



Majelis Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Pidato Ilmiah Guru Besar
Institut Teknologi Bandung

Profesor Slamet Ibrahim Surantaatmadja

**PERAN ANALISIS FARMASI
DALAM PENJAMINAN DAN
PENGAWASAN KUALITAS OBAT**

25 April 2009
Balai Pertemuan Ilmiah ITB

Judul: Pidato Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung
**PERAN ANALISIS FARMASI DALAM PENJAMINAN
DAN PENGAWASAN KUALITAS OBAT**

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

Slamet Ibrahim Surantaatmadja

**PERAN ANALISIS FARMASI DALAM PENJAMINAN DAN
PENGAWASAN KUALITAS OBAT**

Disunting oleh Slamet Ibrahim Surantaatmadja

Bandung: Majelis Guru Besar ITB, 2009

vi+60 h., 17,5 x 25 cm

ISBN 978-979-19147-7-2

1. Pendidikan Tinggi 1. Slamet Ibrahim Surantaatmadja

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

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

KATA PENGANTAR

Pertama-tama penulis memanjatkan puji dan syukur ke Hadirat Illahi Robbi, Tuhan Maha Cendekia atas limpahan rahmat dan karuniaNya kepada penulis selama ini. Dan atas izinNya penulis dapat menyelesaikan naskah pidato ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung dengan judul: **Peran Analisis Farmasi dalam Penjaminan dan Pengawasan Kualitas Obat**. Selanjutnya ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Majelis Guru Besar Institut Teknologi Bandung atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyampaikan pidato ilmiah pada hari ini Sabtu tanggal 25 April 2009.

Topik bahasan dalam pidato ini dipilih karena sesuai dengan bidang ilmu yang penulis tekuni selama ini dan tugas selaku Guru Besar di ITB dalam bidang Analisis Farmasi. Analisis Farmasi merupakan salah satu bidang ilmu Farmasi yang berkaitan dengan analisis obat mencakup pengujian identitas, kemurnian, dan kadar obat, yang sesuai dengan kualitas, keamanan dan kemanfaatannya.

Pidato ilmiah ini terdiri dari enam bagian. Pada pendahuluan akan dibahas berbagai hal yang berkaitan dengan obat dan pengobatan. Pada bagian kedua akan diuraikan tentang pengertian dan penjaminan kualitas obat. Pada bagian ketiga akan dibahas sejarah dan tujuan farmakope serta pengertian spesifikasi produk obat. Pada bagian keempat akan dijelaskan peran analisis farmasi dalam penjaminan mutu, terutama yang berkaitan dengan pengembangan metode dan validasi metode analisis. Pada bagian kelima akan dibahas berbagai permasalahan dan tantangan yang berkaitan dengan penjaminan kualitas. Pada bagian keenam penulis menyampaikan pokok-pokok pemikiran untuk masa depan tentang kegiatan pengajaran, penelitian, dan pengabdian kepada masyarakat dalam rangka pengembangan dan penerapan ilmu Analisis Farmasi.

Tulisan singkat ini diharapkan dapat memberikan manfaat terutama bagi dunia farmasi Indonesia. Semoga Analisis Farmasi dapat berperan dalam

penjaminan kualitas obat dan perlindungan masyarakat dari penggunaan obat yang tidak berkualitas, tidak aman dan tidak berkhasiat.

"Primum, non nocere".

Bandung, 25 April 2009

Slamet Ibrahim Surantaatmadja

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
1. PENDAHULUAN	1
2. PENJAMINAN DAN PENGAWASAN KUALITAS OBAT	4
2.1. Pengertian Kualitas Obat	5
2.2. Penjaminan dan Pengawasan Kualitas	7
3. FARMAKOPE DAN SPESIFIKASI PRODUK OBAT	12
3.1. Farmakope	12
3.2. Spesifikasi Obat	16
4. PERAN ANALISIS FARMASI DALAM PENJAMINAN DAN PENGAWASAN KUALITAS OBAT	24
4.1. Pengertian dan Peran Umum Analisis Farmasi	25
4.2. Pengembangan Metode Analisis	27
4.3. Validasi Metode Analisis	31
5. TANTANGAN YANG BERKAITAN DENGAN KUALITAS OBAT	42
5.1. Perkembangan obat tipe biologi (<i>Biopharmaceutical drug</i>)	42
5.2. Spesifikasi Obat Multi Sumber	43
5.3. Harmonisasi ASEAN	43
5.4. Kualitas Obat Tradisional	44
5.5. Keterbatasan Farmakope Indonesia edisi IV, 1995	44
5.6. Ketersediaan Bahan Pembanding	45
5.7. Peredaran Obat Palsu	45
6. PEMIKIRAN DAN RENCANA KE DEPAN	46
UCAPAN TERIMA KASIH	47
DAFTAR PUSTAKA	48
CURICULUM VITAE	53

I PENDAHULUAN

"The Prophet Mohammed said that Allah created no disease without also creating its remedy" AlHadits

Pharmacy, yang kemudian dijadikan dasar kata farmasi, disepakati berasal dari kata "*pharmakon*" bahasa Yunani yang berarti obat, penawar atau juga racun. *Pharmacy* dapat juga dikaitkan dengan kata "*ph-ar-maki*" bahasa Mesir kuno yang berarti pemberi berkah dan keselamatan (Cowen, D.L. and Helfanda, W.H., 1990). Arti kedua kata tersebut sangat erat hubungannya dengan fungsi farmasi yang selalu berkaitan dengan obat dan keselamatan karena bebas dari suatu penyakit. Dari sejarah perkembangan keilmuan, farmasi mempunyai akar yang sama dengan kedokteran. Kemudian mulai berpisah pada zaman Kalifah Al-Mansur dari Bagdad pada 762 M, dan terpisah secara nyata melalui *The Constituciones* atau *Magna Charta of Pharmacy* yang dideklarasikan oleh *The Holy Roman Emperor Frederick II* pada tahun 1231. Mulai saat itu farmasi merupakan profesi kesehatan independen yang mengkhususkan diri pada penyediaan dan pelayanan obat yang diawasi pemerintah (Sonnedecker, G. 1976).

Pada dasarnya obat digunakan untuk satu tujuan atau lebih berikut:

- Melengkapi unsur yang kurang dalam tubuh, misalnya vitamin, mineral, hormon, protein, karbohidrat, dll.
- Melawan dan membunuh penyebab infeksi, misalnya antibiotika, antibakteri, anti parasit, antiseptik, dll.
- Mencegah terjadinya suatu penyakit atau infeksi, misalnya vaksin dan serum.
- Memblokade sementara fungsi normal dari organ tubuh, misalnya anestetika, dan kontrasepsi.
- Mengoreksi terhadap suatu fungsi organ tubuh yang terganggu: disfungsi, hipofungsi, malfungsi dan hiperfungsi.

- Mendetoksifikasi racun dalam tubuh, seperti antidotum.
- Membantu dalam diagnosa suatu penyakit atau fungsi tidak normal dari organ tubuh.

Obat mempunyai berbagai macam definisi, bergantung pada rujukan dan perhatian pihak yang berkepentingan (Kartasmita, R.E. dan Gusdinar, T., 2004). Dari segi **keilmuan**, obat merupakan senyawa kimia yang berinteraksi dengan suatu bagian dari tubuh yang mempengaruhi proses fisiologis dan biokimianya yang ada. Suatu obat hanya dapat menurunkan atau meningkatkan fungsi organ, jaringan, atau sel, tetapi tidak dapat menimbulkan fungsi baru (Pandit, N.K., 2007)). Berdasarkan definisi tersebut, vaksin dan terapi gen tidak termasuk obat melainkan suatu manajemen penyakit. Senyawa obat adalah bahan aktif yang dapat berfungsi untuk pencegahan, peredaan, penyembuhan atau pengenalan suatu penyakit. Sedangkan obat didefinisikan sebagai bentuk sediaan tertentu dari senyawa obat yang digunakan untuk manusia dan hewan (Mutschler, E. 1996).

Dari **segi regulasi**, terdapat beberapa istilah yang digunakan, misalnya obat jadi, bahan obat dan sediaan farmasi. Sediaan farmasi meliputi obat, bahan obat, obat tradisional dan kosmetik. (UU RI., No 23, 1992). Obat jadi adalah sediaan atau paduan bahan-bahan yang siap digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologis atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosa, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi (Permenkes No 9, tahun 1993).

Obat didefinisikan sebagai setiap bahan atau campuran yang dibuat dan ditawarkan untuk dijual atau disajikan untuk digunakan : (a) dalam pengobatan, peredaan, pencegahan atau diagnosa suatu penyakit, kelainan fisik atau gejala-gejalanya pada manusia atau hewan, atau (b) dalam pemulihan, perbaikan atau perubahan fungsi organik pada manusia atau hewan WHO, 2007). Pengertian obat yang diuraikan dalam pandangan keilmuan dan regulasi kefarmasian mengarah kepada suatu bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam

pengobatan, peredaan, pencegahan atau diagnosa suatu penyakit, kelainan fisik atau gejalanya pada manusia atau hewan.

Obat sebagai senyawa kimia murni pada umumnya berada dalam bentuk padat (amorf atau kristal), atau dalam bentuk cairan kental. Pada waktu yang lalu senyawa obat murni sering diberikan langsung pada pasien dengan jumlah takaran tertentu. Pada saat sekarang obat tidak lagi diberikan dalam keadaan murninya, melainkan dalam bentuk campuran dengan bahan iner yang disebut eksipien baik dalam bentuk racikan atau produk obat yang diproses ke dalam bentuk yang khusus dengan bantuan formulasi dan teknologi. Eksipien ditambahkan untuk memfasilitasi pelepasan obat, meningkatkan stabilitas, menghasilkan sediaan yang elegan dan memudahkan pada produksi dalam skala besar di industri farmasi. Bentuk sediaan farmasi yang umum adalah tablet, kapsul, suspensi, emulsi, sirup, larutan, salep, supositoria, dan lain-lain. Sediaan farmasi tersebut dapat diberikan pada pasien melalui cara oral, injeksi, dioleskan, rektal, dll (Abdel-Monem, M.M.. and Henkel, J.G., 1978, Pandit, N.K., 2007).

Obat yang ideal dari segi keilmuan adalah obat yang memenuhi kriteria berikut (Pandit, N.K., 2007):

- Mempunyai efek kerja farmakologi yang diinginkan.
- Mempunyai sedikit atau tidak ada sama sekali efek samping yang merugikan.
- Mencapai lokasi pengobatan dengan kadar yang tepat dan pada waktu yang tepat.
- Berada pada lokasi pengobatan untuk periode waktu yang diperlukan.
- Secara cepat dan sempurna dapat dieliminasi dari tubuh ketika tidak dibutuhkan lagi.

Obat ideal ini tidak akan dapat tercapai jika diberikan dalam bentuk senyawa murninya. Bentuk sediaan yang tepat akan mempermudah dalam pengendalian dan ketepatan takaran, meningkatkan stabilitas dan waktu guna

obat. Di samping itu bentuk sediaan mempermudah pemberian obat sesuai dengan keinginan dan kondisi pasien.

Obat yang diserahkan atau dijual kepada pasien harus memenuhi kriteria regulasi berikut (Permenkes, No 1010, th 2008, Kep. Ka. BPOM, No. HK00.05.1950/th2003)):

- Mempunyai kualitas, keamanan, dan khasiat yang dapat diterima,
- Diproduksi sesuai dengan cara pembuatan obat yang baik,
- Didistribusikan dengan cara distribusi yang baik,
- Memiliki penandaan atau informasi yang rasional, dan
- Dipromosikan secara objektif, tepat dan akurat

Kita mengetahui bahwa obat itu bukan komoditas biasa, tetapi komoditas yang unik. Kondisi konsumen pada saat membeli obat sangat berbeda dengan saat membeli komoditas lain, seperti mobil, atau radio. Dalam pembelian mobil misalnya, konsumen dapat memperkirakan kualitasnya dari brosur, melihat langsung barangnya, bahkan dapat mencobanya sendiri sebelum membeli. Sedangkan dalam pembelian obat, konsumen hanya mempunyai informasi sedikit tentang obat yang dibeli dan juga tidak bisa mencobanya sebelum membeli. Tampak disini adanya informasi asimetris antara penjual dan pembeli obat. Oleh karena itulah apoteker harus menjamin kualitas obat yang dibeli pasien melalui pemenuhan persyaratan obat mulai dari pembuatan, pengedaran, penyimpanan, pelayanan pasien dan penyampaian informasi (WHO, 2007, Abdul-Monem, M..M. and Henkel, J..M., 1978).

II. PENJAMINAN DAN PENGAWASAN KUALITAS OBAT

"The customer needs the assurance and confidence that supplier has the ability to provide the product or service

consistently to the defined quality".-
Quality System, BS 5750

II.1. Pengertian Kualitas obat

Kualitas merupakan topik kajian yang aktual di dunia akademisi, pemerintahan maupun bisnis. Pengertian kualitas sangat beragam. Pada umumnya kualitas didefinisikan sesuai dengan keinginan konsumen. Sedangkan produsen melihat kualitas sebagai kesesuaian dengan spesifikasi produk yang telah ditetapkannya dan sesuai dengan keinginan konsumen. Oleh karenanya produsen harus mengenal dan mengetahui kebutuhan dan keinginan konsumennya. Beberapa pengertian umum kualitas dan kualitas obat disampaikan oleh para pakar kualitas atau badan resmi, diantaranya sebagai berikut (Hutchins, G.B., 1991, Ariani, D.W., 1999, Yu L.X., 2007, WHO, 2007):

- JURAN mengartikan kualitas sebagai kesesuaian dengan manfaat dan tujuan produk
- PHILIP CROSBY mengartikan kualitas dengan istilah kesesuaian dengan spesifikasi atau persyaratan, sehingga dihasilkan produk tanpa cacat
- WOODCOCK mendefinisikan produk obat yang berkualitas tinggi sebagai produk yang bebas dari kontaminasi dan selalu memberikan manfaat terapeutic yang tepatulang sesuai dengan yang dijanjikan pada label kepada konsumen.
- **International Conference on Harmonization (ICH)** mendefinisikan kualitas obat sebagai kesesuaian senyawa obat atau produk obat dengan kegunaan yang telah ditetapkan, meliputi karakteristik kualitas yaitu identitas, kemurnian, dan kadar.
- **Komite para Ahli dari WHO** mendefinisikan kualitas obat sebagai ketepatan obat terhadap tujuan penggunaannya yang ditentukan oleh:
(a). perbandingan khasiat dan keamanan obat terhadap pengobatan yang sesuai dengan pernyataan dalam label atau sebagaimana yang dipromosikan atau dipublikasikan, dan (b). kesesuaian obat terhadap

spesifikasi dalam hal identitas, kekuatan, kemurnian dan karakteristik lainnya.

Dari pengertian dan definisi tersebut di atas, tampak dengan jelas keterkaitan kualitas obat dengan kesesuaian, spesifikasi dan ketiga faktor kriteria obat ideal. Karakteristik kualitas yang biasa juga disebut spesifikasi produk meliputi standar identitas, kekuatan, kemurnian dan karakteristik lainnya. Keamanan dan kemanfaatan obat sudah harus dipenuhi melalui serangkaian pengujian praklinik menggunakan hewan percobaan sesuai dengan cara berlaboratorium yang baik dan pengujian klinik menggunakan orang sehat dan orang sakit sesuai dengan cara praktik klinik yang baik. Sedangkan faktor kualitas obat harus secara konsisten teruji dan terjamin melalui Cara Pembuatan Obat yang Baik, Cara Simpan Obat yang Baik dan Cara Distribusi Obat yang Baik. Regulasi yang berkaitan dengan kualitas obat di dunia pada umumnya berkiblat pada pengalaman Amerika Serikat dalam mengatur kualitas obat yang beredar di negaranya. Sampai dengan 1938 obat - obat yang beredar di Amerika Serikat disertifikasi oleh *Bureau of Drugs* dari *Food and Drugs Administration* (FDA) hanya atas dasar kesesuaiannya terhadap spesifikasi Farmakope atau Formularium Nasional meliputi identitas, kemurnian, dan kekuatan obat yang dimaksud. Namun setelah terjadi tragedi 1938 yang terkenal, di mana 107 anak-anak meninggal akibat mengkonsumsi elixir sulfanilamid yang mengandung dietilen glikol, persyaratan obat yang akan beredar berubah. FDA mewajibkan para industri obat untuk melakukan uji keamanan dan toksisitas sebelum obat tersebut diedarkan secara komersial. Kemudian terjadi lagi tragedi yang lebih hebat pada tahun 1960 yaitu tragedi talidomid, yang memakan korban lebih dari 10.000 bayi yang cacat di 46 negara di dunia, akibat dari ibu-ibu mereka mengkonsumsi talidomid untuk mengatasi gejala mual dan muntah pada saat kehamilan. Dipicu oleh tragedi talidomid tersebut regulasi obat-obatan diamandemen lagi. Industri farmasi harus membuktikan bukan hanya keamanan dengan uji praklinik, tetapi juga keamanan dan kemanfaatan obat sesuai dengan kegunaan yang telah ditetapkan melalui serangkaian uji klinik.

