartemen, sementara metoda yang mirip dikembangkan oleh *Loo-Reigelman* untuk model dua-kompartemen tahun 1968.

Pada tahun 1977 *Wagner, Ronfeld* dkk. Menjelaskan teori bahwa kalau obat diberikan pada kelompok Sukarelawan dengan dosis obat yang sama dan rute pemberian sama maka data yang diperoleh diolah dengan persamaan poliexponensial. Tahun 1973-79 Sejumlah artikel dipublikasi dalam beberapa jurnal terutama artikel dengan materi Farmakokinetika klinik dalam majalah: *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, *Journal Clinical Pharmacokinetics* dan lainnya.

III. MODEL DALAM FARMAKOKINETIKA

Obat di dalam tubuh berada dalam keadaan dinamis, bergerak diantara jaringan, cairan tubuh, berikatan dengan plasma atau komponen selular atau dimetabolisme secara simultan. Suatu Model hipotetik dengan bantuan Matematika diperlukan untuk menjelaskan hubungan kuantitatif dari proses kinetika obat dalam tubuh. Kuncinya parameter yang ditetapkan dari data eksperimen dikenal juga sebagai *variabel*.

Model kinetika yang diperoleh dapat digunakan untuk menetapkan kecepatan proses yang dialami obat, yaitu absorpsi, distribusi dan eliminasi dan menentukan konsentrasi obat dalam tubuh / darah sebagai fungsi waktu.

Manfaat Model Farmakokinetik:

1. Menetapkan konsentrasi obat di dalam plasma, jaringan dan dalam urine setelah pemberian satu dosis obat.
2. Menetapkan dosis optimum untuk setiap pasien
3. Menghitung kemungkinan terjadinya akumulasi obat/ metabolit.
4. Melihat hubungan konsentrasi obat dengan aktivitas Farmakologi.
5. Mengevaluasi bioekivalensi formula obat.
6. Menjelaskan kemungkinan terjadi interaksi obat.

Dengan membuat model-model ini kita dapat menyederhanakan kompleksitas yang ada di dalam sistem tubuh untuk mempelajari tentang nasib obat. Model kinetika ini dapat bersifat empiris, fisiologis atau kompartemental.

III.1 Model Kompartemen

Model kompartemen merupakan penyederhanaan dari kompleksitas tubuh, digambarkan sebagai satu atau lebih tangki atau kompartemen yang berhubungan reversibel satu dengan yang lainnya. Kompartemen bukan real fisiologi atau real anatomi tetapi dianggap sebagai suatu jaringan atau kelompok jaringan yang mempunyai aliran darah yang sama. Obat yang masuk ke dalam kompartemen berjalan cepat dan homogen, sehingga konsentrasi obat disamakan dengan konsentrasi rata-rata dan setiap obat mempunyai tetapan kecepatan masuk dan keluar kompartemen yang sama. Kompartemen disebut juga sistem yang *terbuka* karena obat dapat dieliminasi keluar sistem/tubuh.

III.2. Model Mammillary

Model Mammillary adalah model farmakokinetika yang paling banyak digunakan, dimana obat masuk kedalam dan keluar kompartemen central/kompartemen plasma. Pada sistem ini kita dapat mengetahui konsentrasi obat pada salah satu kompartemen pada setiap waktu. Pada model mono-kompartemen, obat masuk dan keluar dari kompartemen sentral, sementara pada model dua-kompartemen, obat dapat bergerak antara kompartemen sentral dan dari kompartemen tepi / jaringan.

III.3. Model Catenary

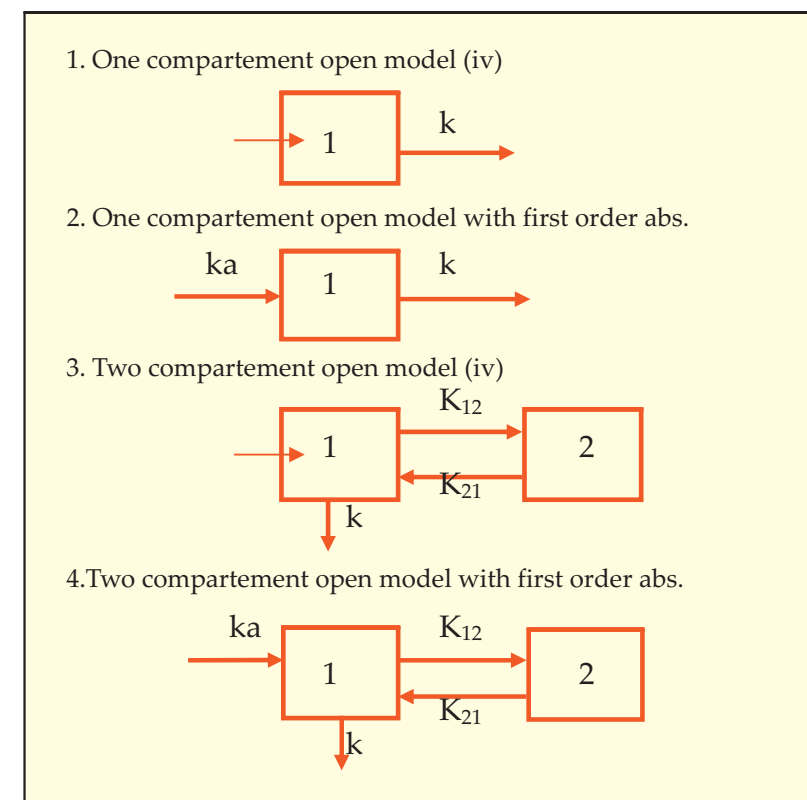
Model Catenary terdiri dari beberapa kompartemen yang berhubungan satu dengan yang lain seperti gerbong kereta api. Sebaliknya pada model Mammillary terdiri dari satu atau beberapa kompartemen yang mengelilingi kompartemen sentral seperti satelit.

III.4. Model Fisiologi

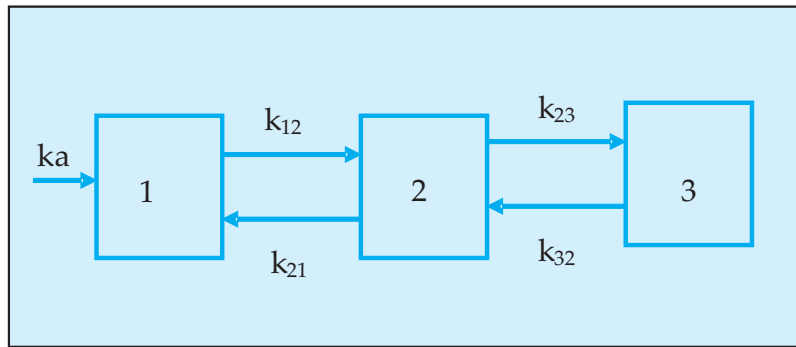
Model Fisiologi dikenal juga dengan Model Blood Flow, didasarkan pada data anatomi dan fisiologi dan dapat memprediksi konsentrasi obat di dalam setiap jaringan. Jumlah kompartemen bervariasi dari setiap obat, dan organ/jaringan yang tidak mendapat aliran darah yang membawa obat, tidak termasuk dalam model.

IV. PROFIL KINETIKA DAN RUTE PEMBERIAN OBAT.

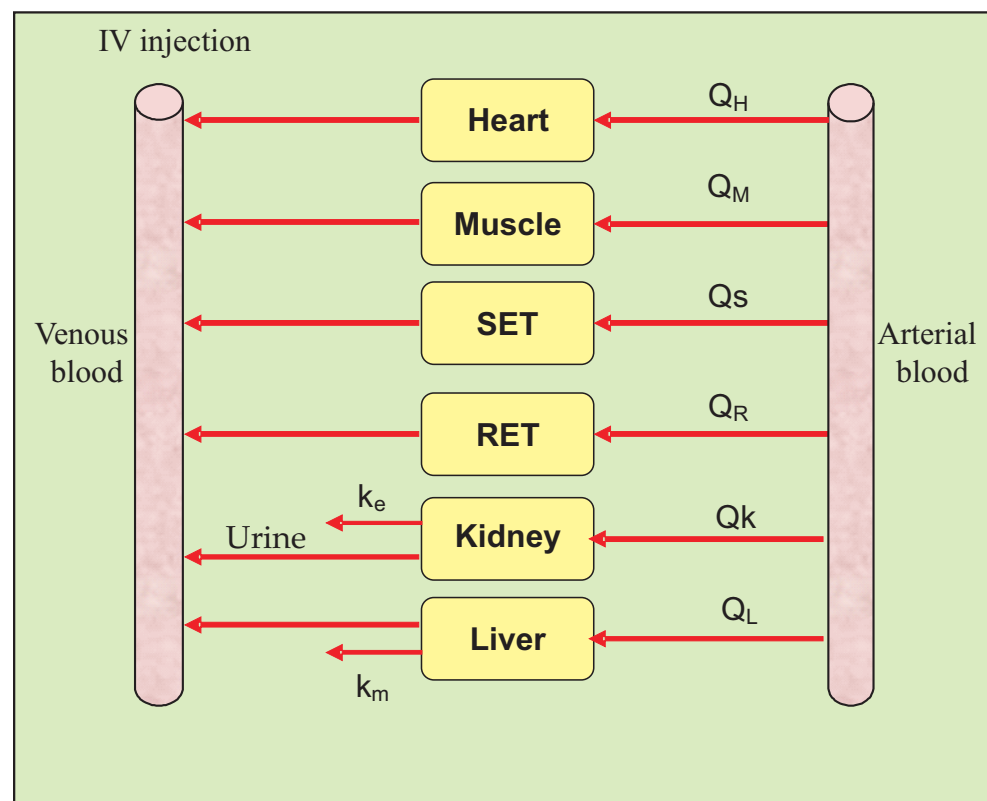
Profil farmakokinetika merupakan gambaran perubahan konsentrasi obat di dalam darah/plasma/serum fungsi waktu sebagai hasil dari data eksperimen. Profil kinetika obat memiliki bentuk yang berbeda berbanding lurus dengan rute pemberian obat seperti parenteral (intravena, intramuskular), infus, oral (tablet, kapsul, sirup), transdermal (salep, krim, gel) dll. Pada masing-masing rute kita dapat memperoleh beberapa tetapan kecepatan proses (rate constant) yang ditetapkan dengan bantuan regresi liner dari slope yang diperoleh.