Itulah latar belakang mengapa keamanan dan kemanfaatan obat harus diuji dahulu baik secara praklinik maupun klinik sebelum obat tersebut diizinkan diproduksi di industri farmasi (Pandit, N.K., 2007)

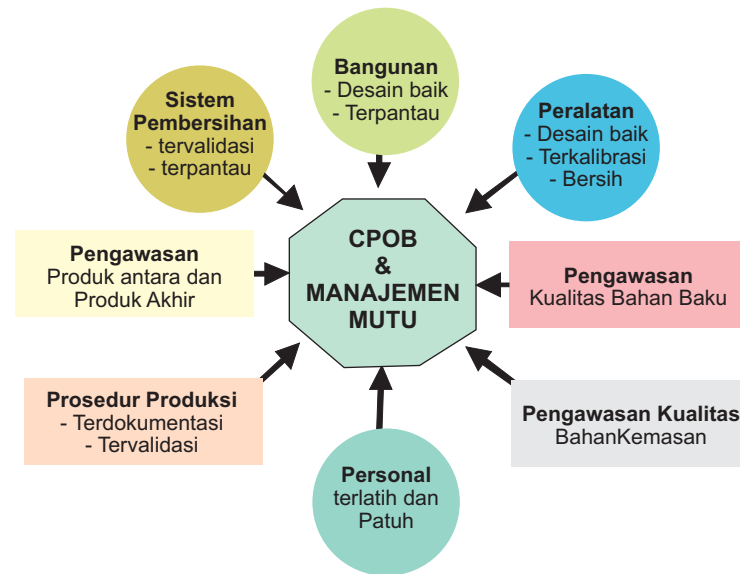
Dengan demikian setelah keamanan dan kemanfaatannya teruji secara klinik maka industri farmasi tinggal menjamin kualitas obat melalui produksi sesuai dengan CPOB. Regulasi dan panduan CPOB dikeluarkan pertama kali oleh FDA pada tahun 1963, kemudian direvisi pada tahun 1978 dan menjadi regulasi yang resmi pada tahun 1979. Indonesia pertama kali menerbitkan Pedoman CPOB pada tahun 1988 yang disusul dengan petunjuk operasional penerapan CPOB pada 1989. Revisi yang sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi dilakukan pada tahun 2001. Kemudian Revisi Pedoman CPOB yang kedua kali dilakukan pada tahun 2006 (Badan POM, 2006).

II.2. Penjaminan dan Pengawasan Kualitas

Penjaminan kualitas (*Quality Assurance*) adalah suatu konsep yang mencakup totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan memastikan bahwa obat dihasilkan dengan kualitas yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) adalah bagian dari penjaminan kualitas yang memastikan bahwa obat diproduksi dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar kualitas yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan persyaratan izin edar dan spesifikasi produk farmasi. Kualitas obat tergantung pada kualitas bahan awal dan bahan pengemas, proses produksi dan pengawasan kualitas, bangunan, peralatan, dan personal yang terlibat. Secara sederhana penjaminan kualitas dilaksanakan sesuai dengan tiga prinsip berikut (Badan POM, 2006. WHO 2007).

- Kualitas, keamanan dan kemanfaatan obat harus didesain dan dibentuk kedalam produk.
- Kualitas tidak dapat diinspeksi atau diuji langsung pada produk akhir.

- Setiap tahapan proses manufaktur harus dikendalikan sedemikian rupa sehingga sangat dimungkinkan untuk menghasilkan produk akhir yang sesuai dengan spesifikasi kualitas dan desain.



Gambar 1: Komponen penting CPOB

Untuk menilai dan menjamin kualitas obat yang sesuai, diperlukan **dasar hukum** yang berisi aturan dan regulasi yang berkaitan dengan kesehatan dan obat secara umum (WHO, 2007). Seluruh aspek pengembangan, produksi, pengawasan, dan teknis penilaian serta penjaminan kualitas membutuhkan kekuatan hukum. Hukum tersebut harus memberikan wewenang yang sesuai kepada badan tertentu untuk mengembangkan regulasi yang berhubungan dengan penjaminan kualitas selama pengembangan, produksi, bahan baku obat, import, dan distribusi obat.

Dasar hukum dan regulasi tadi memberikan wewenang kepada suatu Badan yang ditunjuk, untuk menetapkan **persyaratan kualitas** dan **pengawasan** pada seluruh proses pembuatan dan distribusi obat. Badan Regulasi Obat

Nasional ini mempunyai fungsi berikut (WHO, 2003):

- Memberikan izin produksi, impor, ekspor, distribusi, promosi dan periklanan obat-obatan.
- Menilai keamanan, kemanfaatan dan kualitas obat serta menerbitkan izin edar
- Melakukan inspeksi dan survailen pada industri, importir, pedagang besar farmasi, dan penjual obat-obatan
- Melakukan pengawasan dan pemantauan kualitas obat di pasaran
- Melakukan pengawasan pada promosi dan periklanan obat-obatan
- Melakukan pemantauan efek samping obat
- Memberikan informasi bebas tentang obat-obatan kepada tenaga profesional dan masyarakat.

Tujuan pengawasan pada tahap produksi adalah memastikan bahwa semua industri obat, baik lokal maupun asing, memenuhi persyaratan CPOB. Industri farmasi harus memproduksi obat dengan suatu jaminan bahwa produknya sesuai dengan tujuan penggunaan yang telah ditetapkan, dengan persyaratan izin edar dari badan yang berwenang, dan tidak menempatkan pasien dalam resiko akibat menggunakan produk yang tidak mencukupi persyaratan spesifikasi. Sedangkan pada tahap distribusi, tujuannya adalah untuk memastikan bahwa kualitas seluruh produk obat telah dinilai secara tepat dan pengawasan telah dilakukan selama transportasi, penyebaran, penyimpanan dan perputaran obat sebelum sampai ke pasien. Pengawasan juga mencakup perizinan peredaran obat prosedur penarikan kembali produk obat yang tidak memenuhi persyaratan dan termasuk harmonisasi antar negara ASEAN untuk registasi obat dan inspeksi.

Sasaran akhir dari penjaminan kualitas obat adalah sebagai berikut (Abdel-Monem, M..M., and Henkel, J.G., 1978, Badan POM, 2006)

- Menjamin bahwa produk akhir mengandung sejumlah tertentu senyawa aktif yang sesuai dengan pernyataan dalam label berikut rentangnya.

- Menjamin bahwa keragaman sediaan antar unit telah diminimalkan.
- Menjamin bahwa setiap bahan (bahan aktif dan eksipien) yang digunakan dalam formula produk akhir telah memenuhi persyaratan identitas, kemurnian, dan kadarnya.
- Menjamin bahwa setiap produk akhir mempunyai tingkat kemurnian tinggi yang tidak mengandung kontaminan yang masuk selama proses manufaktur.
- Menjamin bahwa setiap bahan dalam produk akhir stabil selama penyimpanan dengan kondisi yang sesuai.
- Menjamin bahwa produk akhir tetap efektif untuk pengobatan pasien.

Pencapaian sasaran utama penjaminan kualitas tersebut bukanlah pekerjaan yang sederhana, melainkan suatu pekerjaan kompleks yang hanya bisa diselesaikan dengan penuh kepatuhan industri farmasi terhadap CPOB. Pengawasan kualitas merupakan bagian yang penting dari CPOB untuk mengendalikan produk secara konsisten mempunyai kualitas yang sesuai dengan tujuan penggunaannya. Pengawasan kualitas berkaitan dengan pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian (bahan awal, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi), dokumentasi dan prosedur pelulusan yang menjamin bahwa pengujian relevan telah dilakukan. Pengawasan kualitas mempunyai wewenang khusus untuk memberikan keputusan akhir yang menolak atau meluluskan kualitas bahan baku atau produk obat atau bahan lain yang dapat mempengaruhi kualitas obat. Di samping itu pengawasan mutu mempunyai tugas lain yaitu: menetapkan dan memvalidasi semua prosedur yang digunakan dalam pengawasan kualitas, menyimpan, mengevaluasi dan mengawasi bahan baku pembanding, memastikan kebenaran label pada wadah, melakukan pemantauan stabilitas obat maupun obat jadi, turut berperan dalam investigasi keluhan dan memantau lingkungan. Pengawasan mutu harus bebas dari pengaruh bagian produksi, dan mempunyai akses ke bagian produksi untuk mengambil sampel dan investigasi bila diperlukan.

Obat harus disimpan sesuai dengan cara penyimpanan yang

direkomendasikan pengujian stabilitas sediaan, agar mampu mempertahankan kualitasnya sesuai dengan waktu edarnya (*shelf life*). Demikian juga obat harus diedarkan dengan cara distribusi yang baik sesuai regulasi yang berlaku. Pada akhirnya obat akan diterima oleh pasien melalui apoteker di apotek atau di rumah sakit sesuai dengan permintaan dalam suatu resep yang ditulis dokter. Untuk menjamin kualitas obat seorang apoteker di apotek komunitas ataupun klinik harus melakukan kegiatan sebagai berikut (Abdul Monem, M.M., and Henkel, J.G., 1978):

- Melakukan pemeriksaan fisik semua produk obat, karena perubahan warna dari warna aslinya merupakan indikasi adanya dekomposisi atau degradasi sediaan. Terjadi pemisahan menjadi dua lapisan, atau terjadi kekeruhan, atau endapan menandakan adanya perubahan stabilitas sediaan cair.
- Meneliti formula dan rumus kimia bahan aktif untuk memperkirakan ketidakstabilannya. Beberapa obat sangat sensitif terhadap oksidasi oleh udara, hidrolisis oleh adanya kelembaban, dan penguraian oleh adanya panas atau cahaya. Untuk menghindari penguraian dan degradasi produk obat, cara penyimpanan yang baik perlu dilakukan secara konsisten.
- Mengenal reputasi industri dan distributor produk obat dengan cara melakukan riset pemasok. Pengenalan ini sangat penting terutama jika ada produk obat yang ditarik atau pernah ditarik dari peredaran oleh Badan yang berwenang.
- Jika dimungkinkan memperoleh kopi sertifikat analisis produk obat dari distributor atau industri. Dari sertifikat itu, dapat diketahui hasil analisis dan kesesuaiannya dengan spesifikasi yang telah ditetapkan, termasuk data ketersediaan dan kesetaraan hayatinya.

Kegiatan ini merupakan kegiatan yang terintegrasi dengan *pharmaceutical care*, dan sekaligus juga untuk melengkapi pelayanan kefarmasian yang sesuai dengan Cara pelayanan farmasi yang baik (*Good Pharmacy Practice*).

III. FARMAKOPE DAN SPESIFIKASI OBAT

"The purpose of the pharmacopoeia is to provide publicly recognized standards for use by health care professional and others concerned with the quality and safety of medicines". - John H. McB Miller

III.1. Farmakope

Farmakope berasal dari kata "*pharmakon*" yang berarti obat dan "*copoieon*" yang berarti membuat atau menyiapkan. Kata ini digunakan pertama kali oleh ahli sejarah Yunani yaitu **Diogenes Laertius** pada abad ke 3, dan dipopulerkan oleh **Jacques Sylvius** seorang dokter dari Fakultas Kedokteran Paris pada abad ke 16 (Sonnedecker, G, 1976). Seorang ahli Sejarah Farmasi dari USA **G. Urdang** mendefinisikan farmakope sebagai suatu standar farmasi yang dimaksudkan untuk menjamin keseragaman dalam jenis, kualitas, komposisi, dan kekuatan obat yang telah diakui atau paling tidak telah diizinkan oleh pemegang kewenangan dan diwajibkan khususnya bagi ahli farmasi (Urdang, G., 1951).

Buku sejenis farmakope telah dikenal pada abad pertengahan, di mana **School of Bagdad** pada 850 membuat farmakope pertama yang dinamakan **the Grabadin**, sebuah dokumen komprehensif yang berisi tata cara pembuatan obat dari berbagai peradaban Yunani, Latin, Hindu, Arab, dan Cina. Pada saat itu penyiapan dan pembuatan obat merupakan ilmu tersendiri yang independen dari ilmu kedokteran. Farmakope pertama yang dinyatakan sebagai farmakope resmi yang berlaku di sebuah negeri adalah **Ricettario Florentino** yang diterbitkan di kota Florence pada 1498. Sejak saat itu bermunculanlah farmakope di beberapa kota di Eropa. Pada abad ke 18 dan 19 diterbitkan beberapa farmakope resmi yang berlaku di suatu negara menggantikan farmakope kota maupun regional. Bahkan pada tahun 1962, beberapa Negara anggota *Council of*

Europe dan *European Economic Community* membentuk *European Pharmacopoeia* yang berlaku di seluruh Negara Komunitas Eropa (Sonnedecker, G, 1976).



(2^{eme} Conf. Intern. Sur les Pharmacopees at le Controle de la Qualite des Medicaments, Roma, 1985)

Gambar 2: Jilid buku Farmakope pertama Nuovo Ricettario yang diubah menjadi Recettario Florentino

Di Amerika Serikat, diawali dengan beberapa farmakope lokal, pada tahun 1820 terbit buku standar nasional pertama *United States Pharmacopoeia* (USP), USP berubah dari tahun ke tahun, dari kompendium resep menjadi standar produk

obat. Dari 1820 – 1942 USP diterbitkan setiap 10 tahun sekali, dari tahun 1942 – 2000 diterbitkan setiap 5 tahun sekali, dan mulai tahun 2002 diterbitkan setiap tahun. Pada tahun 1888, *the American Pharmaceutical Association* menerbitkan formularium nasional pertama dengan nama *The National Formulary of Unofficial Preparation* (NF). Mulai tahun 1975 USP bergabung dengan NF dengan nama USP-NF dalam volum tunggal. USP 30- NF 25 diterbitkan dalam 3 volume pada tahun 2007 (USP-NF, 2007). WHO juga menerbitkan *Pharmacopoeia Internationalis* (PhI) yang diterbitkan dalam bahasa Inggris, Prancis dan Spanyol dan dijadikan pedoman negara berkembang untuk menetapkan standar mutu obat esensial. Farmakope Internasional edisi-edisi 1951 dan 1955 sangat tergantung pada materi dari Farmakope nasional negara tertentu. Sedangkan pada edisi III yang terbit 4 volume ditujukan untuk memenuhi kebutuhan negara-negara berkembang akan penetapan standar mutu obat esensialnya. Volume 1 terbit pada 1979 menguraikan metode analisis umum. Volume 2 terbit pada 1981 dan volume 3 terbit pada 1988 berisi spesifikasi mutu zat aktif obat-obat esensial yang ditetapkan WHO. Volume 4 terbit pada 1994 memuat monografi bahan obat, eksipien yang banyak digunakan, dan berbagai bentuk sediaan obat-obat esensial (WHO, 2007).

Sampai dengan tahun 1962 di Indonesia yang berlaku adalah *Nederlandsche Pharmacopee* edisi VI dan *Pharmacopoeia Internationalis* edisi I dan II. Sejak 20 Mei 1962, telah terbit dan diberlakukan Farmakope Indonesia edisi I jilid 1 (FI I). Farmakope Indonesia diterbitkan sebagai pelaksana Undang-Undang RI No 9 tahun 1960 tentang Pokok-pokok Kesehatan, dan atas rekomendasi Kongres Ikatan Apoteker Indonesia pada tahun 1958. Pada penyusunannya, panitia farmakope banyak dibantu oleh tim ahli dari Jurusan Farmasi, Departemen Ilmu Kimia dan Ilmu Hayati ITB. Farmakope Indonesia edisi I jilid 2 diterbitkan pada 20 Mei 1965. Kemudian FI I direvisi menghasilkan Farmakope Indonesia edisi II (FI II) yang diberlakukan pada 12 Nopember 1972. Pada tahun 1976 diterbitkan pula Ekstra Farmakope Indonesia (EFI) untuk melengkapi FI II. Kembali FI II direvisi menghasilkan Farmakope Indonesia edisi III (FI III) yang diberlakukan

pada 12 Nopember 1979. Akhirnya pada 19 Desember 1995, diterbitkan Farmakope Indonesia edisi IV (FI IV) yang diberlakukan hingga sekarang. Farmakope Indonesia edisi IV merupakan buku kumpulan standar dalam bidang farmasi terutama untuk bahan baku obat serta sediaan jadinya, sediaan produk biologis, alat kesehatan, metode analisis, prosedur dan instrumennya, bahan baku pembanding, dan penerapan standar yang berkaitan dengan standarisasi di bidang Farmasi di Indonesia. Farmakope Indonesia edisi IV berisi ketentuan umum, 23 monografi sediaan umum serta 958 monografi bahan baku dan sediaan. Di antara 958 monografi itu terdapat 13 monografi alat kesehatan, 29 monografi vaksin dan imunoserum serta 19 monografi sediaan radiofarmaka. Di samping itu terdapat juga 135 lampiran yang berisi informasi dan penjabaran metode analisis dan prosedur pengujian dalam monografi mencakup metode umum, kimia, fisika, biologi dan mikrobiologi (Dir Jen POM, Dep Kes, 1995). Sebagai perbandingan, USP 30-NF 25 yang diterbitkan pada 1 Mei 2007 dengan 3 volume berisi 4100 monografi, lebih dari 200 pengujian umum, prosedur pengujian dan kriteria penerimaan, dan ketentuan umum.

Farmakope selalu diperbaharui secara berkala untuk mengantisipasi perkembangan ilmu dan teknologi di bidang Farmasi, terutama yang berkaitan dengan penemuan dan pengembangan obat dan "*analytical and metrological science*". Sehingga benar kata **B. Urdang** yang mengatakan bahwa, jika ingin melihat perkembangan ilmu dan teknologi di bidang farmasi di suatu negara, lihatlah farmakope nasionalnya (Urdang, B., 1951).

Peranan dan tujuan farmakope secara ringkas dapat diterangkan sebagai berikut (WHO, 2007):

- Memberikan spesifikasi tentang identitas, kemurnian, dan potensi dari bahan obat, eksipien, dan sediaan obat jadi. Spesifikasi ini harus memadai untuk menjamin keamanan dan kemanfaatan obat, juga harus menjamin reproduibilitas efek obat pada penggunaan klinis. Spesifikasi obat yang baru diedarkan harus menjamin kesesuaian terhadap contoh yang sifat toksikologi, serta khasiat dan keamanan

klinisnya telah lebih dahulu ditentukan.

- Mendukung spesifikasi dengan metode pengujian dan analisis yang mudah dilakukan dengan mempertimbangkan fasilitas yang tersedia di laboratorium pengujian dan pengawasan kualitas obat (industri, pemerintahan, dan universitas).
- Memberikan metode-metode analisis umum yang dapat diterapkan tidak hanya pada obat yang tertera dalam farmakope saja, tetapi juga untuk obat-obatan atau produk obat yang baru (yang akan didaftarkan).
- Memberikan pertimbangan yang fleksibel pada metode analisis dan persyaratan, sehingga mempermudah penggunaan farmakope itu secara umum, khususnya yang berkaitan dengan sediaan obat jadi.

III.2. Spesifikasi obat

Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No 72 tahun 1993, tentang Pengamanan sediaan farmasi dan alat kesehatan, Pasal 2 ayat 1 dan 2 menetapkan bahwa sediaan farmasi yang berupa bahan obat dan obat yang diproduksi dan atau diedarkan harus memenuhi persyaratan kualitas, keamanan, dan kemanfaatan, yang sesuai dengan persyaratan dalam buku Farmakope atau buku standar lainnya yang ditetapkan oleh Menteri Kesehatan. Pengujian persyaratan kualitas sediaan farmasi dilakukan melalui pengujian laboratoris. (PP. RI No 72, th 1993).

Spesifikasi terdiri dari serangkaian standar yang dipilih dengan cara yang sesuai disertai dengan metode analisis yang dapat digunakan untuk menilai integritas obat dan bahan obat. Spesifikasi kualitas mencakup standar identitas, kemurnian, kekuatan, kinerja obat dan karakteristik lainnya yang penting untuk menjamin bahwa semua bahan obat dan bets obat memiliki keseragaman kualitas. Standar identitas dan potensi berkaitan erat dengan khasiat obat, sedangkan standar kemurnian berkaitan erat dengan keamanan dan khasiat obat dan sediaanannya. Spesifikasi tidak perlu terlalu ketat, mengingat hal tersebut akan meningkatkan biaya. Spesifikasi kualitas dapat bersifat umum atau tertutup.

Spesifikasi umum biasanya terdapat dalam monografi farmakope yang digunakan untuk menilai kualitas produk secara objektif, tidak hanya oleh industri obat, juga oleh pihak yang berkepentingan lainnya termasuk laboratorium pengawas. Sedangkan spesifikasi tertutup merupakan spesifikasi kualitas yang tidak dipublikasikan secara umum. Pihak yang berkepentingan hanya dapat bergantung pada jaminan yang diberikan pemberi izin edar atau industri farmasi pembuat obat bahwa spesifikasi yang ditetapkan telah memadai dan obat memenuhi spesifikasi tersebut. Spesifikasi yang terdapat dalam farmakope dapat dilihat dari monografi. Urutan isi monografi Farmakope Indonesia dapat diuraikan sebagai berikut:

URUTAN MONOGRAFI FARMAKOPE

BAHAN BAKU	SEDIAAN OBAT JADI
<ul style="list-style-type: none"> • Nama generik dalam bahasa Latin dan Bahasa Indonesia • Struktur molekul • Nama kimia lengkap dengan nomor <i>Chemical Abstract Service</i> dan bobot molekul (BM) • Pernyataan standar kekuatan/potensi bahan aktif dalam sample yang diperiksa • Pemerian bahan • Kelarutan • Standar identitas dan Identifikasi • Standar kemurnian dan pengujian-nya • Prosedur penetapan kadar bahan aktif • Wadah dan penyimpanan 	<ul style="list-style-type: none"> • Nama sediaan obat jadi dalam bahasa Latin dan Bahasa Indonesia • Pernyataan standar kekuatan/potensi bahan aktif dalam sediaan yang dimaksud • Standar identitas dan Identifikasi • Standar Kemurnian (tergantung bahan aktif dan sediaanannya) • Standar Kinerja sediaan (waktu hancur, disolusi, keseragaman kandungan, dll) • Prosedur penetapan kadar bahan aktif dalam sediaan. • Wadah dan penyimpanan

Untuk bahan obat dan produk obat baru atau obat yang akan didaftarkan, spesifikasinya yang akan ditampilkan pada monografi dapat diperoleh dari pabrik bahan obat atau produk obat yang berkaitan. Dalam hal ini produsen harus mengirimkan kepada pihak yang berwenang menyusun farmakope data sebagai berikut:

- Pembuktian, elusidasi dan interpretasi struktur molekul senyawa aktif dari data spektroskopi NMR, MS, IR, analisis unsur, dan spektra pendukung elusidasi struktur lainnya.
- Alur sintesis atau isolasi dan proses pemurnian.
- Spesifikasi yang berkaitan dengan standar identitas, kemurnian, tetapan fisika, dan kekuatan.
- Justifikasi untuk metode yang digunakan dan kriteria penerimaan yang digunakan.
- Daftar cemaran yang potensial disertai dengan struktur kimianya dari proses pembuatan termasuk residu pelarut.
- Teknik pemisahan yang digunakan untuk mendeteksi dan mengawasi kandungan cemaran termasuk sistem yang digunakan, waktu retensi, retensi relatif, dan faktor respon.
- Prosedur penetapan kadar senyawa aktif, termasuk metode yang digunakan pada uji stabilitas produk obat yang dilengkapi daftar senyawa hasil degradasinya.
- Sejarah atau catatan bets

Data yang dikirimkan tersebut akan dikaji oleh pihak berwenang penyusun farmakope, dan monograf akan disusun berdasarkan hasil kajian termasuk validasi semua metode analisis yang digunakan dalam calon monografi tersebut.

Uraian mengenai standar kualitas yang tertera dalam monografi sebagai berikut (Ermer, J. and Miller, J. McB., 2005):

III.2.1. Standar Identitas dan Identifikasi

Standar identitas adalah pernyataan kualitatif yang harus dipenuhi untuk membuktikan kebenaran, kesesuaian, dan keotentikan identitas bahan sehingga dapat dibedakan dengan bahan yang lain. Identifikasi adalah suatu cara untuk konfirmasi atau mengungkap identitas dan membuktikan bahwa bahan yang diperiksa mempunyai identitas yang sesuai dengan identitas bahan yang tertera dalam monografi. Uji identifikasi harus spesifik atau selektif untuk membedakan dengan bahan yang lain. Standar identitas dapat diungkap dengan uji yang menggunakan satu atau lebih dari teknik analisis berikut:

- Spektrofotometri infra merah
- Spektrofotometri ultra-violet
- Titik lebur atau titik didih
- Rotasi optik dan jenis
- Metode kromatografi
- Metode elektroforesis
- Reaksi kimia

Mengingat uji identitas harus spesifik atau selektif, maka kebanyakan farmakope menggunakan teknik spektrofotometri infra merah dan kromatografi meliputi kromatografi lapis tipis dan kromatografi cair kinerja tinggi. Beberapa teknik analisis tersebut membutuhkan bahan pembanding standar atau bahan pembanding farmakope untuk konfirmasi identitasnya. Bahan pembanding tersebut dikeluarkan oleh badan berwenang (PPOMN, NIST, dll). Untuk identifikasi beberapa garam dari asam organik atau garam dari basa organik yang menggunakan spektroskopi atau kromatografi, masih memerlukan uji tambahan yang berkaitan dengan ion-ion. Beberapa reaksi kimia yang digunakan untuk identifikasi ion-ion, gugus fungsi dan rangka molekul tertentu terdapat dalam lampiran metode analisis umum.

Identifikasi yang menggunakan kriteria numerik seperti serapan jenis (A , $1\text{cm} \cdot 1\%$), rotasi jenis, atau jarak titik lebur tidak memerlukan senyawa pembanding untuk menilai penyimpangan dari angka batas yang

diperbolehkan. Kalau bahan yang diperiksa mempunyai nilai angka yang sama atau menyimpang sedikit saja, berarti bahan tersebut murni. Tapi bila angka yang diperoleh menyimpang jauh dari nilai tersebut, ini menandakan bukan bahan yang dimaksud atau bahan tidak murni.

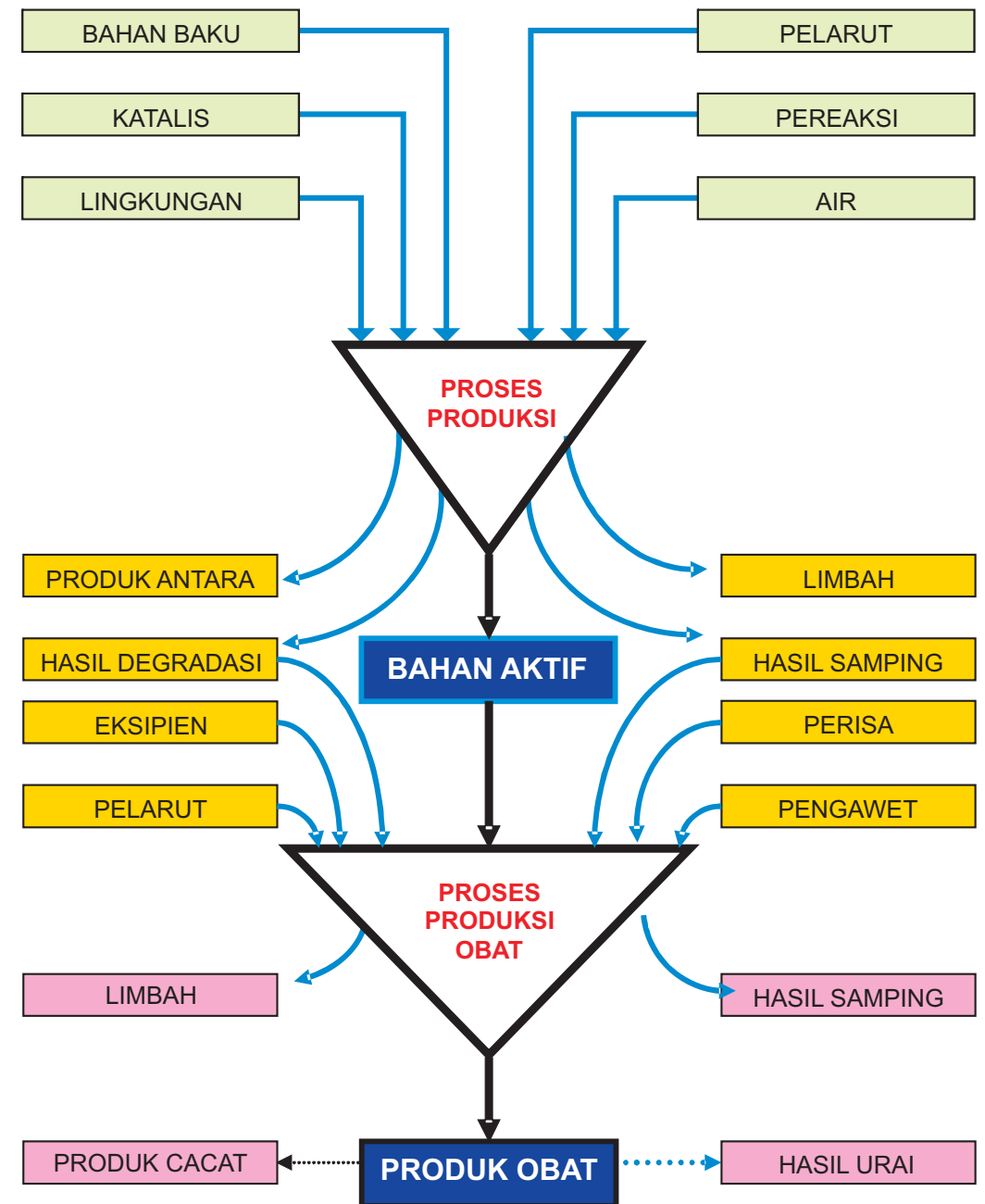
III.2.2. Standar Kemurnian dan Uji Kemurnian

Standar kemurnian adalah ungkapan yang menyatakan bahwa bahan bebas dari bahan asing atau batas toleransi maksimum bahan asing yang masih diperbolehkan ada dalam bahan yang diperiksa. Bahan asing tersebut sering dinamakan sebagai cemaran yang dapat mempengaruhi keamanan dan kemanfaatan obat. Cemaran yang dianalisis sangat bergantung pada bahan yang diuji, cara produksi, pereaksi dan pelarut yang digunakan dalam proses, stabilitas bahan, dan cemaran lingkungan. Asal dan kemungkinan masuknya cemaran dapat dilihat pada gambar 3.

Status kemurnian suatu bahan dapat diungkap dengan menggunakan uji kemurnian. Uji kemurnian dilakukan terhadap adanya cemaran spesifik yang telah diketahui, atau terhadap cemaran umum.