Gambar 1.
Model mono dan bi-kompartemen



Gambar 2.
Model Catenary/Kereta



Gambar 3.
Model Fisiologi

IV.1. Pemberian obat rute intravena. (Intravaskular)

Obat yang diberikan dengan rute intravena langsung masuk ke dalam kompartemen sentral dan obat langsung berada dalam peredaran darah, lalu masuk ke kompartemen tepi/jaringan kemudian kembali ke kompartemen sentral secara reversibel. Disposisi obat ke dalam bermacam organ dengan kecepatan berbeda tergantung pada aliran darah ke dalam organ, lipofilisitas obat, berat molekul, dan afinitas obat terhadap jaringan. Kebanyakan obat dieliminasi ke luar tubuh melalui ginjal setelah dimetabolisme di dalam hati.

Konstanta kecepatan eliminasi (elimination rate constant) = k_e .

Kebanyakan obat memiliki konstanta eliminasi (k) sebagai proses orde satu, dan ditetapkan dari data kinetika kompartemen sentral.

Konstanta kecepatan absorpsi (absorption rate constant)

Konstanta ini ada dua macam, yaitu yang mengikuti *orde-nol* ($= k_0$) pada saat obat yang diberikan mengikuti proses jenuh/ pelepasan terkendali (controlled-release delivery system) dan dapat pula mengikuti proses *orde-satu* ($= k_a$) pada saat obat yang diberikan berupa suatu sediaan larutan atau bentuk tablet, kapsul yang cepat melarut (immediate release form).

Penetapan tetapan kecepatan absorpsi ini dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain dengan menggunakan Metoda Residual, Metoda Wagner-Nelson dan Metoda Loo-Riegelman.

Volum distribusi ($= V_d$) adalah gambaran volume cairan tubuh dimana obat terlarut di dalamnya. (liter)

Klirens (= Cl) adalah ukuran eliminasi obat ke luar tubuh tanpa memperhitungkan mekanisme prosesnya. (ml/menit)

Waktu paruh eliminasi = (half-life = $T_{1/2}$ el.) adalah waktu yang diperlukan untuk mengeliminasi obat ke luar tubuh hingga tinggal separuhnya (jam).

Washout adalah waktu yang dibutuhkan untuk mengeliminasi total dari dosis obat yang diberikan.

Rute pemberian obat secara iv dan oral dapat memiliki profile farmakokinetika: Mono-kompartemen atau Multi-kompartemen, yang digambarkan dalam persamaan berikut:

1. Persamaan farmakokinetika obat mono-kompartemen (iv)

$$C_p = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

2. Persamaan dua-kompartemen setelah pemberian (iv)

$$C_p = C_1 \cdot e^{-\beta \cdot t} + C_2 \cdot e^{-\alpha \cdot t}$$

3. Persamaan mono-kompartemen setelah rute ekstravaskular (oral)

$$C_p = C_1 \cdot e^{-k \cdot t} - C_2 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

4. Persamaan dua-kompartemen ekstravascular (oral)

$$C_p = C_1 \cdot e^{-k \cdot t} + C_2 \cdot e^{-k_d \cdot t} - C_3 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Catatan : k_d = tetapan kecepatan fase distribusi.

5. Persamaan Loo–Riegelman dua kompartemen ekstravascular

$$A_b = V_p \cdot C_p + D_t + k \cdot V_p (AUC)_o - t$$

Persamaan Loo-Riegelman ini menjelaskan bahwa jumlah obat yang diabsorpsi setelah pemberian oral dengan model dua-kompartemen adalah sama dengan jumlah obat yang masuk ke dalam darah/*kompartemen sentral* (= D_p) ditambah jumlah obat yang ada dalam jaringan/*kompartemen tepi* (D_t) ditambah jumlah obat yang dieliminasi ke luar tubuh (D_u).

Khusus untuk jumlah obat di dalam kompartemen tissue/jaringan fungsi waktu menurut persamaan Loo-Riegelman adalah:

$$(C_t)_{tn} = k_{12} \cdot \Delta C_p \cdot \Delta t + k_{12} (C_p)_{tn-1} \cdot (1 - e^{-k_{21} \cdot \Delta t}) + (C_t)_{tn-1} \cdot (e^{-k_{21} \cdot \Delta t})$$

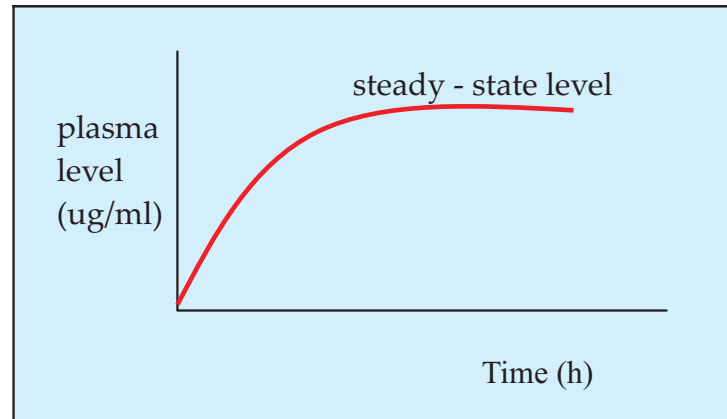
Dari persamaan ini kita dapat memplot profil konsentrasi obat dalam tissue fungsi waktu.

IV.2. Pemberian Obat Rute Infus.

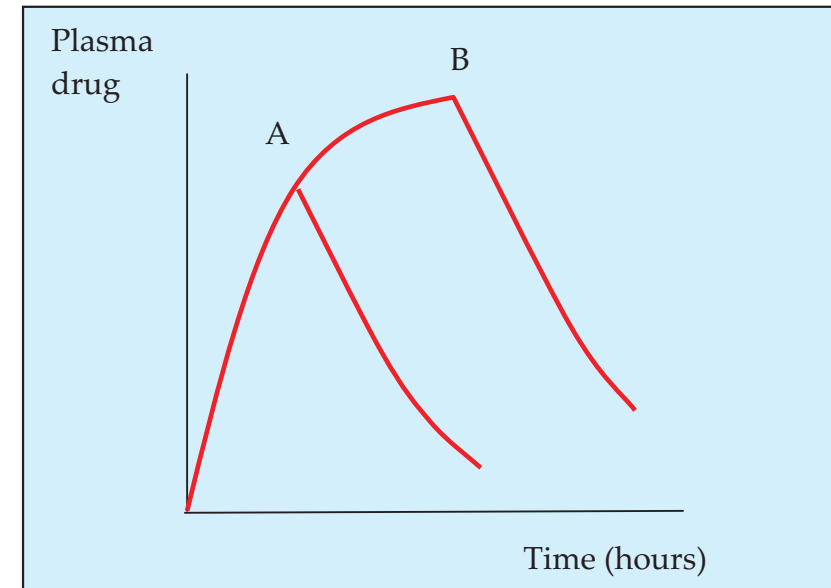
Pemberian obat melalui rute infus adalah pemberian langsung ke dalam pembuluh darah (vena) dengan kecepatan relatif lambat dan kontinyu. Kelebihan pemberian infus ini konsentrasi obat dalam plasma dapat terkontrol dengan baik sesuai dengan kebutuhan pasien, terutama untuk obat yang memiliki jendela terapi sempit (heparin) dan dapat dipertahankan efektif durasi yang maksimal serta dapat diberhentikan kapanpun dikehendaki.

Proses yang terjadi pada profil farmakokinetika setelah pemberian

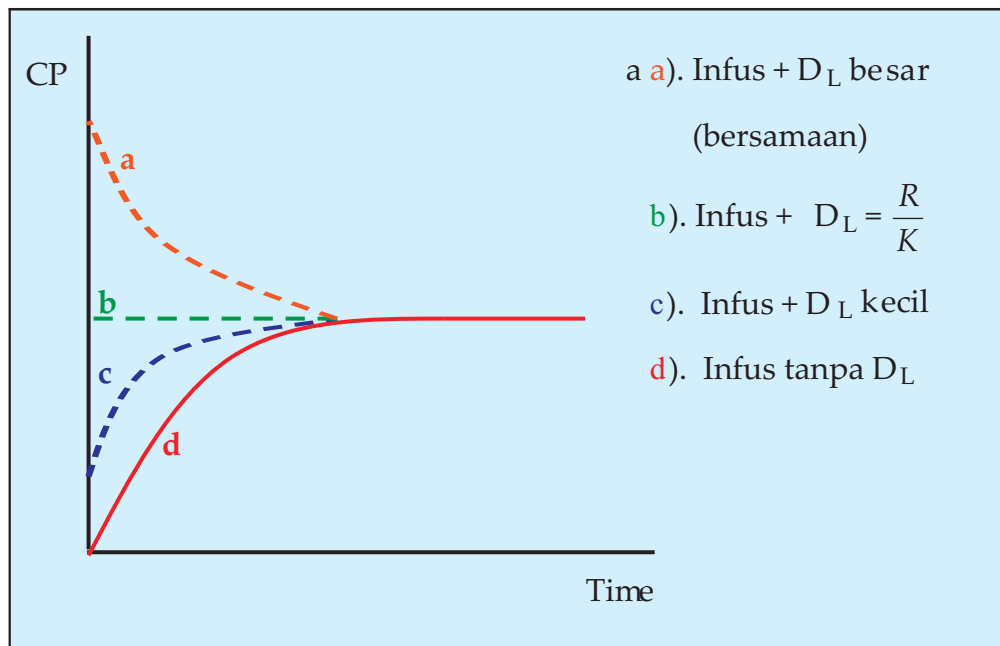
$$\frac{dD_b}{dt} = R^{k_{Db}} \quad C_p = \frac{R}{Vd} \frac{1 - e^{-kt}}{k}$$