Uji kemurnian yang umum terdapat dalam monografi adalah:

- Kejernihan larutan
- pH larutan atau keasaman-kebasaan
- Rotasi optik dan jenis
- Spektrofotometri sinar tampak-ultraviolet
- Cemaran organik (kemurnian kromatografi)
- Susut pengeringan
- Kadar air
- Sisa pemijaran dan kadar abu sulfat
- Batas Ion-ion asing
- Batas Logam berat
- Spektroskopi emisi/nyala untuk cemaran logam alkali dan alkali tanah
- Cemaran organik mudah menguap dan residu pelarut



Gambar 3: Skema asal dan kemungkinan masuknya cemaran ke dalam obat dan sediaan selama produksi

Selektifitas dan sensitifitas metode analisis harus menjadi pertimbangan dalam pemilihan metode yang digunakan untuk uji kemurnian. Metode tersebut harus mampu mengungkap kadar cemaran yang rendah sekali. Batas toleransi cemaran biasanya sangat rendah untuk menggambarkan keamanan berdasarkan uji toksikologi yang telah dilakukan sebelumnya. Terdapat dua cara uji kemurnian. Pertama disebut uji batas, yang dilakukan dengan cara perbandingan pengamatan larutan uji dengan larutan baku pembanding dengan kadar cemaran yang telah ditentukan. Pada cara ini warna larutan uji tidak boleh lebih intensif dibandingkan larutan pembanding. Yang kedua adalah cara kuantitatif dengan menetapkan batas jumlah cemaran yang ada dalam bahan yang diperiksa, apakah kadarnya melewati atau di bawah batas toleransi yang telah ditetapkan.

Uji batas ion-ion termasuk uji batas logam berat masih dilakukan dengan cara kimia menggunakan pereaksi kimia yang spesifik. Beberapa cemaran organik tertentu seperti batas alkaloida asing dan senyawa sejenis diuji dengan reaksi kimia gugus fungsi yang sederhana berdasarkan reaksi negatif. Sedangkan cemaran organik tertentu seperti hasil urai, senyawa antara, hasil samping atau senyawa sejenis diuji dengan cara kromatografi. Pengujian semacam ini disebut sebagai uji kemurnian kromatografi meliputi kromatografi lapis tipis dan kromatografi cair kinerja tinggi. Sedangkan untuk uji cemaran organik mudah menguap atau residu pelarut dilakukan dengan cara kromatografi gas. Sisa pelarut yang harus diuji terutama pelarut yang diduga karsinogenik.

III.2.3. Standar Kadar atau Potensi dan Penetapan Kadar

Standar potensi atau kadar adalah pernyataan batas atau rentang kadar bahan aktif dalam bahan baku obat atau sediaan yang harus dipenuhi. Senyawa kimia aktif, termasuk juga senyawa biologi dan eksipien ditetapkan kadarnya dalam bahan baku obat atau dalam produk obat dengan berbagai teknik

analisis. Teknik analisis kuantitatif yang digunakan dalam monografi adalah:

- Gravimetri
- Volumetri (titrasi asam basa, bebas air, pengendapan, kompleksometri, dan redoks)
- Spektrofotometri ultra violet - sinar tampak
- Kromatografi (Kromatografi cair dan kromatografi gas)
- Uji biologi
- Uji potensi secara Mikrobiologi

Volumetri tidak spesifik tetapi merupakan metode absolut- sering digunakan untuk penetapan senyawa kimia aktif. Keunggulan Volumetri ialah tidak memerlukan bahan pembanding. Teknik titrasi disempurnakan dengan menggunakan teknik elektrokimia untuk penetapan titik akhirnya seperti potensiometri. Volumetri masih dapat digunakan untuk penetapan kadar senyawa aktif, bila dapat diperlihatkan beberapa hal berikut:

- Cemaran yang terkandung dalam bahan sangat rendah sekali
- Monografi menerapkan uji lain yang handal dalam penetapan kandungan cemaran organik berdasarkan uji kemurnian kromatografi.

Sedangkan metode spektrofotometri ultra violet- sinar tampak masih digunakan dalam penetapan kadar beberapa senyawa, namun jumlahnya mulai berkurang, karena kurang spesifik. Spektrofotometri dilakukan berdasarkan pada pengukuran serapan pada panjang gelombang serapan maksimum dari suatu larutan uji dibandingkan terhadap larutan senyawa pembanding pada kondisi percobaan yang sama. Senyawa pembanding kimia yang digunakan harus mempunyai derajat kemurnian yang sangat tinggi. Beberapa farmakope tidak menggunakan standar eksternal untuk penetapan kadarnya, tetapi memakai serapan jenisnya ($A \cdot 1\text{cm}, 1\%$) yang telah dinyatakan dalam monografi.

Sesuai kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi dalam bidang analisis, sekarang kadar senyawa-senyawa obat ditentukan dengan metode komparatif selektif berdasarkan metode separatif seperti kromatografi. Metode yang paling

banyak digunakan dalam monografi untuk penetapan kadar adalah kromatografi cair. Kromatografi cair dapat digunakan untuk menetapkan kemurnian dan sekaligus juga kadar senyawa aktif karena metode tersebut sangat selektif, sensitif dan mampu mendeteksi cemaran yang ada di samping senyawa aktif itu sendiri. Metode ini juga memerlukan bahan pembanding yang mempunyai derajat kemurnian yang tinggi. Penetapan kadar senyawa tertentu dengan metode kromatografi ini menggunakan standar eksternal dan standar internal untuk menaikkan akurasi metode.

III. 2.4. Standar Kinerja Sediaan Obat Jadi

Standar kinerja sediaan merupakan ungkapan yang menggambarkan tampilan fisik dan perilaku sediaan obat yang berkaitan dengan proses yang akan dialami dalam tubuh dan khasiat yang diberikan bahan aktif. Proses dalam tubuh setelah pemberian obat mencakup pelepasan, pelarutan, difusi dan absorpsi. Selanjutnya obat akan dimetabolisme, dieliminasi dan diekskresikan keluar dari tubuh. Standar kinerja sediaan sangat tergantung kepada cara pemberian dan bentuk sediaan obat jadi. Untuk sediaan tablet dan kapsul meliputi uji keseragaman sediaan, waktu hancur, disolusi, disolusi terbanding, ketersediaan dan kesetaraan hayati. Sedangkan untuk sediaan lainnya seperti injeksi meliputi uji penetapan volum dalam wadah, pH, endotoksin bakteri, bahan partikulat, dan sterilitas. Uji kinerja sediaan lainnya dapat dilihat di masing-masing monografi sediaan.

IV. PERAN ANALISIS FARMASI DALAM PENJAMINAN DAN PENGAWASAN KUALITAS OBAT

“Unless our knowledge is measured and expressed in numbers, it does not amount to much”. Lord Kelvin

IV. 1. Pengertian dan Peran umum Analisis Farmasi

Farmakokimia adalah ilmu kimia yang diterapkan pada senyawa yang digunakan untuk pengobatan dan merupakan bidang ilmu kefarmasian yang berhubungan dengan isolasi, karakterisasi, disain senyawa bioaktif dan analisis senyawa bioaktif dan produk obat. Dalam perjalanannya, farmakokimia berkembang menjadi dua cabang keilmuan yaitu Kimia Medisinal dan Kimia Farmasi Analisis yang kemudian menjadi Analisis Farmasi (*Pharmaceutical analysis*) yang berkaitan dengan analisis untuk menjamin keamanan, kemanfaatan dan kualitas obat. Analisis Farmasi adalah bidang ilmu farmasi yang menerapkan teori dan praktek analisis dalam menetapkan dan menilai kesesuaian dengan standar kualitas meliputi standar identitas, kemurnian, kadar bahan-bahan yang digunakan dalam pengobatan. Dalam prakteknya, Analisis Farmasi mencakup tiga aspek penting yaitu pengambilan sampel, penyiapan dan pemisahan analit dari sampel, dan pengukuran untuk tujuan analisis kualitatif maupun kuantitatif (Schirmer, R.E., 1982, Connor, K.A., 1982, Munson, J.W., 1991, Watson, D.G., 2005).

Analisis Farmasi diperlukan dalam berbagai pekerjaan dan penelitian farmasi, sehingga dapat menjembatani semua bidang keilmuan farmasi mulai dari penemuan dan pengembangan, produksi sediaan obat sampai dengan peredarannya. Analisis Farmasi turut berperan dalam hal (Smith, R.V., 1977, Stewart, J.T., 1977, Connors, K.A., 1977, Roth, H.J. dan Blaschke, G., 1994):

- Kajian praformulasi yang menentukan kelarutan, kepolaran, keasaman-kebasaan, polimorfisme, interaksi kimia dan reaktifitas kimia dari obat.
- Uji stabilitas sediaan obat jadi.
- Pengendalian kualitas, bahan baku (bahan aktif dan eksipien), bahan pengemas, proses manufaktur maupun produk akhir yang sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.
- Analisis obat dalam cairan biologi, dalam rangka penetapan kadar obat dalam darah, urine, dan jaringan lainnya untuk pengujian kesetaraan hayati, ketersediaan hayati, analisis doping, uji keamanan dan

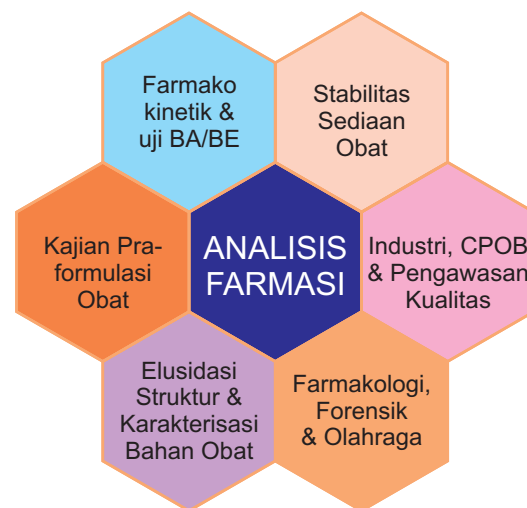
kemanfaatan pada saat uji praklinik dan klinik, dan pada saat monitor penggunaan obat pasca penjualan.

- Karakterisasi dan elusidasi senyawa hasil isolasi, sintesis kimia, fermentasi yang nantinya digunakan sebagai kandidat obat ataupun sebagai senyawa penuntun.

Peran Analisis Farmasi dan berbagai kajian obat dan berbagai disiplin ilmu farmasi dapat dilihat pada Gambar 4.

Analisis Farmasi berperan aktif dalam pengawasan dan penjaminan kualitas dalam suatu pabrik farmasi, terutama dalam hal:

- Menjamin kesesuaian bahan awal untuk produksi obat sesuai dengan spesifikasi yang telah ditetapkan untuk identitas, kemurnian, dan kadar.
- Menjamin bahwa tahapan produksi obat telah dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan dan telah divalidasi sebelumnya.
- Menjamin bahwa pengawasan suatu batch obat telah dilakukan dan suatu batch obat tersebut telah memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan sebelum didistribusikan, dan telah memenuhi persyaratan kualitas selama waktu peredaran.



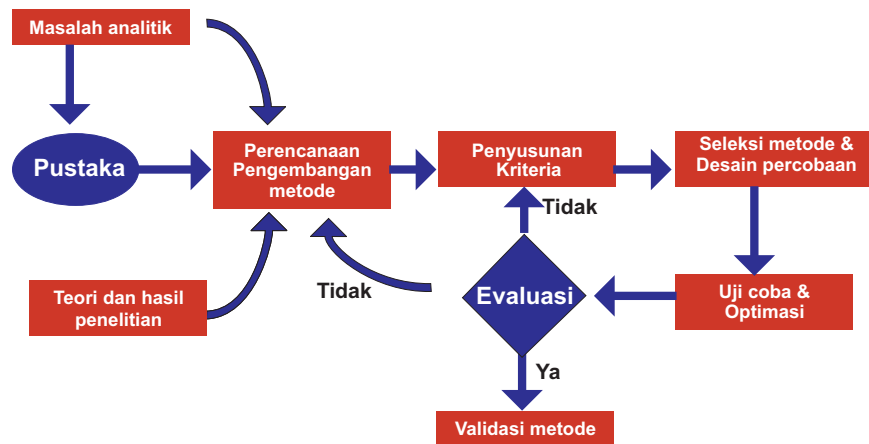
Gambar 4: Peran Umum Analisis Farmasi pada Penelitian dan Pekerjaan Kefarmasian

Analisis Farmasi turut berperan pada tahap penemuan dan pengembangan obat (Ibrahim, S., 2005). Begitu senyawa obat dinyatakan sebagai kandidat obat yang potensial dan akan dilakukan pengujian praklinik dan klinik, serangkaian pengembangan metode analisis dilakukan untuk berbagai tujuan pengawasan kualitas dan uji stabilitas. Untuk itu diperlukan spesifikasi obat dan metode analisis yang akan digunakan baik untuk senyawa aktif maupun untuk sediaan obat jadinya. Spesifikasi kimia, fisika, dan biologi tentatif untuk kandidat obat perlu disusun berdasarkan riset awal obat yang bersangkutan.

Untuk melaksanakan perannya Analisis Farmasi menggunakan berbagai metode dan prosedur analisis yang sudah ada dalam monografi, jurnal, atau publikasi lainnya. Metode tersebut merupakan metode analisis standar atau bukan standar. Metode analisis standar biasanya terdapat pada suatu farmakope. Sedangkan metode analisis bukan standar terdapat dalam suatu majalah ilmiah atau publikasi lainnya. Untuk senyawa obat dan sediaan obat jadi yang baru dan akan diregistrasi diperlukan pengembangan metode analisis yang sesuai dengan peruntukannya.

IV.2. Pengembangan metode analisis

Peran penting dari Analisis Farmasi dalam penjaminan kualitas adalah menemukan metode analisis yang tervalidasi untuk digunakan dalam pengawasan kualitas obat baik di industri farmasi maupun di laboratorium pengawasan (Satiadarma, K., dkk., 2004). Pengembangan metode analisis adalah proses yang terencana untuk menemukan metode analisis baru, atau memodifikasi dan memperbaiki kinerja metode agar sesuai dengan tujuannya. Pengembangan metode analisis dipicu dan dipacu oleh perkembangan ilmu dan teknologi di bidang farmasi, teknik analisis, dan komputasi. Alasan yang digunakan sebagai landasan perlunya pengembangan metode analisis, pada umumnya sangat tergantung pada kondisi sekarang. Pada saat ini tidak ada metode yang sesuai untuk menganalisis bahan aktif dalam bahan baku obat baru atau dalam sediaan obat jadi yang baru (Swartz, M.E., and Krull, I.S., 1997).



Gambar 5: Tahapan pada pengembangan metode analisis

Tahap penetapan masalah analisis.

Masalah analisis digambarkan oleh adanya sampel berupa bahan murni atau sediaan obat, tujuan analisis yang akan dilakukan: identifikasi, uji kemurnian, ataupun penetapan kadar bahan aktif dalam bahan baku obat atau sediaan, dan persyaratan kualitas analisis yang diharapkan.

Tahap mengumpulkan informasi.

Informasi yang berkaitan dengan sifat fisiko kimia dari bahan farmasi aktif tersebut dan sediaan obat serta data pendukung lainnya adalah:

- Spektra UV, kelarutan, pKa, stabilitas senyawa aktif dan senyawa yang berkaitan (hasil urai, senyawa sejenis, cemaran, dll).
- Metode yang dapat digunakan untuk karakterisasi bahan aktif maupun sediaan obat jadi.
- Komposisi formula termasuk matriks sediaan obat jadi.
- Rute sintesis atau ekstraksi bahan aktif.
- Data uji stabilitas yang telah dilakukan.
- Informasi yang berkaitan dengan regulasi obat.

- Informasi dari literatur yang berkaitan dengan metode dan prosedur analisis.

Tahap menyusun kriteria penerimaan.

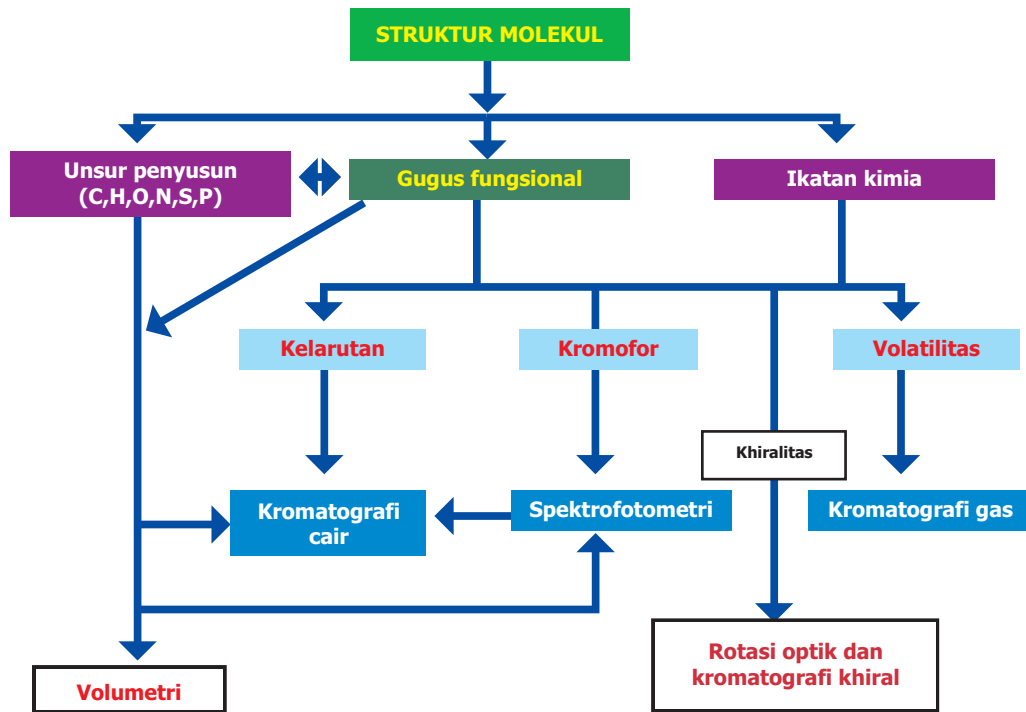
Kriteria penerimaan adalah spesifikasi awal yang menggambarkan persyaratan kinerja yang harus dipenuhi oleh suatu metode analisis. Kriteria penerimaan meliputi **aspek analitik, kepraktisan dan kemudahan** serta **ekonomis**.

Tahap seleksi metode.

Sebelum mengambil keputusan untuk memilih dan mengembangkan metode analisis yang baru, perlu dikaji dahulu metode analisis yang sudah ada (terutama dari farmakope). Metode analisis tersebut dikaji terhadap analit yang dimaksud. Dengan pengkajian ulang ini dapat diketahui kelemahan dan kekurangannya, sehingga dapat dirancang langkah-langkah untuk memodifikasinya. Jika perbaikan dan modifikasi tidak menghasilkan kinerja yang diharapkan, barulah dipertimbangkan untuk melakukan pengembangan metode baru. Seleksi metode bertujuan memilih metode yang sesuai untuk analisis bahan aktif dalam sampel murni atau sediaan obat. Seleksi dilakukan berdasarkan pada:

- Tujuan analisis: identifikasi, uji kemurnian dan penetapan bahan aktif.
- Kriteria penerimaan.
- Sifat fisiko-kimia analit.
- Kadar bahan aktif dalam sampel.
- Keberadaan komponen lain dalam sampel (matriks).

Informasi yang paling menentukan dalam seleksi metode adalah sifat fisiko kimia bahan aktif yang akan dianalisis mencakup : struktur molekul, kelarutan, volatilitas, kiralitas, ikatan kimia, gugus fungsi dan unsur penyusun. Seleksi metode berdasarkan sifat fisiko-kimia tersebut dapat dilihat pada Gambar 6:



Gambar 6: Panduan seleksi metode analisis

Tahap uji coba dan optimasi.

Dalam tahap ini beberapa persiapan yang harus dilakukan meliputi:

- Menyusun protokol dan prosedur analisis secara detail.
- Menyiapkan semua pereaksi, pelarut, dan bahan baku pembanding yang sesuai.
- Menyiapkan dan mengkalibrasi semua instrumen analitik dan peralatan lainnya: timbangan dan alat gelas.
- Menyiapkan cara perhitungan dan pengolahan data yang benar untuk mengevaluasi metode yang dikembangkan.

Dalam tahap uji coba ini, metode dicoba dengan menggunakan baku pembanding analit dan sampel aktual lalu dievaluasi terhadap kriteria penerimaan yang sudah ditetapkan sebelumnya.

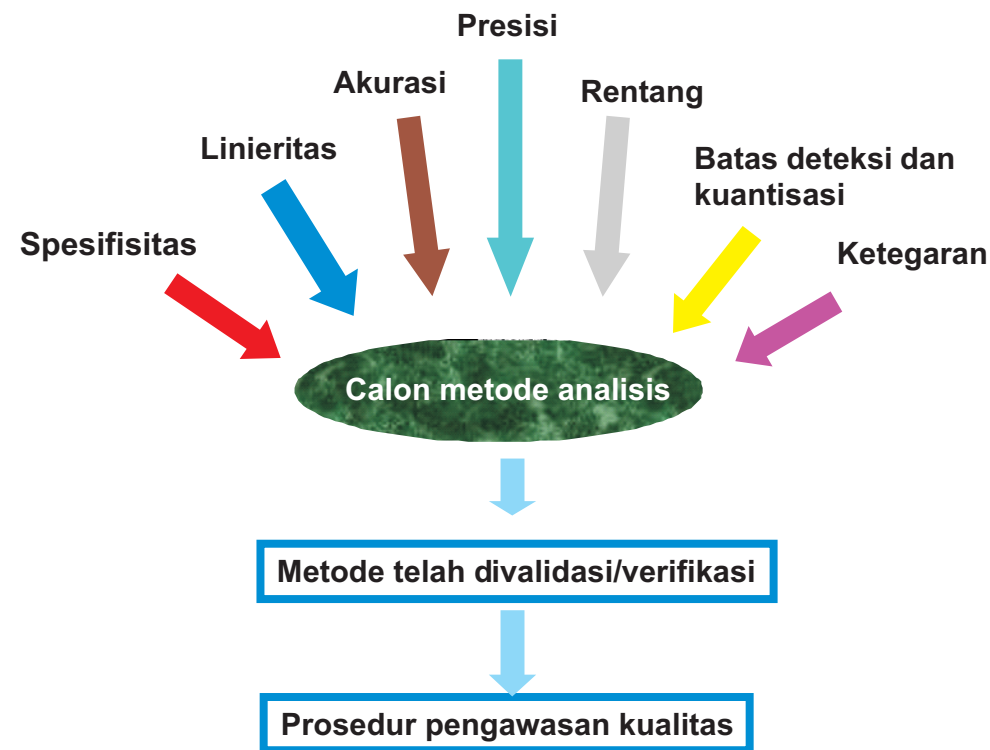
Yang paling rumit dan sulit dalam tahap ini adalah melakukan optimasi. Optimasi adalah suatu proses untuk menemukan aras dari faktor yang dapat memberikan hasil optimum. Dahulu sebelum ada cara optimasi yang ilmiah, uji coba metode dilakukan dengan cara *trial and error*. Optimasi dilakukan dengan menggunakan teknik **analisis numerik, optimasi simpleks dan optimasi faktorial**. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil analisis harus ditentukan terlebih dahulu. Misalnya dalam analisis dengan kromatografi cair kinerja tinggi, faktor-faktor yang harus ditentukan adalah laju alir fase gerak, komposisi fase gerak, suhu, dan panjang gelombang pada detektor UV. Makin banyak faktor yang mempengaruhi metode analisis makin banyak jumlah percobaan yang harus dilakukan. Oleh karena itu pendekatan dan perhitungan dengan menggunakan komputer akan lebih efisien dan dapat mengurangi waktu, energi dan biaya. Beberapa produsen dan vendor instrumen analitik sudah menerbitkan perangkat lunak untuk pengembangan metode analisis kromatografi, seperti *DryLab, ChromSword, EluEx, LabExpert* (Ahuja, S. and Dong, M.W., 2005).

IV.3. Validasi Metode Analisis

Validasi metode analisis adalah suatu proses pembuktian dan penjaminan bahwa suatu kinerja prosedur pengujian telah memenuhi persyaratan reliabilitas, akurasi dan presisi yang sesuai dengan tujuan penggunaannya (Ermer, J. and Miller, J. Mc.B, 2005, Swartz, M.E., and Krull, I.S., 1978, Ahuja, S., and Dong, M.W., 2005, Kazakevich, Y. and Lobruto, R., 2007). Beberapa dokumen yang digunakan sebagai panduan untuk melakukan validasi metode analisis telah dikeluarkan oleh badan-badan resmi, seperti *Center for Drug Evaluation and Research (CDER FDA), International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirement for Re-gristation of Pharmaceuticals for Human Use*, dan *The United State Pharmacopoeia (USP)*. Semua dokumen tersebut di atas dapat diperoleh secara *on line* melalui internet dan dapat diunduh secara gratis. Dokumen validasi ICH dapat ditemukan pada <http://www.ich.org/>. Dokumen validasi dari FDA dapat

dijumpai pada <http://www.fda.gov/cder/>. Dan dokumen validasi dari USP dapat diunduh dari website <http://www.uspnf.com/>. Di samping dokumen-dokumen validasi *on line* masih banyak juga dokumen lain dalam literatur dan referensi ilmiah yang mendiskusikan proses validasi metode analisis yang digunakan di industri farmasi.

Metode-metode analisis harus divalidasi terlebih dahulu sebelum digunakan untuk pengujian dan pengawasan kualitas obat. Pengujian validasi metode analisis sebelum digunakan untuk pengawasan kualitas dapat dilihat pada Gambar 7 berikut:



Gambar 7: Pengujian validasi metode analisis sebelum digunakan untuk pengawasan kualitas.

Pada umumnya metode analisis diklasifikasikan sesuai dengan tujuan pengujiannya sebagai berikut (USP 30-NF 25, 2007):

- **Kategori I :** Metode-metode analisis yang digunakan untuk penetapan kadar komponen utama dalam bahan baku obat dan sediaan obat jadi atau bahan aktif lainnya seperti pengawet. Metode untuk penetapan keseragaman kandungan termasuk dalam kategori ini.
- **Kategori II:** Metode-metode analisis yang digunakan untuk penetapan cemaran dalam bahan baku obat atau hasil degradasinya dalam sediaan obat jadi, yang terdiri dari metode penetapan kuantitatif dan uji batas cemaran.
- **Kategori III:** Metode-metode analisis yang digunakan untuk penetapan kinerja dan kualitas sediaan obat jadi seperti uji disolusi dan uji pelepasan obat.
- **Kategori IV:** Metode-metode analisis yang digunakan untuk identifikasi.

Karakteristik kinerja atau parameter analitik yang harus diukur dalam suatu pengujian validasi beragam tergantung pada tujuan analisisnya. Suatu metode yang digunakan untuk pemantauan hasil degradasi dalam produk akhir membutuhkan pengujian parameter batas deteksi dan batas kuantisasi karena hasil degradasi senyawa pada umumnya berada dalam kadar yang sangat kecil. Metode untuk menetapkan kadar bahan aktif farmasi dalam bahan baku tidak membutuhkan penetapan batas deteksi dan batas kuantisasi karena kadarnya tinggi dan metode tidak digunakan pada level kadar yang rendah. Sedangkan untuk metode yang digunakan untuk identifikasi hanya membutuhkan parameter spesifisitas saja karena metode harus bisa memastikan identitasnya tanpa diganggu oleh bahan lainnya. Tetapi jika dari awal penelitian pengembangan dan validasi metode analisis tidak dinyatakan dengan jelas tujuan penggunaannya maka sebaiknya digunakan semua parameter validasi. Dari data validasi tersebut kegunaan metode analisis yang dikembangkan dapat diputuskan secara ilmiah. Persyaratan validasi untuk masing-masing kategori metode dapat dilihat pada Tabel berikut:

Tabel 1: Pedoman pengujian parameter validasi untuk masing-masing kategori metode analisis.

Karakteristik parameter	Kategori I	Kategori II		Kategori III	Kategori IV
		Kuantitatif	Uji batas		
Akurasi	Ya	Ya	*	*	Tidak
Presisi	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
Spesifisitas	Ya	Ya	Ya	*	Ya
Batas Deteksi	Tidak	Tidak	Ya	*	Tidak
Batas Kuantisasi	Tidak	Ya	Tidak	*	Tidak
Linearitas	Ya	Ya	Tidak	*	Tidak
Ketegaran **)					

Catatan: * Mungkin dipersyaratkan tergantung pada sifat khusus dari uji

** Dapat dilakukan selama pengembangan metode analisis

Strategi Pelaksanaan Validasi

Strategi validasi yang terencana dan terdefinisi dengan jelas akan menghemat waktu, tenaga dan biaya operasional. Konsistensi terhadap rencana induk validasi akan mencerminkan validasi yang dilakukan terkendali dengan baik. Walaupun tidak ada panduan pembuatan rencana dan protokol validasi dari badan berwenang, strategi validasi dapat dibuat dengan urutan sebagai berikut:

- Membuat prosedur operasional tetap validasi metode analisis.
- Menyatakan dengan jelas tujuan dan ruang lingkup dari metode yang akan divalidasi.
- Menentukan parameter validasi dan kriteria penerimaan untuk masing-masing parameter tersebut.
- Membuat rencana percobaan atau penelitian validasi secara lengkap atau sebagian yang dapat dilakukan secara internal atau eksternal.
- Membuat borang-borang isian untuk dokumentasi validasi.
- Membuat kriteria untuk revalidasi, transfer dan adopsi metode.
- Membuat panduan pelaporan dan dokumentasi validasi.

Tahapan pelaksanaan penelitian validasi

1. *Persiapan*, terdiri dari:
 - Kalibrasi instrumen analitik dan alat-alat gelas yang digunakan
 - Penyiapan bahan-bahan yang digunakan seperti pereaksi, pelarut, bahan baku pembanding dan bahan matriks (plasebo) sesuai dengan bentuk sediaan.
 - Uji kesesuaian sistem untuk metode kromatografi
 - Cara perhitungan statistika (Ibrahim, S., 1997).
2. *Pelaksanaan validasi metode*. Urutan pelaksanaan pengujian parameter validasi adalah sebagai berikut:
 - Spesifisitas atau selektifitas
 - Linearitas dan rentang konsentrasi
 - Sensitifitas terdiri dari batas deteksi dan batas kuantisasi
 - Akurasi
 - Presisi
 - Ketangguhan metode (*robustness*)

Beberapa paket perangkat lunak tersedia untuk merencanakan dan menarik keputusan pengembangan dan validasi metode kromatografi. Beberapa produsen dan vendor instrumen kromatograf memasarkan perangkat lunak tersebut. Misalnya Elsa yang diajukan oleh Water's (www.waters.com). Agilent's Method Validation Pack diluncurkan untuk melengkapi sistem data Agilent's ChemStation Plus (www.chem.agilent.com). Hitachi memasarkan Validation Manager yang bekerja bersamaan dengan D-7000 HPLC System Manager Software (www.hitachi.hta.com). Sekali data validasi dimasukkan sesuai dengan protokol validasi metode, maka sistem akan menghitung secara otomatis semua parameter validasi (Ahuja, S. and Dong, M.W., 2005).

Parameter Validasi (USP 30, 2007, Ahuja, S. and Dong, M.W., 2005, Ermer, J. And Miller, J.H.McB, 2005, Swertz, M.E. and Krull, I.S., 1997)

Spesifisitas

Spesifisitas metode adalah kemampuan untuk menetapkan atau membedakan analit yang terdapat bersama komponen lainnya dalam sampel. Komponen lain itu dapat berupa cemaran, hasil degradasi, matriks sediaan, pereaksi atau bahan aktif lainnya. Parameter ini digunakan untuk mengkaji derajat interferensi atau gangguan dari komponen asing tersebut. Pada metode identifikasi kepastian diperoleh dari hasil yang positif dari sampel yang mengandung analit, yang disertai dengan hasil negatif dari sampel yang tidak mengandung analit atau blangko. Sedangkan pada metode penetapan kadar kepastian diperoleh dengan jelas bahwa hasil analisis tidak dipengaruhi oleh cemaran atau matriks yang ada dalam sampel, dan ditunjang oleh data akurasi dan presisi metode analisisnya. Istilah spesifisitas sering diganti dengan selektifitas. Jika metode analisis tidak memiliki spesifisitas atau selektifitas yang baik maka perlu menambahkan perlakuan lain sebagai penunjang seperti pemisahan analitik : destilasi, ekstraksi, *solid phase extraction*, dsb. Ukuran yang digunakan adalah: koefisien selektifitas, resolusi, dan derajat bias.