Gambar 4.
Kinetika obat pada pemberian Infus



Gambar 6.
Pemberian Infus dan fase eliminasi



Gambar 5.
Kinetika Infus dengan *Loading Dose*

IV.3. Pemberian obat rute oral (Extravaskular)

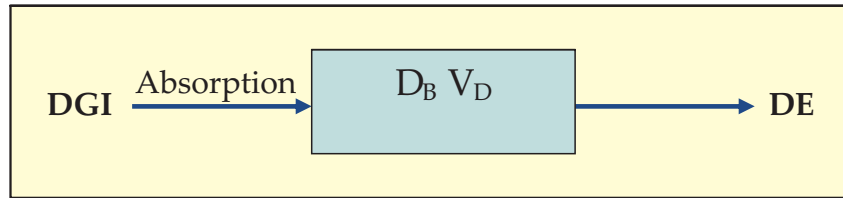
Pemberian obat melalui rute extravaskular misalnya rute oral, sangat populer dan banyak dijumpai di masyarakat, lebih disukai dibandingkan dengan rute pemberian injeksi. Dari sudut pandang kinetika, obat yang diberikan secara extravaskular disebut pula sebagai proses absorpsi *systemic* dari *site of administration*. Melalui rute pemberian ini obat akan mengalami beberapa proses di tempat absorpsi, seperti obat terdegradasi, perbedaan intrapatient yang dapat mempengaruhi absorpsi obat.

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi Systemic Absorption antara lain:

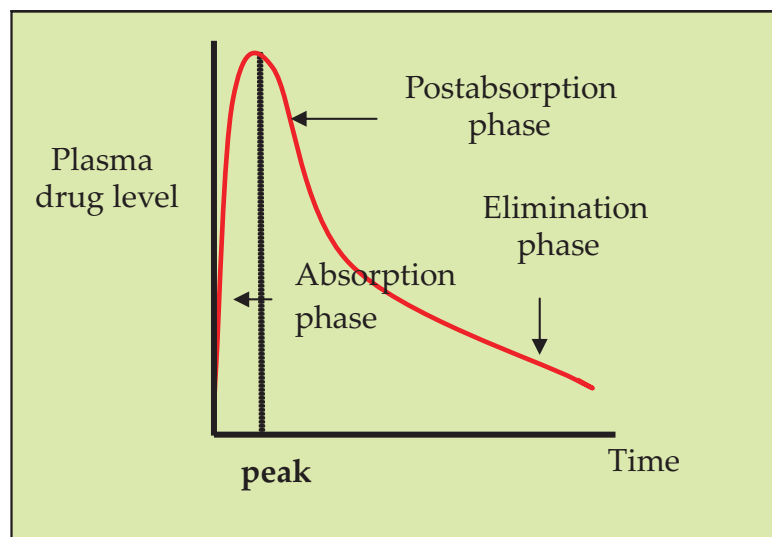
1. Sifat Fisikokimia Obat
2. Bentuk Sediaan Obat

3. Anatomi dan Fisiologi Tempat Absorpsi.

Secara menyeluruh, proses absorpsi mengikuti proses orde-satu (first-order) atau orde-nol (zero-order).



Gambar 7.
Model Drug absorption and elimination



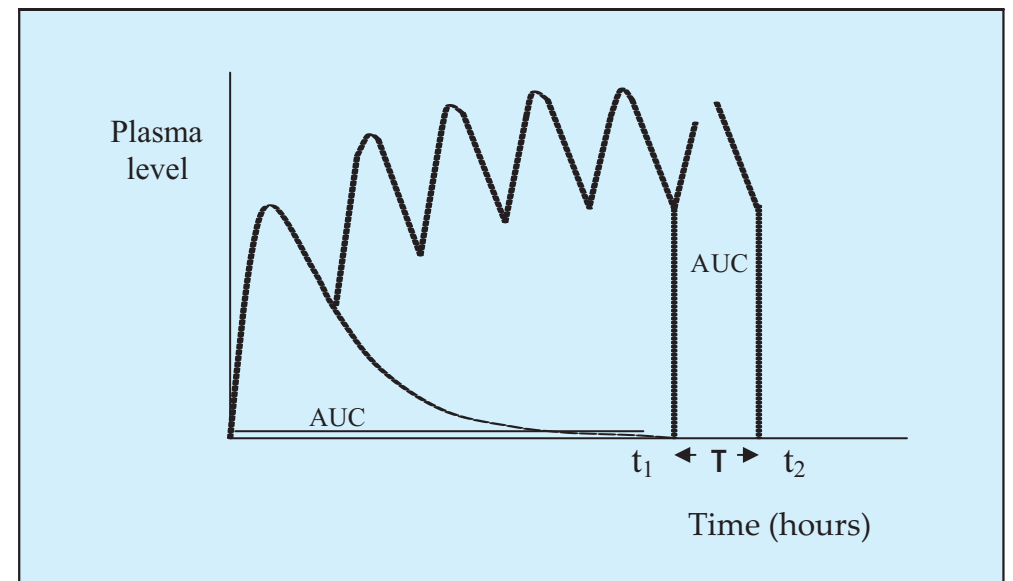
Gambar 8.
Kinetika Amoksisilin Pemberian Single Dose Oral

IV.4 Pemberian Obat Rute Oral, Dua-Kompartemen Terbuka

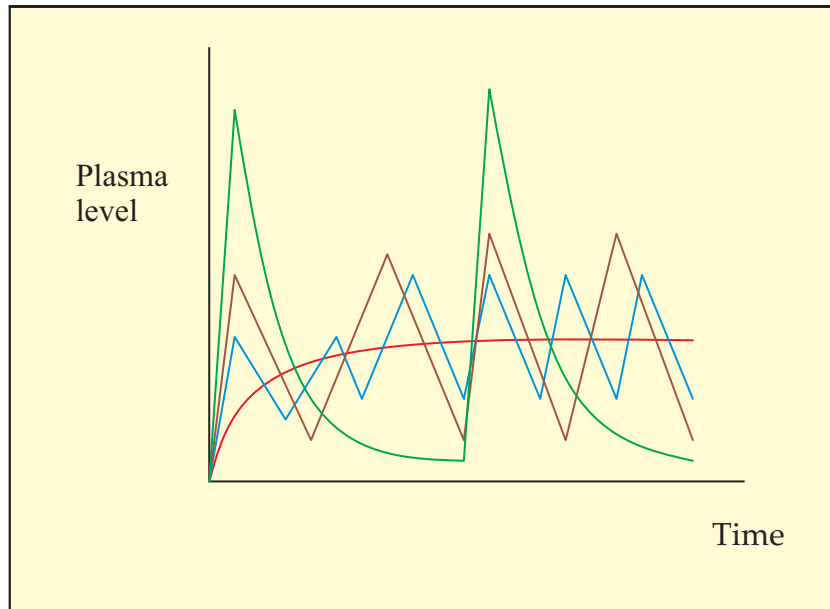
Pada pemberian obat dengan single dose, konsentrasi obat dalam

plasma naik di atas MEC dan kemudian turun di bawah konsentrasi minimum efektif (MEC = *minimum effective concentration*) yang berarti terjadi penurunan efek terapi obat. Agar efek terapi obat berjalan lama banyak obat diberikan dengan cara pemberian ulang (Multiple Dosage Regimen) sehingga terpelihara level konsentrasi obat dalam plasma berada di atas MEC tetapi di bawah MTC (*minimum toxic concentration*), dengan kata lain obat berada di dalam rentang *jendela terapi*. Obat antibiotika, obat jantung, anti kejang, hormon banyak diberikan dengan pemberian ulang (setiap 6 jam, 8 jam, 12 jam dsb.). Ada dua parameter yang harus tetap pada pemberian ulang obat agar tercapai kesetimbangan (steady state) yang baik:

1. Dosis obat yang diberikan tetap besarnya.
2. Frekuensi/interval waktu antar dosis pemberian obat juga tetap.



Gambar 9.
Kinetika obat oral multiple dose



Gambar 10.
Fluktuatif Kinetika obat (Multiple Dosage)

Persamaan farmakokinetika setelah pemberian ulang (iv)

$$C_p = \frac{D_0 (1 - e^{-n \cdot k \cdot \tau})}{V_d (1 - e^{-k \cdot \tau})} \cdot e^{-k \cdot t}$$

dimana:

- t = waktu setelah pemberian
- τ = interval waktu
- n = jumlah pemberian.

Persamaan farmakokinetika pemberian ulang ekstrasvaskular:

$$C_p = \frac{F \cdot D_0 \cdot k_a (1 - e^{-n \cdot k_a \cdot \tau})}{V_d (k - k_a) (1 - e^{-k \cdot \tau})} \cdot e^{-k \cdot t} - \frac{(1 - e^{-k \cdot \tau}) \cdot e^{-k \cdot t}}{(1 - e^{-k \cdot \tau})}$$

V. MODIFIKASI DALAM PEMBERIAN OBAT (Modify Release Drug Product)

Kebanyakan obat konvensional untuk pemberian oral, seperti tablet, kapsul diformulasi untuk tujuan lepas cepat (*immediate release product*) agar diperoleh obat terabsorpsi dengan dan onset efek obat yang cepat. Namun demikian setelah proses absorpsi obat selesai, maka konsentrasi obat di dalam darah akan menurun sesuai dengan sifat dan profil farmakokinetikanya. Ada kalanya penurunan C_p itu sampai dibawah MEC (Minimum Effective Concentration) dan berarti obat kehilangan efek terapi, agar efeknya terpelihara, maka obat yang selanjutnya diberikan sehingga efek terapi dapat berjalan lebih lanjut. Alternatif lain dapat pula digunakan obat dengan formulasi lepas lambat (*sustained release*).

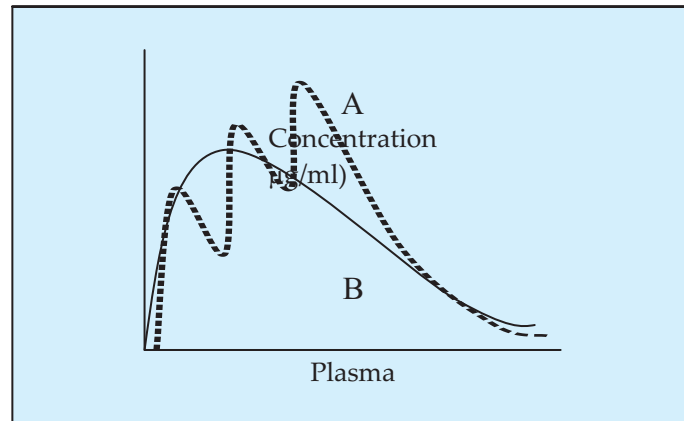
Pada beberapa tahun terakhir telah banyak obat yang diformulasi dengan tujuan memperpanjang durasi kerja obat, yaitu dengan membuat **Modified Release Drug Product**.

Ada beberapa tipe obat dengan modified release :

1. **Extended release** : sediaan obat yang diformulasi untuk mengurangi frekuensi pemberian obat dibandingkan dengan obat lepas cepat/ konvensional, misalnya long acting product.
2. **Delayed release** : sediaan yang pelepasannya bertahap bagian demi bagian fungsi waktu, misalnya enteric coated product.
3. **Targeted release** : sediaan yang melepaskan zat khasiat di sekitar atau pada site of action, bentuk sediaan ini dapat memiliki sifat immediate atau extended release.

Modified release product dapat diformulasi untuk berbagai bentuk sediaan, misalnya:

- Diltiazem dan Norvast, formulasi extended release = **1 tablet / hari**
- Diclofenac tablet formulasi enteric coating = **absorpsi di usus.**
- Depo provera/ medroxyprogesteron asetat = **injeksi im.**
- Injeksi Insulin formulasi control release/ nanopartikel = **subkutan.**

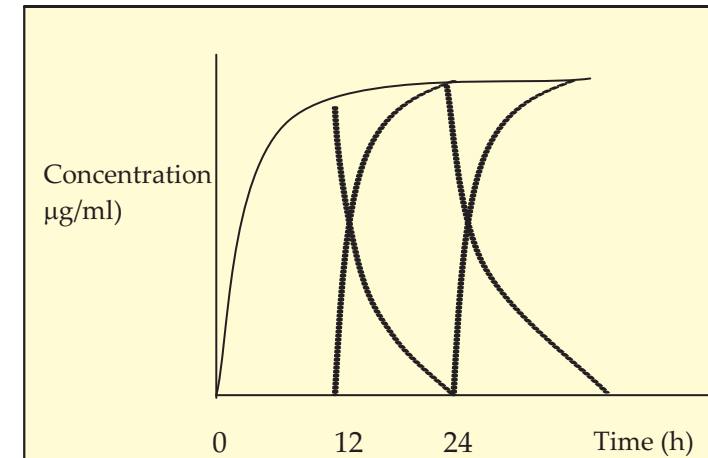


Gambar 11.
Kinetika Extended Release dan Immediate Release

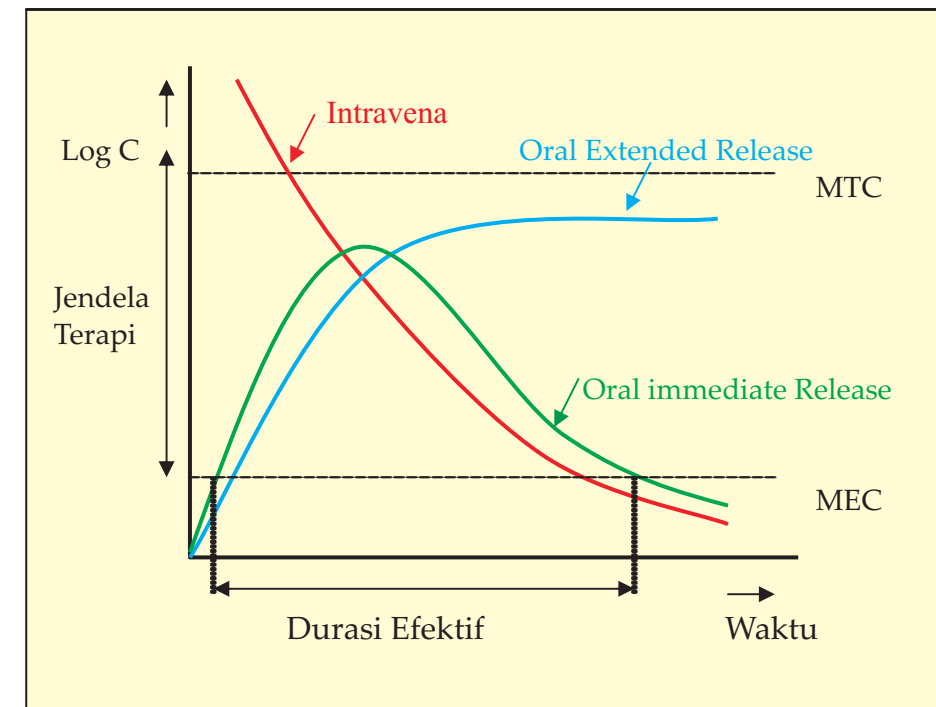
- A = Immediate release setiap 4 jam (.....)
- B = Extended release (_____)

Syarat Extended release yang baik: $RA = \frac{HVD_{extend}}{HVD_{stndr}}$

- RA = Ratio Half value Duration, bila RA=1 → Tidak ada perubahan
- RA = 2 → Ada perubahan menengah. RA=3 → modifikasi baik.
- RA > 3 → modifikasi ekstrim.



Gambar 12.
Extended Release setiap 12 jam



Gambar 13.
Beberapa formula dan Kinetika Obat

VI. FARMAKOKINETIKA DALAM FARMASI VETERINER.

Tujuan pemakaian obat dalam dunia veteriner/ hewan pada prinsipnya sama dengan pada pemakaian obat pada manusia, yaitu untuk pencegahan terhadap penyakit, penyembuhan dari sakit dan peningkatan kesehatan. Namun pada dunia veteriner ada satu tujuan tambahan pemakaian obat yaitu untuk *Pemacu Pertumbuhan/Growth Promotor* pada hewan.

VI.1. Bentuk Sediaan Pemacu Pertumbuhan/PREMIX

Premix adalah sediaan yang mengandung komponen obat dengan suatu pembawa, absorbansia dan zat tambahan lain, Premix dibagi dalam dua macam : **Feed Additive dan Feed Supplement.**

Feed Additive/Imbuan Pakan = Pakan ternak yang dicampur dengan obat dalam jumlah kecil (umumnya antibiotika, antiparasit, dan vitamin) untuk tujuan Memacu pertumbuhan.

Feed Supplement/Tambahan Pakan = Pakan ternak yang mengandung beberapa mineral, vitamin dll. untuk tujuan memelihara metabolisme tubuh.

Beberapa macam obat yang biasa digunakan dalam sediaan Premix: Zn-Basitrasin, Josamisin, Tylosin, Samduramisin, Bambermisin, Spiramisin, Virginiamisin (antibiotika), Mineral dan Vitamin dll.

VI.2. Manfaat dan Kerugian dari Pemakaian Premix.

Manfaat yang paling dominan dari pemakaian sediaan premix khususnya yang mengandung antibiotika dalam jumlah kecil adalah

meningkatnya produktifitas pengadaan protein hewani dalam rentang waktu yang relatif lebih cepat. Dari data hasil penelitian tentang penggunaan premix dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1.

Pengaruh Penambahan Feed Additive terhadap Pertumbuhan.

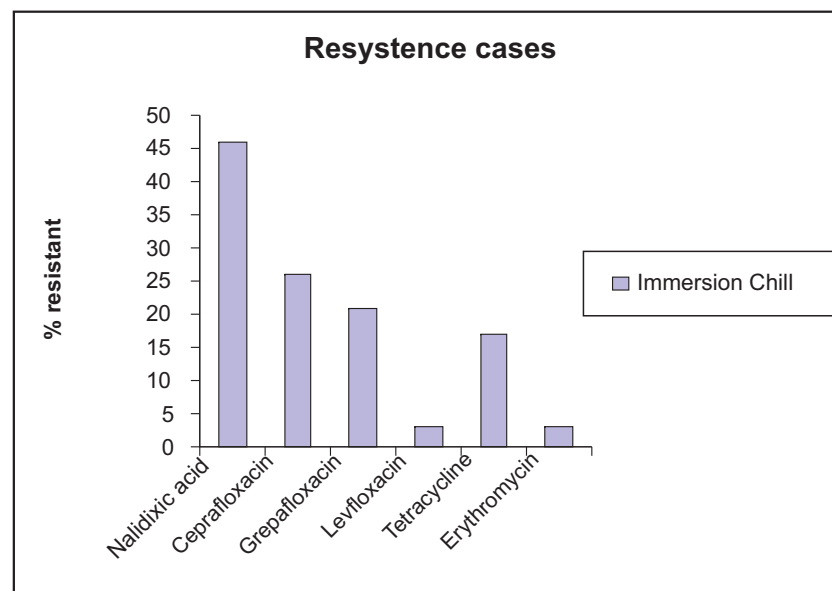
Kelompok	Pertambahan berat badan Per hari		Feed / Pertambahan	
	Kontrol	+Penisilin	Kontrol	+Penisilin
I	11,71	13,74	1,68	1,52
II	12,56	14,71	1,59	1,46
III	11,43	12,75	1,47	1,38
IV	14,42	12,95	1,45	1,37
Rata rata	12,53	14,29	1,55	1,43

Dari data dapat diamati bahwa dengan penambahan antibiotika/ penisilin terjadi pertambahan berat badan lebih besar dibandingkan dengan kontrol, sementara konsumsi pakan menurun dengan penambahan penisilin.