Linearitas

Linearitas metode adalah kemampuan untuk memperoleh hasil pengujian secara langsung proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel pada rentang konsentrasi yang digunakan. Misalnya pada metode KCKT hubungan antara konsentrasi sampel dan respon detektor dapat digunakan dalam penetapan ini. Rentang konsentrasi yang digunakan harus cukup lebar agar dapat mencapai rentang yang diharapkan metode. Minimal 5 konsentrasi digunakan pada uji linearitas ini dengan rentang konsentrasi 20% - 120% atau 50% - 150% dari

konsentrasi aktual. Kurva diplot antara respon instrumen terhadap konsentrasi sampel. Linearitas dapat dievaluasi dengan menggunakan metode statistik dengan membuat garis regresi menggunakan metode jumlah kuadrat terkecil. Hubungan berbentuk garis regresi linier antara respon terhadap konsentrasi merupakan cara yang paling umum. Parameter untuk mengevaluasi linearitas metode diantaranya(Ibrahim S., 2005): koefisien korelasi (R), perpotongan sumbu Y, simpangan baku residual garis regresi ($S_{y/x}$), dan koefisien variansi garis regresi (V_{x0}). Kriteria penerimaan untuk uji linearitas dan rentang dapat dilihat pada tabel 2.

Batas Deteksi dan Batas Kuantisasi

Batas deteksi adalah konsentrasi terendah dari analit dalam sampel yang masih dapat terdeteksi tapi tidak perlu ditetapkan secara kuantitatif hingga diperoleh nilai yang tepat. Batas kuantisasi adalah konsentrasi terendah analit dalam sampel yang dapat ditentukan dengan presisi dan akurasi yang dapat diterima dalam kondisi percobaan yang ditetapkan. Kedua batas tersebut dinyatakan dalam satuan konsentrasi.

Tabel 2: Kriteria penerimaan pengujian linearitas metode analisis

Jenis Uji	Level	Rentang	Kriteria penerima
Penetapan kadar	5	50 - 150 % atau 20 - 120%	$R \geq 0,999$ %y- intercept $\leq 2,0\%$ $V_{x0} \leq 2,0$
Disolusi	5 - 8	20-110% Dari criteria Q	$R > 0,99$ %y intercept $\leq 5,0\%$ $V_{x0} \leq 5,0$
Cemaran	5	50 - 120% dari batas	$R \geq 0,98$ $V_{x0} \leq 5,0\%$
Cleaning validation	5	LOQ - 20 kali LOQ	$R \geq 0,98$ $V_{x0} \leq 5,0\%$

Pengujian batas deteksi dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- Untuk metode non instrumen, batas deteksi ditentukan dengan melakukan analisis sampel yang mengandung analit dengan kadar yang diketahui dan menentukan kadar terendah analit yang masih dapat dideteksi secara visual dengan bantuan pengenceran bertingkat.
- Untuk metode instrumen batas deteksi dinyatakan sebagai konsentrasi analit dalam sampel pada saat menunjukkan ratio signal-noise = 3. Batas deteksi juga ditentukan dari simpangan baku respon larutan blangko yang dikalikan dengan faktor $3,3/b$ di mana b adalah kemiringan garis regresi kurva kalibrasi. Simpangan baku larutan blangko dapat diganti dengan simpangan baku regresi Sy/x dari kurva kalibrasi (Ibrahim, S., 2004).

Pengujian batas kuantisasi dapat dilakukan dengan cara sebagai berikut:

- Untuk metode non instrumen batas kuantisasi dinyatakan sebagai kadar terendah dari analit dalam sampel dengan galat absolut atau simpangan baku relatifnya 20%.
- Untuk metode instrumen batas kuantisasi dinyatakan sebagai konsentrasi analit pada saat menunjukkan ratio signal-noise = 10. Batas kuantisasi juga dapat ditentukan dari simpangan baku larutan blangko yang dikalikan dengan faktor $10/b$ di mana b adalah kemiringan garis regresi kurva kalibrasi. Simpangan baku larutan blangko dapat diganti dengan simpangan baku regresi Sy/x dari kurva kalibrasi. Untuk tujuan metode tertentu batas kuantisasi dinyatakan sebagai konsentrasi analit dalam sampel dengan simpangan baku relatifnya 20% yang diperoleh dari pengenceran larutan konsentrasi terendah dari kurva kalibrasi (Ibrahim, S., 2004).

Akurasi

Akurasi adalah tingkat kedekatan antara hasil pengujian dengan metode yang sedang divalidasi dengan hasil yang dinyatakan benar atau dengan hasil yang sebenarnya. Hasil yang dinyatakan benar adalah hasil atau konsentrasi

analit rata-rata yang dibuat dari larutan senyawa baku pembandingnya. Akurasi metode dinyatakan sebagai persen perolehan kembali atau dengan galat mutlak yaitu selisih antara hasil yang dinyatakan benar dengan hasil pengujian rata-rata. Pengujian dilakukan terhadap 3 larutan dengan 3 konsentrasi yang berbeda dari analit pembanding yang ditambahkan pada matriks (*spiked method*). Jika matriks atau plasebo tidak tersedia dapat dilakukan dengan metode penambahan baku (*standard addition method*) dengan menambahkan sejumlah tertentu analit pembanding kedalam sampel aktual yang mengandung sejumlah analit tertentu. Kadang-kadang akurasi ditentukan dengan cara menetapkan kadar larutan sampel yang mengandung sejumlah kadar analit tertentu (sampel acuan resmi dari badan yang berwenang). Kriteria penerimaan pengujian akurasi dapat dilihat pada tabel berikut (Ahuja, S., and Dong, M.W., 2005).

Tabel 3: Kriteria penerimaan pengujian akurasi metode analisis

Pengujian	Level kadar	Rentang kadar	Kriteria penerimaan
Penetapan kadar bahan baku atau sediaan jadi	3 level, dengan 3 kali pengujian	70%, 100%, 130 % (80%, 100%, 120%)	Galat mutlak \pm 2% Rekoveri = 98,0 – 102,0%
Disolusi	3 level dengan 3 kali pengujian	20 – 35 % 50 – 80 % 100 – 130 %	Galat mutlak \pm 5% Rekoveri = 95,0 – 105,0 %
Cemaran	1 level dengan 3 kali pengujian	LOQ – 1%	Galat mutlak \pm 20,0% Rekoveri = 80,0 – 120,0 %
Cleaning validation	3 level dengan 3 kali pengujian	LOQ – 20 kali LOQ	Galat mutlak \pm 50,0% Rekoveri = 50,0 – 150,0 %

Presisi

Presisi adalah kemampuan metode untuk memunculkan hasil yang reproduibel (tepatulang), yaitu kedekatan antara hasil pengujian individu dalam serangkaian pengujian sampel yang homogen yang dilakukan pengambilan secara berulang kali. Presisi metode dinyatakan sebagai **simpangan baku relatif atau koefisien variasi**. Pengujian presisi dilakukan dengan tiga cara penentuan yang terpisah yaitu keterulangan (ripitabilitas), presisi antara, dan ketertiruan (reproduisibilitas).

- **Keterulangan** (Ripitabilitas) adalah presisi intra penetapan kadar yang menunjukkan ukuran kemampuan metode untuk memunculkan hasil yang mirip untuk sampel sama tetapi berbeda dalam penyiapannya. Penetapan dilakukan oleh seorang analis dalam interval waktu yang pendek menggunakan pereaksi dan peralatan yang sama. Pengujian ripitabilitas dapat dilakukan dengan menetapkan kadar 6 larutan berbeda dengan konsentrasi sama 100% dari konsentrasi aktual, atau 3 larutan sampel pada konsentrasi 80%, 100%, dan 120%. Ripitabilitas digunakan untuk mengevaluasi kinerja kondisi metode dan mengestimasi keragaman hasil dari seorang analis dan sistem pengukuran untuk sampel tertentu.
- **Presisi antara** adalah presisi antar penetapan kadar yang dilakukan pada kondisi berbeda di laboratorium sama pada hari yang berbeda, oleh analis yang berbeda, dengan pereaksi dan peralatan yang berbeda. Pengujian ini mengukur keragaman intra laboratorium dalam kondisi yang berbeda. Uji presisi antara tidak perlu dilakukan jika uji reproduisibilitas telah dilakukan. Uji presisi antara dulu disebut sebagai ruggedness test.
- **Ketertiruan** (reproduisibilitas) adalah presisi antar penetapan kadar sampel homogen yang dilakukan di laboratorium yang berbeda, pada waktu yang berbeda, oleh analis yang berbeda, menggunakan peralatan dan pereaksi yang berbeda. Sampel homogen disiapkan lalu dibagikan ke beberapa laboratoria untuk ditentukan kadarnya. Oleh karena itu uji ini disebut juga studi kolaboratif.

Kriteria penerimaan uji presisi dan presisi antara dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4: Kriteria penerimaan uji presisi metode

Pengujian	Repeatabilitas dan presisi antara	
	Level dan Rentang konsentrasi	Kriteria
Penetapan kadar atau keseragaman kandungan	3 level dengan 3 kali 70, 100, 130% atau 6 penetapan pada 100%	RSD \leq 2,0%
Disolusi	12 sampel kadar rendah	RSD \leq 20%
Cemaran	6 replikat pada LOQ	RSD \leq 20,0%
Cleaning validation	6 replikat pada 10 LOQ	RSD \leq 20,0%

Ketegaran metode (*robustness*)

Ketegaran metode adalah kemampuan atau kapasitas suatu metode untuk tidak terganggu oleh variasi faktor yang berpengaruh pada metode. Ketegaran memberikan indikasi bahwa metode dapat diandalkan pada kondisi aplikasi yang normal. Variasi faktor perlu ditentukan, misalnya variasi suhu, kelembaban ruang, pH, kandungan pelarut organik, kualitas kolom, dll. Sebelum pengujian dilakukan perlu ditentukan dahulu faktor-faktor yang akan berpengaruh terhadap hasil analisis, setelah itu dilakukan desain percobaan. Ada dua jenis desain percobaan, yaitu desain percobaan yang dikembangkan oleh Plackett-Burman, dan desain berdasarkan Satu faktor pada waktu yang sama (OFAT, one factor at a time). Perhitungan adanya pengaruh terhadap hasil analisis dilakukan secara statistik menggunakan ANOVA.

V. TANTANGAN YANG BERKAITAN DENGAN KUALITAS OBAT

" I hear and I forget, I see and I remember. I do and I understand."- Confucius.

Berbagai masalah dan tantangan pada pengawasan kualitas obat disebabkan oleh adanya penemuan dan pengembangan sediaan baru yang dipicu perkembangan ilmu dan teknologi di bidang farmasi, persyaratan kualitas baru, dan harapan kualitas hidup yang meningkat. Masalah dan tantangan ini perlu diantisipasi dan dicarikan solusinya. Kerjasama tripartit yaitu Pemerintahan, Perguruan tinggi Farmasi dan Industri Farmasi sangat diharapkan dalam penyelesaian masalah dan tantangan ini.

V.1. Perkembangan obat tipe biologi (*Biopharmaceutical drug*)

Lompatan perkembangan obat tipe biologi kini sangat cepat untuk penyembuhan penyakit yang pada dasarnya tidak mampu diatasi oleh obat-obat kimiawi biasa atau belum ditemukan solusi pengobatannya. Perkembangan obat tipe biologi mengarah ke DNA, fusi sel dan rekayasa genetika sejalan dengan penelitian bioteknologi modern. Obat-obat tipe biologi yang berkembang saat ini meliputi obat rekombinan protein terapeutik untuk penyembuhan penyakit akibat kanker, serangan jantung, stroke, diabetes, anemia, hemofilia, dll. Masalah yang dihadapi obat tipe biologi adalah berat molekul senyawanya yang sangat besar (makromolekul) dibandingkan obat kimiawi. Yang kedua adalah spesifikasi kualitas, keamanan dan kemanfaatannya lebih ketat dan rumit sehingga metode pengujian bioanalisis untuk penjaminan dan pengawasan kualitas obat tipe biologi juga lebih ketat dan rumit. Validasi metode bioanalisis makro molekul berbeda dibandingkan dengan cara validasi metode analisis kimia biasa (Miller, K.J. dkk, 2001).

V.2. Spesifikasi Obat Multi Sumber

Obat multi sumber dahulu disebut obat generik adalah obat yang secara farmasetika sama, namun secara terapeutik mungkin sama atau tidak sama dengan obat inovator yang pertama kali mendapat izin edar. Obat multi sumber yang mempunyai kesetaraan terapeutik dapat saling bertukar (*interchangeable*). Persyaratan obat dapat saling bertukar menjadi lebih ketat, bukan hanya pada spesifikasi kualitas, keamanan, dan kemanfaatannya saja tetapi juga pada kesamaan terapeutiknya. Penilaian kesetaraan terapeutik melibatkan uji *in vivo* seperti uji bioekuivalensi, uji farmakodinamik dan uji klinik komparatif. Beberapa sediaan obat multi sumber tidak perlu diuji kesetaraannya karena dianggap sudah setara. Tetapi kebanyakan obat multi sumber ini berupa padat seperti tablet dan kapsul, kemungkinan persyaratan kesetaraan terapeutik akan diterapkan. Badan regulasi obat nasional perlu mempertimbangkan ini dalam penyusunan spesifikasi dan persyaratannya. Pengujian kesetaraan terapeutik akan melibatkan analisis obat dalam sampel biologi, memerlukan keahlian khusus dan peralatan analitik yang canggih (Sumirtapura, Y.C., 2007, WHO, 2007, Shah, V.P., dkk., 1992)).

V.3. Harmonisasi ASEAN

Harmonisasi ASEAN yang mulai diberlakukan pada 2008 bisa menjadi ancaman dan sekaligus peluang. Bagi industri farmasi yang siap dengan kualitas obat yang sesuai standar kualitas merupakan kesempatan yang menguntungkan karena dapat bersaing dengan industri lain dari wilayah ASEAN. Sedangkan industri farmasi yang belum siap akan mengalami hambatan karena kualitas produknya tidak dapat bersaing. Strategi untuk menghadapi harmonisasi di bidang farmasi ASEAN ini adalah antara lain meningkatkan daya saing produk obat melalui pemenuhan terhadap persyaratan standar obat dunia meliputi persyaratan dan teknis registrasi obat meliputi keamanan, kualitas dan kemanfaatannya serta persyaratan dan Standar CPOB yang dinamis.

Dalam kedua persyaratan tersebut terdapat adanya keharusan uji BA/BE untuk obat-obat tertentu yang akan dipasarkan di negara-negara ASEAN, yang belum tentu dapat dipenuhi oleh sebagian besar industri. Biaya uji BA/BE setiap item obat bervariasi antara Rp 100 juta - 800 juta. Sedangkan untuk penyediaan dan operasional sebuah laboratorium BA/BE diperlukan dana sekitar Rp 7 miliar. Penyediaan dana sebesar itu tentu menyulitkan industri farmasi kecil. Namun kondisi ini menjadikan Laboratorium BA/BE peluang bisnis baru dengan pangsa pasarnya sekitar Rp.1 trilyun dari negara kita saja, belum dari negara ASEAN. (Pharma Biz 2008, dan Sumirtapura, YC. 2007)

V.4. Kualitas Obat Tradisional.

Sediaan Farmasi mencakup juga obat tradisional. Masalah dalam pengawasan kualitas obat tradisional berbeda dibandingkan dengan obat kimiawi karena obat tradisional umumnya terdiri dari beberapa konstituen, bahan aktifnya belum diketahui dan kadarnya selalu bervariasi, bahan pembanding untuk pengujian bahan aktif belum tersedia secara komersial, dan banyak faktor berpengaruh pada kualitasnya. Kualitas sediaan obat tradisional sangat tergantung pada kualitas simplisianya, teknik pengolahan, dan sumber tanamannya. Oleh karena itu perlu standarisasi obat tradisional, penelitian senyawa markernya dan penerapan konsep pengawasan kualitas seperti obat kimia (Suganda, A..S, 2008, Ibrahim, S, 2008).