Kerugian yang mungkin terjadi dari pemakaian sediaan Premix adalah terbukanya kemungkinan terjadi resistensi mikroba dan tertinggalnya residu obat dalam tubuh hewan dan manusia. Dari hasil laporan penelitian tentang terjadinya resistensi dapat dilihat pada gambar 14.

Residu antibiotika khususnya turunan beta-laktam seperti penisilin dapat ditemukan dalam makanan yang berasal dari hewan seperti dalam

daging, susu dan telur. Kehadiran residu ini lebih banyak merugikan kesehatan manusia dan merugikan pula dalam rantai produksi yang menggunakan bahan baku susu, misalnya pada produksi keju dan yoghurt akan terjadi penurunan sebesar 50% dengan kadar residu 0,2 ppm penisilin dan penghambatan 100% pada konsentrasi residu penisilin 0,26 ppm. Hal ini disebabkan sesepora penisilin dapat menghambat pertumbuhan bakteri asam laktat yang penting dalam proses fermentasi susu.



Gambar 14.
Beberapa Kasus Resistensi

VI.3. Kinetika Residu Obat

Banyak penyakit hewan yang dapat menjadi penyebab sakitnya manusia, seperti yang disebabkan oleh mikroorganisme, virus, bakteri, jamur dll., parasit cacing, dan residu obat dalam makanan yang berasal

dari hewan. Banyak bakteri cacar, virus penyebab berbagai flu berasal dari hewan dan sudah dikenal sejak jaman Babilonia, lembah Nil dan pada jaman kaisar Cina dulu. Pemakaian obat pada hewan/ternak dilakukan untuk berbagai tujuan, semua bentuk sediaan yang digunakan dapat menyisakan residu obat di dalam susu, telur dan daging yang berasal dari hewan. Residu dapat berupa molekul utuh, metabolit dan atau konyugatnya, yang dapat memberikan efek negatif seperti efek toksis, alergi pada orang yg hipersensitif, residu juga dapat menyebabkan induksi resistensi mikroba strain tertentu. Untuk upaya kontrol residu obat/zat kimia di dalam makanan yang berasal dari hewan diperlukan penetapan Batas Maksimum Residu (BMR) atau Toleransi Residu. Selain itu juga diperlukan metoda analisis yang handal dan akurat, seperti metoda Chromatografi Cair yang dikombinasi Spektro Massa dan dengan alat lainnya. Ada pula peneliti dari Belanda Pikkermaat dkk (2008) melaporkan bahwa BRM sebaiknya ditetapkan dari kadar residu di dalam ginjal yang biasanya mengandung residu terbesar dalam kompartemen tepi, dan dia mengembangkan metoda New Dutch Kidney Test (NDKT). Yugi Li dkk (2009) mengembangkan metoda lain untuk penetapan residu obat dengan Sulfadimidin (SM2) dengan metoda Standard Dinamic Simulation berbasis komputer. Sulfonamida dipilih karena obat ini banyak digunakan dalam sediaan premix atau feed additive dan feed supplement dalam upaya efisiensi pakan dan meningkatkan produktivitas peternakan.

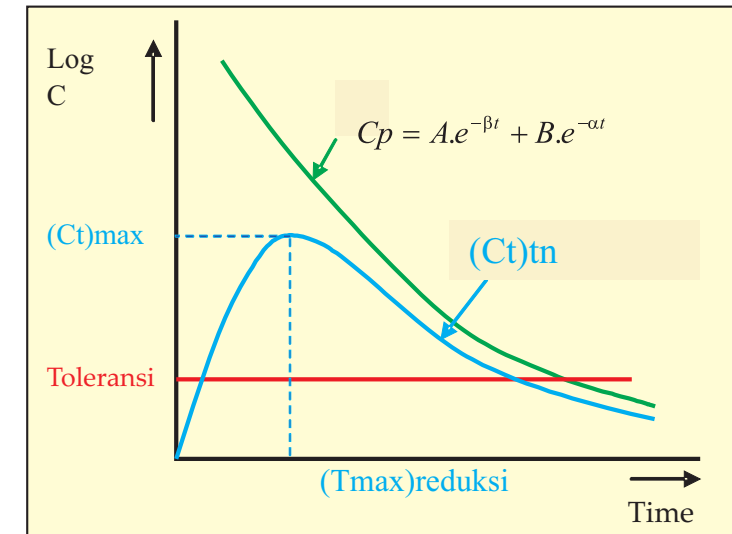
Residu obat di dalam tubuh dapat dijelaskan dengan kinetika obat sistem kompartemen, dimana obat yang berada dalam kompartemen

tepi/jaringan/ daging berubah konsentrasinya sebagai fungsi waktu. Mengacu pada persamaan Loo-Riegelman dijelaskan bahwa: **Jumlah obat yang masuk ke dalam tubuh** = jumlah obat yang berada dalam darah + jumlah obat di dalam jaringan + jumlah obat dieliminasi ke luar tubuh maka secara matematika dapat dijelaskan:

$$(Ct)_{tn} = \frac{k_{12}\Delta C_p \Delta t}{2} + k_{12}(C_p)_{tn} - 1(1 - e^{-k_{21}\Delta t}) + ((Ct)_{tn} - 1) \cdot (e^{-k_{21}\Delta t})$$

Dengan menggunakan persamaan diatas dapat dilihat profil farmakokinetika residu obat dalam kompartemen tepi/ jaringan seperti pada gambar 15.

Dari profil kinetika residu dapat dilihat bahwa obat yang diberikan dengan rute pemberian injeksi intravena memberikan kinetika residu mirip dengan kinetika obat yang diberikan extravaskuler, pada awal waktu pemberian obat di dalam darah tersedia sangat tinggi konsentrasinya sementara obat di dalam jaringan / kompartemen tepi masih rendah, dengan fungsi waktu obat di dalam darah terus menurun sementara obat di dalam jaringan terus meningkat sampai konsentrasi maksimum kemudian baru turun seperti yang diberikan intravena sampai mencapai dibawah titik toleransi residu.



Gambar 15.
Kinetik Residu Obat

Gambaran di atas memberikan pengertian bahwa ada batas waktu yang aman agar residu di dalam makanan yang berasal dari hewan tidak melebihi titik toleransi, yang dikenal sebagai **Withdrawal Time (Waktu Tunggu)**. Waktu tunggu ini perlu dihormati agar konsumen terlindung dari efek negatif yang dapat ditimbulkan residu obat dalam daging, susu dan telur.

VI.4. Waktu Tunggu/Withdrawal Time

Semua obat yang digunakan dalam proses produksi hewan konsumsi memiliki waktu tunggu (WT) dan WT merupakan parameter spesifik untuk tiap spesies hewan. Biasanya WT ditetapkan dengan menggunakan estimasi 95% confidence interval dan waktu yang dibutuhkan untuk 99% populasi bebas dari residu. WT diartikan sebagai interval waktu antara

pemberian terahir obat dengan waktu dimana konsentrasi obat dalam jaringan/residu tidak melebihi Batas Maksimum Residu (BMR).

Ada beberapa prinsip untuk menghitung Waktu Tunggu.

1. Metoda yang menetapkan seluruh residu dalam jaringan lebih kecil dari BMR → dengan >3 kali half life elimination.
2. Metoda yang menetapkan WT adalah limit atas dari 95 % - 99 % toleransi dengan confidence interval 95% → menggunakan persamaan kinetika $C_t = (C_0)t \cdot e^{-kt}$ dan $(C_t)_{tn}$, pada persamaan Loo-Riegelman.
3. Metoda Non-parametrik, WT ditetapkan sebagai waktu yang memberikan minimal 95% dari hewan yang mengandung residu berada di bawah BMR/Toleransi.

VI.5. *Batas Maksimum Residu/Maximum Residu Level/ Toleransi (BMR)*

BMR adalah batas atas dari residu obat/zat kimia yang dapat diterima di dalam produk makanan yang berasal dari hewan untuk dikonsumsi oleh manusia dalam batas aman bagi kesehatan, dinyatakan dalam mg residu/kg bahan makanan (= ppm).

Penetapan BMR memerlukan pula informasi tentang beberapa hal seperti: ADI = *Acceptable Daily Intake*, yaitu jumlah suatu residu dalam makanan yang berasal dari hewan yang boleh ada dan tidak menimbulkan keracunan bila dikonsumsi setiap hari, dinyatakan dalam (mg/kg/hari). Harga ADI dipengaruhi oleh sifat kimia dan biologi bahan obat seperti sifat **teratogen**, **alergisan**, **karsinogenisitas** dan **dosis tanpa efek (DTE)** obat, serta **Koefisien Sekuriti (KS)** zat. Misalnya residu obat bersifat tidak

teratogen dan tidak alergisan, maka KS =100, bila residunya bersifat teratogen, maka KS = 1000. Bila zat bersifat karsinogen maka makanan tersebut tidak boleh di konsumsi.

Faktor lain yang perlu diketahui untuk menetapkan BMR adalah Faktor Makanan (FM) yang menggambarkan komposisi makanan dalam kg/hari. Bila semua faktor telah diketahui maka BMR dapat ditetapkan dengan menggunakan relasi sebagai berikut:

$$BMR = \frac{DTE (mg) \times Berat\ konsumen (kg)}{KS \times FM (kg / hari)} \longrightarrow \text{dalam (ppm)}$$

Dari percobaan yang pernah dilakukan untuk beberapa zat yang banyak digunakan pada sediaan premix dengan menggunakan metoda farmakokinetika persamaan Loo-Riegelman diperoleh hasil seperti tertera pada Tabel 2.

Waktu tunggu ini di beberapa negara Eropa Barat dicantumkan di dalam Farmakope negaranya, sementara di Indonesia belum dicantumkan dalam Farmakope tetapi baru dicantumkan di dalam Index Obat Hewan

Tabel 2.

Waktu tunggu beberapa Obat pada Hewan Konsumsi

Nama Obat	Jenis Hewan	Waktu tunggu dlm daging	Nama Obat	Jenis Hewan	Waktu tunggu dlm daging
Penicilin	Sapi	30 Hari	Tetramisol	Sapi	2 hari
	Kuda	30 Hari		Babi	2hari
	Babi	30 Hari			
Eritromisin	Ayam	5 Hari	Tilosine	Ayam	14 Hari
Gentamisin	Sapi	45 hari	Tiamulin	Sapi	14 hari
	Babi	45 hari		Ayam	5 Hari
			Babi	5 Hari	
Josamisin	Ayam	5 hari	Virginiamisin	Ayam	5 hari
Collistine	Ayam	5 hari	Piperazin	Ayam	5 Hari
	Sapi	22 Hari		Sapi	28 Hari
	Babi	14 Hari			
Lincomisin	Babi	6 hari	Spectinomisin	Ayam	7 Hari
Oxytetraciline	Ayam	28 hari	Sulfadiazin	Ayam	5 Hari
	Sapi	28 hari		Sapi	10 Hari
	Babi	28 Hari		Babi	10 Hari

VII. SEKILAS INDUSTRI FARMASI INDONESIA

Riset Farmakokinetika berkaitan erat dengan Industri Bahan Baku Obat maupun Industri formulasi. Indonesia sebagai Negara yang berpenduduk lebih dari 240 juta jiwa memiliki sekitar 200 lebih industri Obat Jadi, yang terdiri dari Industri Obat Sintetik dan Industri obat tradisional atau obat bahan alam. Bahan baku obat (BBO) sintesis 90 persen diimport dari luar negeri, sementara bahan baku obat tradisional sebagian besar/sekitar 90 persen tersedia di dalam negeri. Perkiraan pasar obat Indonesia tahun 2010 untuk obat modern mencapai 37,5 triliun dan obat alami sekitar 7,5 triliun rupiah. Market share secara global dari

produksi obat Indonesia hanya berkisar 0,3 % . Jumlah obat yang beredar di pasar sekitar 8000 item obat termasuk obat Generik dan obat Branded. Mampukah Indonesia mengurangi import bahan baku obat sintesis? Masih merupakan tantangan bagi Ahli Farmasi, Ahli Kimia, Ahli Teknik Kimia dan dukungan Pemerintah.

Ketersediaan obat-obatan berkaitan erat dengan peranan Industri Farmasi yang memproduksi obat siap pakai, distributor yang menyalurkan kepada masyarakat, ketersediaan bahan baku obat sintesis, dan peran sarjana farmasi yang mengatur edar obat sampai pada pasien/pemakai dalam keadaan baik. Demikian pula peran perguruan tinggi (dalam riset dan menyediakan lulusan), Ikatan Sarjana Farmasi (ISFI) dan Profesional Kesehatan lain penting agar obat tersedia sehingga terjamin pelayanan kesehatan masyarakat.

Konsumsi obat rata-rata Nasional berkisar 10 USD ekuivalen dengan Rp 100.000,-/kapita/tahun merupakan pasar potensial untuk mempertimbangkan memulai membuat Industri Bahan Baku Obat (BBO) sintesis secara bertahap, sehingga terjadi substitusi import BBO dan memberikan kontribusi pada pertumbuhan lapangan kerja.

VII.1. Aktivitas Industri Farmasi Yang Baik.

1. Melakukan penelitian untuk menemukan obat baru sintetik/alam.
2. Mengembangkan obat yang lebih potent dan bioequivalen.
3. Membuat Bahan Baku Obat sendiri baik full proses/proses ahir.
4. Melakukan GMP/CPOB di setiap tahap.
5. Mengembangkan marketing di tingkat nasional dan internasional.

Penelitian di Industri Farmasi Indonesia belum sampai pada tingkat menemukan obat baru sintetis, hal ini dikarenakan terbatasnya alokasi anggaran yang disediakan oleh Industri maupun oleh pemerintah. Sementara penelitian yang ada baru sampai tingkat memperbaiki formula obat yang meningkatkan kecepatan absorpsi, bioekivalen terhadap produk inovator dll. Penelitian untuk penemuan obat tradisional/obat alam sudah mulai ramai dilakukan baik oleh Industri maupun oleh Perguruan tinggi atau oleh Lembaga penelitian. Penelitiannya sendiri kebanyakan baru sampai tahap penelitian preklinis dan baru sekitar 6 produk obat bahan alam yang sudah sampai pada uji klinis (fitofarmaka), hal ini lagi-lagi keterbatasan anggaran, diperkirakan biaya untuk riset satu item fitofarmaka memerlukan anggaran sekitar Rp. 5 milyar.

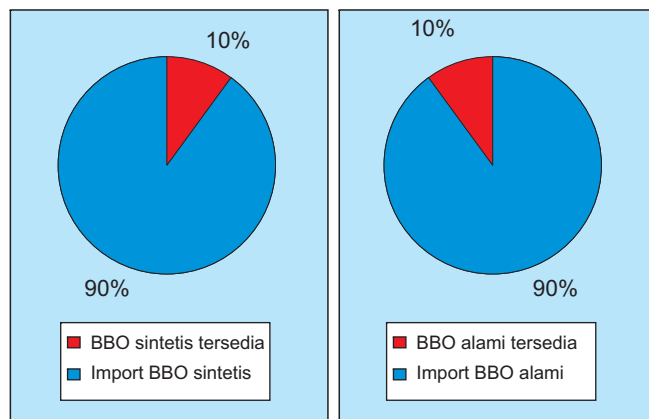
VII.2 Riset Farmakokinetika

Riset Farmakokinetika dilakukan dalam penetapan parameter farmakokinetika dan bioekivalen terhadap sediaan obat jadi (injeksi, tablet dll), juga terutama pada bahan baku obat sintesis dan bahan baku obat alam, khusus untuk bahan baku obat alam/tradisional riset farmakokinetika masih dirasakan mahal karena bahan baku obat alam terdiri dari multi komponen yang memberikan tingkat kesulitan tersendiri dalam melakukan penetapan kadarnya. Industri Obat yang ada di Indonesia umumnya Industri Formulasi dan obatnya produk *me-too*, oleh karena itu diperlukan pula penelitian Bioavailability dan Bioequivalen (BA/BE) agar mutu produk dapat terjamin ekivalen dengan produk inovatornya dan berarti efek terapi obat terjamin.

VI.3 Produksi BBO

Produksi BBO di dalam negeri masih suatu harapan, bahkan di tahun delapan puluhan Depkes/Ditjen POM telah mewajibkan Industri obat PMA membuat BBO di Indonesia, namun kebijakan tersebut tidak berjalan dengan baik. Perlu pemikiran yang berani dan cerdas untuk merealisasikan gagasan pembuatan industri BBO dan dibutuhkan dukungan yang kuat dari pemerintah. Harga obat terus meningkat, tercatat pada tahun 2007 harga BBO dunia meningkat pesat, sebagai contoh harga Amoxisilin Trihidrat naik dari 30 USD/kg → 60 USD/kg naik 100 %, dan kenaikan ini terus berlanjut walau dengan skala yang lebih kecil. Pembuatan industri BBO juga membutuhkan dukungan dari industri Kimia Dasar, dalam hal ini teman-teman lulusan dari Prodi Kimia, Teknologi Kimia, Teknik Industri dan prodi lain dapat berperan serta dalam mendukung kepentingan nasional di bidang penyediaan BBO. Proses pembuatan BBO sintetis terdiri dari beberapa tahap al : Tahap 1 pembentukan inti molekul obat, Tahap 2. membuat rantai/gugus fungsi dan Tahap 3 pemurnian agar memenuhi persyaratan Farmakope dan uji praklinis dan uji klinik. Menurut hemat penulis, pendirian industri BBO walau agak terlambat perlu di realisasi lebih cepat, karena kebijakan ini menyangkut pada kemandirian bangsa dan ketahanan kesehatan nasional kita.

Pembuatan industri BBO tentu harus selektif dan bertahap, agar tujuan ketersediaan BBO memenuhi tujuan substitusi import beberapa obat esensial nasional, terutama Antibiotika, Anti tuberkulosa, Anti malaria dan lainnya.



Gambar 16.
Import BBO sintesis (kiri) dan BBO alami (kanan)

VIII. PENUTUP

Dari uraian diatas dapat diambil kesimpulan bahwa dengan hadirnya teori farmakokinetika, kita dapat memetik manfaat agar proses pengobatan dapat lebih rasional dengan harapan pemakaian obat akan lebih akurat dan lebih efektif. Farmakokinetika sebagai ilmu akan terus berkembang seperti terlihat dalam sejarahnya sejak tahun 1918 di Jerman, dan kebangkitan yang pesat oleh Dost sejak tahun 1953 hingga saat ini dimana farmakokinetika klinik menjadi sangat penting dalam masyarakat.