V.5. Keterbatasan Farmakope Indonesia edisi IV, 1995

Farmakope Indonesia edisi IV hanya memuat 958 monografi, kebanyakan untuk bahan baku obat saja. Beberapa monografi sediaan belum dicantumkan dalam FI IV ini. Jangkauan penerapan FI IV sangat terbatas dibandingkan dengan USP 30-NF 25 tahun 2007. Di samping itu banyak obat yang kini sudah beredar di Indonesia, tetapi monografi bahan baku dan sediaannya belum tercantum dalam FI IV. Keterbatasan ini akan menyulitkan pelaksanaan

pengawasan kualitas obat yang beredar di pasaran. Keterbatasan FI IV harus segera diatasi dengan penerbitan Farmakope Indonesia edisi baru. Kerjasama antara Pemerintahan dalam hal ini Badan POM dan Departemen Kesehatan harus terjalin erat dengan Perguruan Tinggi Farmasi dan Industri Farmasi dalam rangka memecahkan hal ini.

V.6. Ketersediaan Bahan Pembanding

Bahan pembanding diproduksi hanya oleh badan yang berwenang saja, misalnya di Indonesia adalah Pusat Pemeriksaan Obat dan Makanan Nasional, Bahan pembanding harus dievaluasi kesesuaiannya dan dibandingkan terhadap baku pembanding primernya. Penyediaan dan produksi bahan baku pembanding membutuhkan pengujian yang teliti, lama dan mahal. Keterbatasan dan kelangkaan Bahan pembanding akan menyulitkan dan menghambat pengawasan kualitas obat. Di samping itu kebutuhan akan bahan pembanding akan meningkat dengan banyaknya obat baru dan produk baru yang dizinkan. Banyak solusi yang mungkin dapat menyelesaikan masalah keterbatasan ini. Pertama spesifikasi produk baru disusun sedemikian rupa sesedikit mungkin yang menggunakan bahan pembanding. Yang kedua harus ada metode alternatif yang tidak memerlukan bahan pembanding namun tetap memberikan hasil yang memuaskan. Kedua cara ini dapat mengurangi penggunaan bahan pembanding walaupun banyak menimbulkan kritik.

V.7. Peredaran Obat Palsu

Obat palsu merupakan obat yang dengan sengaja dan curang diberi penandaan yang tidak benar berkenaan dengan identitas dan atau sumbernya. Obat palsu dapat meliputi obat dengan kandungan yang benar, kandungan yang tidak benar, tanpa kandungan bahan aktif, kandungan bahan aktif tidak sesuai, atau dengan pengemasan yang palsu. Pemalsuan dapat dilakukan terhadap obat bermerek atau obat generik yang dapat terjadi secara nasional maupun

internasional. Pengungkapan kepalsuan obat hanya dapat dilakukan oleh pemeriksaan laboratorium yang dilanjutkan di persidangan. Kemampuan analisis untuk mengungkap kepalsuan obat dari ahli analisis farmasi perlu ditingkatkan. Obat palsu tentu saja tidak dapat terjamin kualitas, keamanan, dan kemanfaatannya. Korban akibat obat palsu bukan hanya pasien saja tetapi juga meliputi industri farmasi, distributor, pemerintah dan tenaga kesehatan termasuk apoteker (WHO, 2003 dan Pharma, Biz, 2008).

VI. PEMIKIRAN DAN RENCANA KE DEPAN

"Theory guides, experiment decides"-
I.M. Kolthoff.

Masalah dan tantangan yang diuraikan di atas perlu dijadikan peluang untuk meningkatkan peranan dan penelitian Analisis Farmasi. Penyelesaian masalah yang dihadapi dalam pengawasan kualitas tidak dapat diselesaikan hanya oleh Analisis Farmasi, tetapi harus melibatkan semua pihak yang berkepentingan. Kerja sama lintas disiplin dan sektoral perlu ditingkatkan terutama antara Pemerintah, Perguruan tinggi Farmasi dan Industri Farmasi.

Dengan mempertimbangkan perkembangan ilmu dan teknologi di bidang Farmasi, visi-misi dan kebijakan mutu ITB, serta tugas-amanah yang diemban sebagai Guru Besar ITB dalam bidang Analisis Farmasi penulis mempunyai tekad untuk tetap konsisten mengembangkan diri dan menunaikan tugas Tri Dharma Perguruan Tinggi mencakup Pengajaran, Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat. Dalam bidang pengajaran penulis tetap mengajar mata kuliah dasar dan keahlian Analisis Farmasi, Analisis Senyawa Aktif, Pemisahan Analitik, dan Pengembangan dan Validasi Metode Analisis. Penulis memberikan bimbingan tugas akhir/thesis/disertasi khususnya dalam bidang Analisis Farmasi, Analisis dan Keamanan Makanan dan umumnya dalam bidang

Farmakokimia. Dalam bidang penelitian penulis tetap melaksanakan penelitian yang bertema pengembangan dan validasi metode analisis untuk berbagai tujuan. Penelitian ini sesuai dengan road-map penelitian KK Farmakokimia ataupun Sekolah Farmasi ITB, dengan target publikasi dalam seminar dan jurnal ilmiah baik nasional maupun internasional. Pada saat ini penulis menjadi anggota Komisi Penelitian dan Pengabdian Masyarakat - LPPM ITB dan ketua merangkap anggota dewan redaksi majalah ilmiah Acta Pharmaceutica Indonesia, Dalam bidang Pengabdian kepada Masyarakat, penulis menjadi tenaga ahli di Badan POM dan PPOMN serta Asesor Kepala di KAN BSN.. Di samping itu penulis masih memberikan layanan konsultasi, pelatihan dan kerjasama pengembangan metode dengan beberapa industri Farmasi dan Departemen Teknis lainnya.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa rencana pada masa depan ini akan sulit terwujud tanpa bantuan dan dukungan semua pihak terutama ITB dan pihak-pihak lain yang berkepentingan dalam bidang farmasi dan kesehatan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan yang berbahagia ini izinkanlah penulis menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga untuk ayahanda Haji Kajat Surantaatmadja (alm) dan ibunda Hajjah Enih Suhanah yang telah membesarkan, mendidik dan membimbing penulis dengan penuh kesabaran dan perhatian. Ucapan terimakasih penulis sampaikan untuk kedua mertua ayahanda R.S. Brataatmadja (alm) dan ibunda Fatimah Asitaningsih (alm) atas segala dorongan untuk tetap berkarya dan bantuannya kepada kami sekeluarga. Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada Keluarga Besar H. Kajat Surantaatmadja dan Keluarga Besar R.S. Brataatmadja yang dengan kasih sayangnya tetap memberikan semangat dan dorongan kepada kami sekeluarga. Ungkapan rasa cinta dan terimakasih yang sedalam-dalamnya penulis sampaikan kepada isteri tercinta Tenny Sri

Garyati, BA, Dipl. S.V. beserta putra dan putri : Imeliana Rahmawati, Virgorini S Irawati, Pradipta Maheswara, Aria Pinandita, dan Rizka Medina, atas segala keikhlasan, kesetiaan, kesabaran dan kasih sayang yang selalu mendampingi penulis dalam berkarya di masa mudah dan susah.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada para Guru dan Dosen penulis dari SD sampai Universitas, para Dosen senior beserta rekan-rekan sejawat di Sekolah Farmasi ITB, terutama rekan-rekan di Kelompok Keilmuan Farmakokimia. Penghargaan dan terima kasih penulis sampaikan kepada Prof. Elin Yulinah S, Prof. Yeyet Cahyati S, Prof. Andreanus A.S., Prof. Asep Gana Suganda, Prof. Buchari, dan Prof. Ibnu Ghalib Gandjar (Farmasi UGM) yang telah menjadi sponsor dan memberikan referensi atas usulan Guru Besar penulis. Tidak lupa penulis menyampaikan terima kasih kepada Ketua dan anggota Senat, Dekan dan para Wakil Dekan, para Ketua Program Studi, Staf Non akademik Sekolah Farmasi atas segala dukungan dan bantuannya kepada penulis selama ini.

Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih kepada Pimpinan Eksekutif dan Normatif ITB, para rekan di Majelis Guru Besar ITB, para sejawat Pimpinan DPP ISFI, para sejawat di Badan POM RI, para sejawat di KAN-BSN, serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu demi satu di sini atas kerja sama dan dukungannya selama ini.

Tanpa saudara dan rekan-rekan semua, rasanya apa yang penulis raih sekarang ini tidak akan terlaksana. Hanya Allah SWT jualah yang akan membalas semua kebaikan dengan pahala yang berlipat ganda. Amien. ♦

DAFTAR PUSTAKA

1. Abdel-Monem, M. M., and Henkel, J. G., 1978. **"Essential of Drug Product Quality"**, The CV. Mosby Company, St Louis.
2. Ahuja, S. and Dong, M.W., 2005, **"Handbook of Pharmaceutical Analysis by**

HPLC", 1st ed., Elsevier Academic Press, Amsterdam.

3. Anonimus, 2008. **"Masalah Aktual di Bidang Obat tahun 2008"**, Pharma Biz Indonesia, Volume 02, edisi 15 September 2008, hal 25- 27.
4. Ariani, D. W., 1999, **"Manajemen Kualitas"**, Penerbit Universitas Atma Jaya, Yogyakarta.
5. Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2006., **" Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik"**., Badan POM, Jakarta.
6. Connors, K. A., 1977, "Pharmaceutical Analysis as a Branch of Pharmaceutics", *Am. J. Pharm. Educ.*, 41, 301-303.
7. Connors, K. A., 1982., **"A Textbook of Pharmaceutical Analysis"**, 3rd ed., John Willey & Sons, New York.
8. Cowen, D. L., and Helfand, W. H., 1990., **"Pharmacy, An Illustrated History"**, Harry N. Abrams, Inc., Publishers, New York.
9. DirJen POM, DepKes RI 1995, Farmakope Indonesia, Edisi IV, Departemen Kesehatan RI, Jakarta.
10. Ermer, J. and Miller, J. H. McB. (Ed.), 2005, **"Method Validation in Pharmaceutical Analysis"**, Wiley-VCH Verlag GMBH & Co., Weinheim.
11. Hutchins, G. W., 1991, **"Introduction to Quality Control, Assurance, and Mangement"**, Macmillan Publishing Company, New York.
12. Ibrahim, S, 1997., "Penggunaan Statistika dalam Validasi Metode Analitik dan Penerapannya", Prosiding Temu Ilmiah Nasional Bidang Farmasi, Vol. 1, Jurusan Farmasi, FMIPA ITB, Juni-Juli, VI-15 s/d VI-34.
13. Ibrahim, S., **"Konsep Pengawasan Mutu Obat Tradisional"**, dalam Forum Sosialisasi Peraturan Pengawasan Mutu Obat Tradisional Indonesia, Badan POM, 13 Nopember 2008, Jakarta.
14. Ibrahim, S., 2004, "Berbagai Pendekatan pada Penaksiran Batas Deteksi dan Batas Kuantisasi Suatu Metode Analisis Instrumen". *Acta Pharm. Indones.* Vol.29, No 4, Desember, 153- 159.
15. Ibrahim, S., 2005, "Berbagai Pendekatan Pengujian Kelinieran Kurva Baku

- pada Metode Analisis Instrumental”, *Acta Pharm. Indones.*, Vol. 30, No. 1, Maret, 30-34.
16. Ibrahim, S., 2005., “The Role and Position of Pharmaceutical Analysis in Drug Discovery and Development”, Regional Conference of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, September, 15 – 16, Institut Teknologi Bandung, Bandung.
 17. Kartasasmita, R.E., dan Gusdinar, T., 2004, “ Perbedaan Obat dan Alat Kesehatan”, *Acta Pharm. Indones.* Vol 29, No 4, 160 – 164.
 18. Kazakevich, Y. And LoBruto, R., 2007, “**HPLC for Pharmaceutical Scientist**”, John Willey & Sons, Inc., New Jersey.
 19. Keputusan Kepala Badan POM No. HK.00.05.3.1950/SK/KBPOM/ tahun 2003 tentang **Kriteria dan tata laksana registrasi obat**.
 20. Miller, K.L., et al., 2001., “ Workshop on Bioanalytical Methods Validation for Macro molecules: Summary Report”, *Pharm. Res.*, Vol. 18, No. 9 September, 1373-1383.
 21. Munson, J.M. (Ed.), 1991, “**Analisis Farmasi - Metode Modern**”, terjemahan Harjana, Airlangga University Press, Surabaya.
 22. Mutschler, E., 1996., “**Arzneimittelwirkungen**, 7 Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mBH, Stuttgart, S.3.
 23. Pandit, N. K., 2007., “**Introduction to the Pharmaceutical Science**”, 1st ed., Lippincot William & Wilkins, Philadelphia.
 24. Peraturan Menteri Kesehatan RI, Nomor 1010/MenKes/2008, tentang Registrasi Obat
 25. Peraturan Menteri Kesehatan RI, Nomor 9/Menkes/Per/X/1993, tentang Wajib Daftar Obat Jadi.
 26. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 1993, tentang **Pengawasan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan**.
 27. Roth, H.J., dan Blasehke, G., 1994, Analisis Farmasi, terjemahan S. Kisman dan S. Ibrahim, Cetakan II, Gajah Mada University Press, Yogyakarta,
 28. Satiadarma, K., dkk. 2004. “**Asas Pengembangan Prosedur Analisis**”, ed Pertama, Airlangga University Press, Surabaya.
 29. Schirmer, R. E., 1982., “**Modern Methods of Pharmaceutical Analysis**”., CRC Press. Inc. Boca Raton, Florida.
 30. Shah, V.P., et al, 1992, “Analytical Method Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Study”, *Pharm. Res.* 9 (4), 588.
 31. Smith, R. V., 1977, “Analytical Pharmaceutical Chemistry- Bridging Disciplines and Interest”, *Am. J. Pharm. Educ.*, 41, 298-299.
 32. Sonnedecker, G., 1976., “**Kremer’s and Urdang’s History of Pharmacy**”. 4th ed., Lippincot, Philadelphia.
 33. Stewart, J. T., 1977., “ Pharmaceutical Analysis- Who Needs it?”, *Am. J. Pharm. Educ.*, 41, 299-301.
 34. Suganda, A. G., 2008., “**Standarisasi dari Hulu sampai Hilir Syarat Tegaknya Keamanan, Manfaat dan Kualitas Obat bahan Alam**”, Pidato Ilmiah Guru Besar Institut Teknologi Bandung, Majelis Guru Besar ITB, Bandung, 2008.
 35. Sumirtapura, Y. C., 2007., “**Penerapan Konsep Biofarmasi dan Farmakokinetika dalam Peningkatan Kualitas Sediaan Obat dan Pengobatan**”., Pidato Ilmiah Guru Besar Insitut Teknologi Bandung, Majelis Guru Besar ITB, Bandung.
 36. Swartz, M.E. and Krull, I.S., 1997, “**Analytical Method Development and Validation**”, Marcel Dekker, Inc., New York.
 37. The United States Pharmacopeial Convention, 2007, United States Pharmacopeial, 30th ed. – National Formulasi 25th ed., Rockville, 680 – 683
 38. Undang-undang Nomor 23 Tahun 1992, tentang **Kesehatan** (Lembaran Negara Tahun 1992 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 3495)
 39. Urdang, G., 1951., “ The development of Pharmacopoeias, *Bull. World Health Organization*, 4, 577.
 40. Watson, D.V., 2005., “**Pharmaceutical Analysis**”, 2 nd ed., Elsevier Ltd.,

Printed in China.

41. Webb, L.W., "Research", in Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Troy, D.B.(Ed.), Lippincot William & Wilkin, Philadelphia, 87-95.
42. World Health Organization, 1999, "Guidelines for the Development of Measures to Combat Counterfeit drugs", Department of Essential Drugs and Other Medicines. WHO, Geneva.
43. World Health Organization, 2003., "Effective medicines regulation: ensuring safety, efficacy, and safety" Bulletin WHO. Geneva.
44. World Health Organization, 2007, **Pemastian Mutu Obat: Kompedium pedoman dan Bahan-bahan terkait**, Terjemahan Syahputri, M.V. Penerbit Buku Kedokteran EGC,, Jakarta.
45. Yu, L. X., 2007,. " Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control", *Pharm. Res.* 25,(4), April, 781-791.

CURRICULUM VITAE



Nama : **Prof.Dr. Slamet Ibrahim Surantaatmadja**
Tempat & tanggal lahir : Subang 30 Mei 1952
Kelompok Keilmuan : Farmakokimia
Fakultas/Sekolah : Sekolah Farmasi ITB
Kelompok Keilmuan : Farmakokimia
Bidang Keahlian : Farmasi
Jabatan Fungsional/Pangkat : Guru Besar/IVB

Status Keluarga:

- Nama Istri : Tenny Sri Garyati Brataatmadja, BA, Dipl.S.V.
- Nama Anak :
 1. Imeliana Rahmawati
 2. Virgorini S.Irawati
 3. Pradipta Maheswara
 4. Aria Pinandita
 5. Rizka Medina
- Alamat Kantor : Sekolah Farmasi ITB, Gedung Yusup Panigoro
Jl. Ganesa 10 Bandung, 40132,
Telp. 022 - 2504852, 2514421
- e-mail : sibrhim@fa.itb.ac.id
- Alamat Rumah : Jl. Kanayakan No. D-57 Dago Bandung 40135
Telp. 022 2505062

Riwayat Pendidikan:

No	Jenjang Pendidikan	Perguruan Tinggi	Thn. lulus	Gelar	Bidang
1	Sarjana	ITB	1976	Sarjana	Farmasi
2	Profesi	ITB	1977	Apoteker	Farmasi
3	Magister	Univ. Montpellier	1979	DEA	Farmasi*
4	S-3	Univ. Montpellier	1981	Doktor	Farmasi*

* *Bidang Metrologi Cemaran dalam Makanan dan Lingkungan (Metrologie des polluants dans l'alimentation et l'environnement)*

Riwayat Jabatan Fungsional:

No	Nama Jabatan	TMT
1	Asisten Ahli Madya	1 Januari 1977
2	Asistem Ahli	1 April 1982
3	Lektor Muda	1 April 1985
4	Lektor Madya	1 Januari 1989
5	Lektor	1 Oktober 1993
6	Lektor Kepala Madya	1 Januari 1999
7	Lektor Kepala	1 Januari 2001
8	Guru Besar	1 Agustus 2008

Jabatan Pimpinan di ITB:

No	Nama Jabatan	TMT
1	Sekretaris Jurusan Farmasi FMIPA ITB Bidang Kemahasiswaan	1996 - 1998
2	Pembantu Dekan III FMIPA ITB	1998 - 2001
3	Ketua UBI Farmasi Analisis	2004 - 2005
4	Ketua KK Farmakokimia SF ITB	2006 -

DAFTAR PUBLIKASI (5 TAHUN TERAKHIR)

Dalam jurnal internasional

- 1 Wisnu Cahyadi, Kurnia Firman, **Slamet Ibrahim**, Embit Kartadarma, Ion pair high performance liquid chromatography for the determination of iodine species in iodized salt, Asean Food Journal, Vol. 13, No. 1 Januari 2004, hal. 53-6
- 2 Daryono H. Tjahjono, **Slamet I. Surantaatmadja**, Sasanti T. Darijanto, Analysis Glucosamine in Cream Dosage form and Diffusion Liquid by High Performance Liquid Chromatography, Journal of Ion Exchange, Vol 18, No. 4, Oktober 2007, 276–277, ISSN 0915-860X
- 3 Leni H.A. Priyatno, Elin Y. Sukandar, **Slamet Ibrahim**, I Ketut Adnyana,

Xanthine Oxydase Inhibitor Activity of Terpenoid and Pyrrole Compound Isolated from Snake Fruit (*Salacca edulis* Reinw) CV Bongkok. Journal of Applied Science, 7(20), 3127-3130, 2007, ISSN 1812-5654

- 4 Nugrahani I., Asyarie S., Soewandhi S.N., **Ibrahim S.**, The Antibiotic Potency of Amoxicillin –Clavulanate Co-Crystal, International Journal of Pharmacology, 3(6), 475-481, 2007, ISSN 1811-7775
- 5 Nugrahani I., Asyarie S., Soewandhi S.N., **Ibrahim S.**, The Cold Contact Method as a Simple Drug Interaction Detection System, Research Letter in Physical Chemistry Vol. 2008, article ID 169247, DOI:10.1155/2008/169247 (Accepted, in press)

Dalam jurnal Nasional

- 1 Wisnu Cahyadi, Kurnia Firman, **Slamet Ibrahim**, Embit Kartadarma, Penetapan kadar iodida dan iodat dalam garam beriodium dengan metode kromatografi cair kinerja tinggi, Jurnal Teknologi dan Industri Pangan, Vol. XV No. 1, 2004, 20-27
- 2 Daryono Hadi Tjahjono, **Slamet Ibrahim**, Amir Musadad, Mudasir, Hidenari Inoue, Development of physicochemical and spectroscopic method for studying the interaction of cationic porphyrin with DNA (part II: determination of binding mode), Acta Pharmaceutica Indonesia, XXIX, No. 1, Maret. 2004, 1-11
- 3 Irda Fidrianny, Komar Ruslan, **Slamet Ibrahim**, Sedah Cinderalas, Karakterisasi simplisia dan Ekstrak daging buah pala (*Myristica fragrans*), Acta Pharmaceutica Indonesia, XXIX, No. 1, Maret. 2004, 12-18
- 4 **Slamet Ibrahim**, Sophi Damayanti, Yeni Riani, Penetapan kecermatan dan keseksamaan metode kolorimetri menggunakan floroglusin untuk menetapkan kadar hidrokuinon dalam krim pemucat, Acta Pharmaceutica Indonesia, XXIX, No. 1, Maret. 2004, 22
- 5 **Slamet Ibrahim**, Berbagai pendekatan pada penaksiran batas deteksi dan batas kuantisasi suatu metode analisis , Acta Pharmaceutica Indonesia, XXIX, No.4, Des., 2004, 153-159.

- 6 **Slamet Ibrahim**, Berbagai pendekatan pengujian kelinieran kurva baku pada analisis instrumen, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXX, No.1, Maret, 2005, 153-159, I.
- 7 Jessie Sofia Pamudji, Fauzi Syuib, Yeyet Cahyati Sumirtapura, **Slamet Ibrahim**, Telaah pelepasan dekstrometorfam HBr dari tablet matriks Eudragit RSPO pada berbagai medium, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXX, No.3, Sept., 2005, 89-93.
- 8 **Slamet Ibrahim**, Marlia Singgih, Sigit Suryanti, Pengujian kinerja kolom fase balik C-18 untuk pemisahan kromatografi campuran trimetoprim sulfametoksazol, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXX, No.3, Sept., 2005, 111-114.
- 9 Rahmana Emran Kartasasmita, Daryono Hadi Tjahjono, **Slamet Ibrahim**, Analysis of glibenclamide in herbal medicine by high performance liquid chromatography with fluorescence detection, *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXX, No.3, Sept., 2005, 111-114
- 10 **Slamet Ibrahim**, Penentuan kadar beberapa pemanis sintetik dalam makanan jajanan dengan metode kromatografi cair kinerja tinggi, *Jurnal INFOMATEK Vol. VIII, No.1, Maret 2006, ISSN 1411-0865.*
- 11 Leni Herliani, **Slamet Ibrahim**, I Ketut Adnyana, Elin Yualinah Sukandar, Aktivitas antioksidan ekstrak daging buah salak varietas Bongkok (*Salacca edulis Reinvo*), *Acta Pharmaceutica Indonesia*, vol XXXI, No. 1 Maret 2006, 24-27
- 12 Nugrahani I, Murat A.S., Asyarie S., Soewandi S.N., **Ibrahim S.**, Konfirmasi Metode Kontak dengan DSC dan XRD untuk penentuan Jenis Interaksi Fisika Pseudo Efedrin HCl Parasetanol dan Antalgin-Fenilbutazon(II) , *Artocarpus Media Pharmaceutical Indonesia*, 2006, (7)
- 13 Nugrahani I, **Ibrahim S.**, Soewandi S.N., Asyarie S., Karakterisasi rekristalit antalgin-fenilbutazon dengan pelarut aseton sebagai suatu system interaksi fisika, *jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, Vol. 5, No. 1, April 2007, ISSN 1693-1831

Prosiding seminar/simposium internasional

- 1 Daryono Hadi Tjahjono, Rita Sobariah, **Slamet Ibrahim**, Rahmana Emran Kartasasmita, Sophi Damayanti, Analysis of some nitrofurans derivatives residue in shrimp by high performance liquid chromatography, *Regional Conference for Young Chemist 2004, USM, Penang 13-14 April 2004*
- 2 Daryono Hadi Tjahjono, Ignata Bungin, **Slamet Ibrahim**, Rahmana Emran Kartasasmita, Sophi Damayanti, Development of differential pulse polarographic method for quantitative analysis of iodate in the table salt, *Regional Conference for Young Chemist 2004, USM, Penang 13-14 April 2004*
- 3 **Slamet Ibrahim**, Henry Setiawan, Kurnia Firman, Daryono Hadi Tjahjono, Quantitative analysis of ketamine HCl in injection dosage form by ion-pair high performance liquid chromatography, *Regional Conference for Young Chemist 2004, USM, Penang 13-14 April 2004*
- 4 **Slamet Ibrahim**, The role and position of pharmaceutical analysis in drug discovery and development, *Regional Conference on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, ITB, Bandung, 15–16 September, 2005*
- 5 **Slamet Ibrahim**, Daryono Hadi Tjahjono, NKT Agustini, Rahmana Emran Kartasasmita, Determination of lead in hair coloring preparation by anodic stripping voltametry, *The 2006 Seminar on Analysis Chemistry UGM, Yogyakarta, 9 March 2006*
- 6 Daryono Hadi Tjahjono, Dian Noviyanti, Rahmana Emran Kartasasmita, Amir Musadad, **Slamet Ibrahim**, Analysis of ethanol in tape by gas chromatography, *The 2006 Seminar on Analysis Chemistry UGM, Yogyakarta, 9 March 2006*
- 7 Daryono Hadi Tjahjono, Budiharti HS., Yuningsih Y., Rahmana Emran Kartasasmita, **Slamet Ibrahim**, Amir Musadad, Hidenari Inoue, Molecular modeling intercalation of tetrakis pyrazolium porphyrin into duplex and quadruplex DNA, *Fourth International Conference on Porphyrin and Phthalocyanines, 2006, Rome, 2-7 July, 2006*
- 8 **Slamet Ibrahim**, Daryono Hadi, Musyarofah, Development of differential pulse polarographic method for analyzing nitrofurans and furazolidon

residu in bandeng fish (*Chanos-chanos* Forskal), International Conference on Mathematica and Natural Science, ITB, Bandung, November, 29-30, 2006

- 9 Jessie Sofia Pamudji, Fauzi Syuib, Yeyet Cahyati Sumirtapura, **Slamet Ibrahim**, In vitro and In vivo studies of matrix tablet sodium diclofenac, International Conference on Mathematica and Natural Science, ITB, Bandung, November, 29-30, 2006
- 10 Daryono hadi Tjahjono, **Slamet Ibrahim**, Sakinah Julianti Utami, Determination of ibuprofen concentration in pharmaceutical dosage for and human plasma by high performance liquid chromatography, International Conference on Mathematica and Natural Science, ITB, Bandung, November, 29-30, 2006
- 11 Leni Herliany AP., Elin Yulinah Sukandar, **Slamet Ibrahim**, I Ketut Adnyana, The 4-methoxy carbonyl-1H-pyrrole-2-carboxylic acid from salak fruit, International Conference on Mathematica and Natural Science, ITB, Bandung, November, 29-30, 2006
- 12 **Slamet Ibrahim**, Daryono Hadi Tjahjono, Hariaty Wiratningrum, Development of high performance liquid chromatography method for analysis of ethambutol in tbalet containing other antituberculosic drugs, 6th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, Istanbul Turkey, 8-11 Juli 2007 "Drug of Future, Vol. 22, Suppl. A., July 2007, ISSN 0377-8202, Prous Science
- 13 Daryono Hadi Tjahjono, Yeti Yuningsih, Benny Permana, Rahmana Emran Kartasasmita, Amir Musadad, **Slamet Ibrahim**, Intercalation of tetrakis (pyrazoliumyl) (porphyrin and its copper complex into quaduplex DNA, 6th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, Istanbul Turkey, 8-11 Juli 2007 "Drug of Future, Vol. 22, Suppl. A., July 2007, ISSN 0377-8202, Prous Science

Prosiding seminar/simposium Nasional

- 1 Wisnu Cahyadi, **Slamet Ibrahim**, Kunia Firman, Embit Kartadarma,

Pengaruh proses pemasakan terhadap kestabilan iodat dalam makanan, Seminar MIPA IV, ITB, Bandung, 6-7 Oktober 2004

- 2 Wisnu Cahyadi, Kunia Firman, **Slamet Ibrahim**, Embit Kartadarma, Pengaruh lama penyimpanan terhadap kestabilan iodat dalam garam beriodium, Seminar Nasional dan Kongres PATPI, Jakarta 17-18 Desember 2004
- 3 **Slamet Ibrahim**, Daryono Hadi Tjahjono, Johan Tanzil, Penggunaan senyawa turunan piridin pada penetapan kadar sianida secara kolorimetri, Kongres Ilmiah XIV ISFI, Denpasar, 16-19 Juli 2005
- 4 Sasanti D. Darijanto, **Slamet Ibrahim**, Tifa Cirsa Pokta, Pengembangan sediaan kosmetika asam glikolat dalam bentuk krim dan gel serta uji stabilitas sediaan, Kongres Ilmiah XIV ISFI, Denpasar, 16-19 Juli 2005
- 5 Leni Herlina, Elin Yulinah, **Slamet Ibrahim**, I Ketut Adnyana, Characterization and antioxidant activity of extract from snake fruit (*Salacca edulis*), The 6th National Student conference on Food Science and Technology, UNIKA Soegija-pranata, Semarang 15 Juni 2006.

Hibah Penelitian (Research Award)

- 1 **Slamet Ibrahim**, Elin Yulinah, I Ketut Adnyana, Leni Herliani, Isolasi dan karakterisasi senyawa kimia berkhasiat antioksidan dan antipirai dalam buah salak Bongkok (*Salacca edulis*, Reinw), Riset KK, LPPM – ITB, 2006
- 2 Daryono Hadi Tjahjono, **Slamet Ibrahim**, Rahmana Emran Kartasasmita, Pengembangan dan validasi metode KCKT untuk analisis multivitamin dan asam amino dalam sediaan aminovit, PT. Medion Indonesia-ITB, 2007
- 3 **Slamet Ibrahim**, Elin Yulinah, I Ketut Adnyana, Leni Herliani Aprianti, Aktivitas Antipirai dan elusidasi struktur isolat fraksi etil asetat dari ekstrak buah salak (*Salacca edulis* Reinw) cv Bongkok, Riset KK LPPM ITB, 2007

Penghargaan

- 1 Satyalencana Karya Satya X tahun, Presiden Republik Indonesia, 1996
- 2 ITB Bhakti Wiramadya, Rektor ITB, 1998
- 3 Ganesa Wira Adi Utama, Rektor ITB, 2001
- 4 Lencana pengabdian ITB 25 tahun, Rektor ITB, 2002
- 5 Satya Lencana Karya Satya XX tahun, Presiden Republik Indonesia, 2003
- 6 Satya Lencana Karya Satya XXX tahun, Presiden Republik Indonesia, 2008

Pengalaman Organisasi Profesi

- 1 Anggota Dewan Pakar DPP Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia (ISFI), 2005 - sekarang.
- 2 Anggota International Pharmaceutical Federation (FIP), Member ID 26764.