Demikian pula peranan teori farmakokinetika dalam menjamin kualitas dari produk makanan yang berasal dari hewan, seperti susu, daging dan telur agar tetap berkualitas dan sehat serta aman untuk dikonsumsi oleh masyarakat, sehingga dengan rumusan dari Loo-Riegelman kita dapat mempermudah dalam mempelajari kinetika residu obat dalam tubuh hewan konsumsi sehingga kita dapat menetapkan titik

Toleransi atau Batas Maksimum Residu yang aman untuk kesehatan Konsumen/Masyarakat.

Untuk mengikuti perkembangan Farmakokinetika lebih lanjut, maka penulis bertekad akan konsisten melakukan Penelitian dan Pengembangan Teori Farmakokinetika serta Pengabdian pada Masyarakat dalam bidang yang selama ini penulis geluti. Tentang industri Bahan Baku Obat yang belum berkembang di Indonesia, kita himbau agar ada pengusaha yang tertarik untuk merealisasikan harapan ini dengan dukungan Pemerintah RI, demikian pula dukungan dari berbagai disiplin ilmu yang terkait, sehingga akhirnya kita dapat mengurangi secara bertahap import BBO demi Ketahanan Kesehatan Masyarakat Bangsa. ♦

"Come back thou to thy lord, well pleased and well pleasing unto Him" = ("Kembalilah kepada Tuhanmu dengan hati yang tulus lagi diridoinya"), Al-Qur'an Surat 89 ayat 28).

IX. UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama kali saya sampaikan ucapan terima kasih kepada Pimpinan dan Anggota Majelis Guru Besar ITB atas kehormatan yang diberikan untuk menyampaikan Pidato di depan Majelis dan Undangan sekalian.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, saya ingin menyampaikan penghormatan dan ucapan terima kasih kepada kedua orang tua, Bapak Tubagus Asyarie (alm.) dan Ibu Syuaibah binti Ikrar, yang telah mengasuh dan mendidik penulis dengan segala kasih sayang, juga kepada kakak-kakak, adik-adik yang senantiasa memberikan dukungan sejak masa

pendidikan di ITB. Ucapan terima kasih disampaikan kepada isteri tercinta, Rosy binti Yusuf yang setia dalam mendampingi penulis, anak-anak tersayang, Prima Larashati, Gita Dwi Lestari dan Huda Hutama Putera, yang senantiasa menjadi anak yang menjadi penyejuk hati keluarga.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada para Dosen Senior yaitu Prof. Fauzi Sjuib, Prof. Goeswin Agoes, Prof. Charles Siregar (alm) Prof. Harjanto Dhanutirto, Prof. Sriwoelan S., Prof. Wiranto Arismunandar dan para Guru Besar SF (alm.) yang telah membimbing kehidupan akademik dan nasehat serta teladan bagi penulis selama ini.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada Prof. Elin Yulinah S, Prof. Yeyet Cahyati S, Prof. Andreanus A S, Prof. Asep Gana S, Prof. Widji S. (UNAIR) yang telah berkenan menjadi sponsor dan memberikan rekomendasi atas usulan Guru Besar penulis.

Saya sampaikan pula ucapan terima kasih kepada Pembimbing waktu mengikuti program doktor (S3) di Paris, terutama Prof. Guy Milhaud dari Ecole Nasional Veterinaire d'Alfort dan Prof. Puisseux Dao dari Universite de Paris VII.

Tak lupa saya menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dekan SF, para Wakil Dekan, Ketua dan Anggota Senat SF, para Ketua Prodi, Tim GKMSF, Tim BA/BE SF, para Staf Akademik khususnya rekan-rekan di KK-Farmasetika dan Staf Non Akademik atas segala dukungan serta bantuannya selama ini.

Akhirnya penulis mengucapkan terima kasih kepada Pimpinan

Eksekutif dan Normatif ITB, rekan-rekan anggota Majelis Guru Besar ITB, Pimpinan Pusat ISFI, Rekan-rekan para Undangan lainnya yang hadir pada hari ini dan semua pihak yang tidak disebutkan satu persatu atas kerja sama dan dukungannya selama ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aiache et al., (1985): *Traite de Biopharmacie et Pharmacocinetique*, ed. vigot, le Press Univ.de Montreal.
2. Adam, D., Visser, I., dan Koeppe, P. (1982): Pharmacokinetics of Amoxicillin and Clavulanic Acid, *Antimicrobial Agent Chromatography*, 22 (3), 353-357.
3. Agoes, G. et al., (2002): Penelitian Stabilitas Tablet Amoksisilin-Kalium Klavulanat: Bagian II, *Medika*, 28 (9), 561-566.
4. Anthony C.H. Sunaryo (2006): *Industri Farmasi Belum Efisien*, Jakarta.
5. Ansel, H.C., Popovich, N.G. (1990): *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea & Febiger.
6. Banker, G.S. dan Rhodes, C.T. (1990): *Modern Pharmaceutics*, ed. 2, Marcel Dekker Inc., New York, 209-210.
7. Brittain, H.G. (1993): *Analytical Profiles of Drug Substances & Excipient*, Academic Press, Inc., San Diego, California, 8, 489.
8. Bundgard, H. (1977): Polymerization of Penicillin, Kinetics and Mechanism of Dimerization and Hydrolysis of Amoxicillin, *Acta Pharm.Sues*, 14, 47-67.
9. Chadha, R., Kashid, N., dan Jain, D.V.S. (2004): Microcalometric Evaluation of the In Vitro Compability of Amoxicillin/Clavulanic Acid and Ampicillin/Sulbactam with Ciprofloxacin, *Journal of*

10. Chien, Y.W. (1992): *Novel Drug Delivery Systems*, 2nd ed., Marcel Dekker Inc., New York.
11. Clark, C., Bozdogan, B., Peric, M., Dewasse, B., Jacobs, M.R., dan Appelbaum, P.C. (2002): In Vitro Selection of Resistance in Haemophilus influenzae by Amoxicillin-Clavulanate, Cefpodoxime, Cefprozil, Azithromycin, and Clarithromycin, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(9), 2956-2962.
12. Czock, D. dan Keller, F. (2007): Mechanism-Based Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Antimicrobial Drug Effects, *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, 34, 727-751.
13. Departemen Kesehatan RI (1995): *Farmakope Indonesia IV*, Depekes RI, Jakarta, 492-493.
14. Departemen Pertanian RI (2000): *Indeks OBAT HEWAN Indonesia*, ed. 5, Jakarta.
15. Escudero, E., Carceles, C.M., dan Vicente, S. (1996): Pharmacokinetics of Amoxicillin/Clavulanic Acid Combination of Both Drugs Alone after Intravenous Administration to Goats, *British Veterinary J.*, 152(5), 551-559.
16. Food And Drug Administration (2005): *Drug Safety Information*, New York.
17. Gibaldi M. and Prescott L. (1983): *Handbook of clinical pharmacokinetics*, ADIS Health Sciences Press.
18. Goldberg, A., Gibaldi, M., dan Kanig, J. (1966): Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drug via Solid Solution and Eutectic Mixtures II, Experimental Evaluation of Eutectic Mixtures Urea Acetaminophen System, *Journal of Pharmaceutics*, 201, 1-6.

19. Han, G.Z., Ren, H., Lu, Y., Li, Y., Xiao, S., Ye, H., dan Wang, H. (2006): Pharmacokinetic Study with N-Ile1-Thr2-63-desulfato-r-hirudin in Rabbits by Means of Bioassay, *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, 7(3), 241-244.
20. Harjanto Dhanutirto (2005): *Farmasis Masa Depan*, Konferda ISFI Jabar, Bandung.
21. Idkaidek, N.M., Al-Ghazawi, A., dan Najib, N.M. (2004): Bioequivalence Evaluation of Two Brands of Amoxicillin/Clavulanic Acid 250/125 mg Combination Tablets in Healthy Human Volunteers: Use of Replicate Design Approach, *Biopharm. Drug Dispos.*, 25(9), 367-372.
22. James H.S. (2008): *Veterinary Public Health, Past Succes, New Opportunities*, School of Public Health, Houston.
23. Kerc, J. dan Opara, J. (2007): A New Amoxicillin/Clavulanate Therapeutic System: Preparation, In Vitro and Pharmacokinetic Evaluation, *International Journal of Pharmaceutics*. 335, 106-113.
24. Knudsen, J.D., dkk. (2003): Selection of Resistant *Streptococcus pneumoniae* during Penicillin Treatment In Vitro and in Three Animal Models, *Antimicrobial Agents and Chemoterapy*, 47(8), 2499-2506.
25. Marhaban (2005): *Peran Industri Farmasi dalam Mencegah Kesalahan Pengobatan*, Yogyakarta.
26. Mostafavi, S.A., Dormiani, K., Khazai, Y., Azmian, A., dan Zargarzadeh, M.R. (2007): Pharmacokinetics of Amoxicillin/Clavulanic Acid Combination after Oral Administration of New Suspensions Formulation in Human Volunteers, *International Journal of Pharmacology*, 3(3), 265-269.
27. Murphy J.E. (2000): *Clinical Pharmacokinetics*, ed. 3, ASHSP Inc..

28. Navarro, A.S. (2005): New Formulation of Amoxicillin/ Clavulanic Acid – A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Review, *Clin. Pharmacokinet.*, 44(11), 1097-1115.
29. Nugrahani, I., Asyarie, S., Soewandhi, S.N., dan Ibrahim, S. (2008a): The Antibiotic Potency of Amoxicillin-Clavulanate Co-crystal, *Int. J. Pharm.* 3(6): 475-481.
30. Peters, R.I.B. et al. (2009): Multi Residue Screening of Veterinary Drugs Using HPLC, *Jurnal of Chromatography A*.
31. Reynolds, J.E.F. (Ed.) (2003): *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, The Pharmaceutical Press, London, 33th ed., 187.
32. Ritschel, W.A. (1986): *Handbook of Basic Pharmacokinetics*, ed. 3, Drug Intel Publ..
33. Ronette Gehring (2007): *The Use of Drug in Food-Producing Animal*, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.
34. Rowland M. and Tozer TN. (1980): *Clinical Pharmacokinetics*, Lea and Febeger, Philadelphia.
35. Sevillano, D., Calvo, A., Gimenez, M.-J., Alou, L., Aguilar, L., Valero, E., Carcas, A., Prieto, J. (2004): Bactericidal Activity of Amoxicillin against Non-Susceptible *Streptococcus pneumoniae* in an In Vitro Pharmacodynamic Model Simulating the Concentrations Obtained with the 2000/125 mg Sustained-Release Co-Amoxiclav Formulation, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54, 1148-1151.
36. Shargel L. et al., (2004): *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed..
37. Sukmadjaja A., Immakulata M., Asari N. (2006): *Pharmacokinetic of Tylosin following iv and im administration*, ICMNS, ITB- Bandung.
38. Sukmadjaja A. dkk., (2007): Farmakokinetika Kalsium Askorbat setelah Pemberian Oral pada Sukarelawan Sehat, *Jurnal Kedokteran MEDIKA*, No.6 Juni.
39. Sukmadjaja A., Lucy S., Qodri M. (2006): Pengembangan Aplikasi Program Pengolahan Data Farmakokinetika, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, No.3 Desember, Farmasi UI, Jakarta.
40. Sukmadjaja A., dkk., (2007): In Vitro and In Vivo Evaluation of Gliclazide in Solid Dispersion, *PDA Jurnal of Pharmaceutical Science and Technology*, No.3, USA.
41. Sukmadjaja A. dkk., (2007): Pengembangan Formula sustaine release tablet captopril, *Majalah Farmasi Indonesia*, No.1, FA-UGM.
42. Swarbrick, J. dan Boylan, J.C. (Ed.) (1994): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology: Liquid Oral Preparation*, Marcel Dekker Inc, New York and Basel, 9, 42-45.
43. Vahdat, L. dan Sunderland, V.B. (2007): Kinetics of Amoxicillin and Clavulanate Degradation Alone and in Combination in Aqueous Solution under Frozen Conditions, *Int. J. of Pharm.*, 342, 95-104.
44. Vranic M.L. et al., (2003): *Estimation the Withdrawal period for Veterinary drugs*, *Analitica Chimica*.
45. Vree, T.B., Dammers, E., dan van Duuren, E. (2002): Variable Absorption of Clavulanic Acid After an Oral Dose of 25 mg/Kg of Clavubactin and Synulox in Healthy Cats, *Scientific World Journal*, 2, 1369-1378.
46. Wagner, J.G. (1981): *History of Pharmacokinetics*, Pergamon Press Ltd. Printed in Great Britain.
47. Wagner, J.G. (1993): *Pharmacokinetics for The Pharmaceutical Scientist*, Technomic Publ. Co. Inc, Lancaster-Basel.

48. Wagner, J.G. (1977): *Fundamental of Clinical Pharmacokinetics*, ed. 1, Drug Intelligence Publication Inc..
49. Witkowski, G., Lode, H., Höffken, G., dan Koeppe, P. (1982): Pharmacokinetic Studies of Amoxicillin, Potassium Clavulanate and Their Combination, *European Journal of Clinical Microbiology*, 1(4), 233-237.
50. Yugi Li et al., (2009): Selective recognition of veterinary drugs residues, *Jurnal Biomaterial*.
51. Yus'an (2006): *Investor Asing Banyak Yang Berminat Menanam Modal pada Industri Farmasi*, BKPM.

CURRICULUM VITAE



Nama : **Prof.Dr. SUKMADJAJA ASYARIE, DEA**
 Tempat, tgl lahir : Lampung, 3 April 1952
 Kelompok Keilmuan : Farmasetika/Farmakokinetika
 NIP : 130 702 337
 Alamat Kantor : Sekolah Farmasi ITB,
 Jl. Ganesha 10 Bandung 40132
 Telp. 022 – 2504852
 e-mail : sukma@fa.itb.ac.id
 Alamat Rumah : Komplek PPR-ITB No. E-8
 Bandung 40132
 Telp. 022 - 2505216

A. PENDIDIKAN:

No	Jenjang Pendidikan	Perguruan Tinggi	Bidang	Ijazah
1.	Sarjana	ITB	Farmasi	1978
2.	Profesi	ITB	Farmasi	1979
3.	Magister (Diplome etude approfondie, DEA)	Universite Paris -7 dan Ecole National Veterinaire Alfort	Farmako kinetika	1984
4.	Doktor (Doctor de 3 eme Cycle)	Universite de Paris-7	Farmako kinetika	1986

B. PENUGASAN:

1. Ketua jurusan Farmasi FMIPA-ITB (2001-2004)
2. Ketua Unit Bidang Ilmu Teknologi Farmasi, Departemen Farmasi ITB (2004-2005)
3. Ketua KK Farmasetika, Sekolah Farmasi ITB (2005)
4. Anggota Tim Penyusun Kurikulum 2003 Prodi Sain dan Teknologi Farmasi.

5. Sekretaris Tim Pembentukan Fakultas Farmasi ITB (2003)
6. Ketua Tim Pembentukan Fakultas Farmasi dan Teknologi Kesehatan ITB (2004)
7. Ketua Majelis Departemen Farmasi ITB (2001-2004)
8. Anggota Senat Fakultas MIPA ITB (2001-2004)
9. Anggota Komisi Ilmiah Departemen Farmasi FMIPA ITB (2002-2004)
10. Sekretaris Komisi Ilmiah Sekolah Farmasi ITB (2005-sekarang)
11. Anggota Komisi Pendidikan Pasca Sarjana Sekolah Farmasi ITB (2005-sekarang)
12. Anggota Narasumber Senat Sekolah Farmasi ITB (2005 – sekarang)
13. Ketua Gugus Kendali Mutu Sekolah Farmasi ITB (2005 – sekarang)
14. Penasehat Koperasi Keluarga Pegawai ITB (2001 – sekarang)

C. PENGAJARAN:

Mengasuh Mata Kuliah

1. FA-4151 Farmakokinetika (Program S1)
2. FA-4005 Manajemen Farmasi dan Kewirausahaan (Program S1)
3. FA-4152 Farmasi Veteriner (Program S1)
4. FA-3222 Teknologi Sediaan Steril (Program S1)
5. FA-5001 Manajemen Farmasi Profesi (Pendidikan Apoteker)
6. FA-7052 Teori Farmakokinetika (Pendidikan Pascasarjana).

D. PENELITIAN DAN PUBLIKASI:

1. Sukmadjaja A., Faizatun, Heni R. (2007): In Vitro and In Vivo Evaluation of Solid Dispersion system of Gliclazide : PEG 6000, *PDA journal of Pharmaceutical Science and technology*, USA, 61(3).
2. Sukmadjaja A., Hendrik SH. (2005): Pengembangan Formulasi Tablet Lepas Lambat diltiazem HCL dengan matrix HPMC", *Jurnal Artocarpus*, Farmasi UBAYA, Surabaya, 5(2).
3. Sukmadjaja A., Sundani N., Yedi (2005): Pembuatan Mikroenkapsulasi

- Glibenklamid dengan menggunakan polimer kitosan dan natrium alginate, *Acta pharmaceutica Indonesia*, Farmasi ITB, Bandung, 30(3).
4. Sukmadjaja A., Maria Immakulata I., Endah Triwahyuni (2007): Formulasi Gel ,Ektraks the hijau dan Seledri serta uji pertumbuhan rambut, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, Farmasi ITB, Bandung, 32(1).
5. Sukmadjaja A., Pricillia S., Heni R. (2007): Pengembangan Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat dengan Matrix Pautan Silang Alginat, *Majalah Farmasi Indonesia*, Farmasi UGM, Yogyakarta, 18(1).
6. Sukmadjaja A., Sasanti T., Deni R. (2006): Pengaruh Pembentukan Dispersi Padat Meloksikam-PVP K-25 terhadap Penetrasi Perkutanean Sediaan Gel, *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, Universitas Panca Sila, Jakarta, 4(1).
7. Sukmadjaja A., Lucy S., Muhammad Q. (2006): Pengembangan Aplikasi Komputer Pengolahan Data Konsentrasi Obat dalam Plasma untuk Studi Pemodelan, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Farmasi UI, Jakarta, 3(3).
8. Sukmadjaja A., Sundani N., Revi (2007): Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Ketoprofen dalam Beta-siklodektrin terhadap Laju Dissolusi. *Majalah Kedokteran Indonesia*, IDI, Jakarta, 57(1), 4-9.
9. Ilma N., Sukmadjaja A., Sundani N. (2006): Metoda Kontak Dingin untuk Mendeteksi Interaksi Fisika Sistem 2 komponen, *Jurnal Artocarpus*, Farmasi UBAYA, Surabaya, 6(1).
10. Sukmadjaja Asyarie, Daryono Hadi, I Nyoman WS. Sukmayadi, (2007): Farmakokinetika Kalsium Askorbat pada Sukarelawan Sehat Setelah Pemberian Oral, *Jurnal Kedokteran MEDIKA*, Jakarta, 33(6).
11. Sukmadjaja A., Maria Immakulata I., As'ari N. (2006): Pharmacokinetic of Tylosin Following Intravenous and Intramuscular Administration in Chickens, *seminar ICMNS ITB*, Bandung.

E. TANDA PENGHARGAAN:

1. Satyalencana Kerja Satya 10 Tahun dari Departemen P & K., 1989.

2. Satyalencana Kerja Satya 20 Tahun dari Departemen P & K., 2003.
3. Lencana Pengabdian 25 Tahun ITB, dari ITB-Bandung, 2004.
4. Science Awards dari Ristek-Kalbe Farma, Jakarta, 2008.