

BIOFARMASETIKA & FARMAKOKINETIKA TERAPAN

Definisi BIOFARMASETIKA

- Ilmu yang menjelaskan hubungan antara sifat fisikokimia obat, bentuk sediaan pemberian obat, dan rute pemberian terhadap laju dan jumlah absorpsi sistemik obat
- Kajian tentang faktor2 yang mempengaruhi bioavailabilitas obat pada manusia dan hewan untuk memberikan informasi untuk mengoptimalkan aktivitas farmakologi dan terapeutik dari produk obat (American Pharmaceutical Association, 1972).

Faktor-2 yang dimaksud

- Sifat kimia obat (asam atau basa lemah)
- Zat penambah inert (eksipien) dalam formulasi bentuk sediaan
- Metode fabrikasi (granulasi kering/basah)
- Sifat fisiko kimia obat (pKa, ukuran partikel dan distribusi ukuran, koefisien partisi, polimorfisme, dll)
- Stabilitas obat di dalam produk obat
- Pelepasan obat dari produk obat
- Laju disolusi/pelepasan obat dari tempat absorbsinya
- Absorbsi sistemik obat

RUANG LINGKUP

- **FARMAKOLOGI**
- **BIOFARMASI**
- **FARMAKOKINETIKA**
- **FARMAKODINAMIKA**

FARMAKOLOGI

- Pharmacon = obat; logos = ilmu

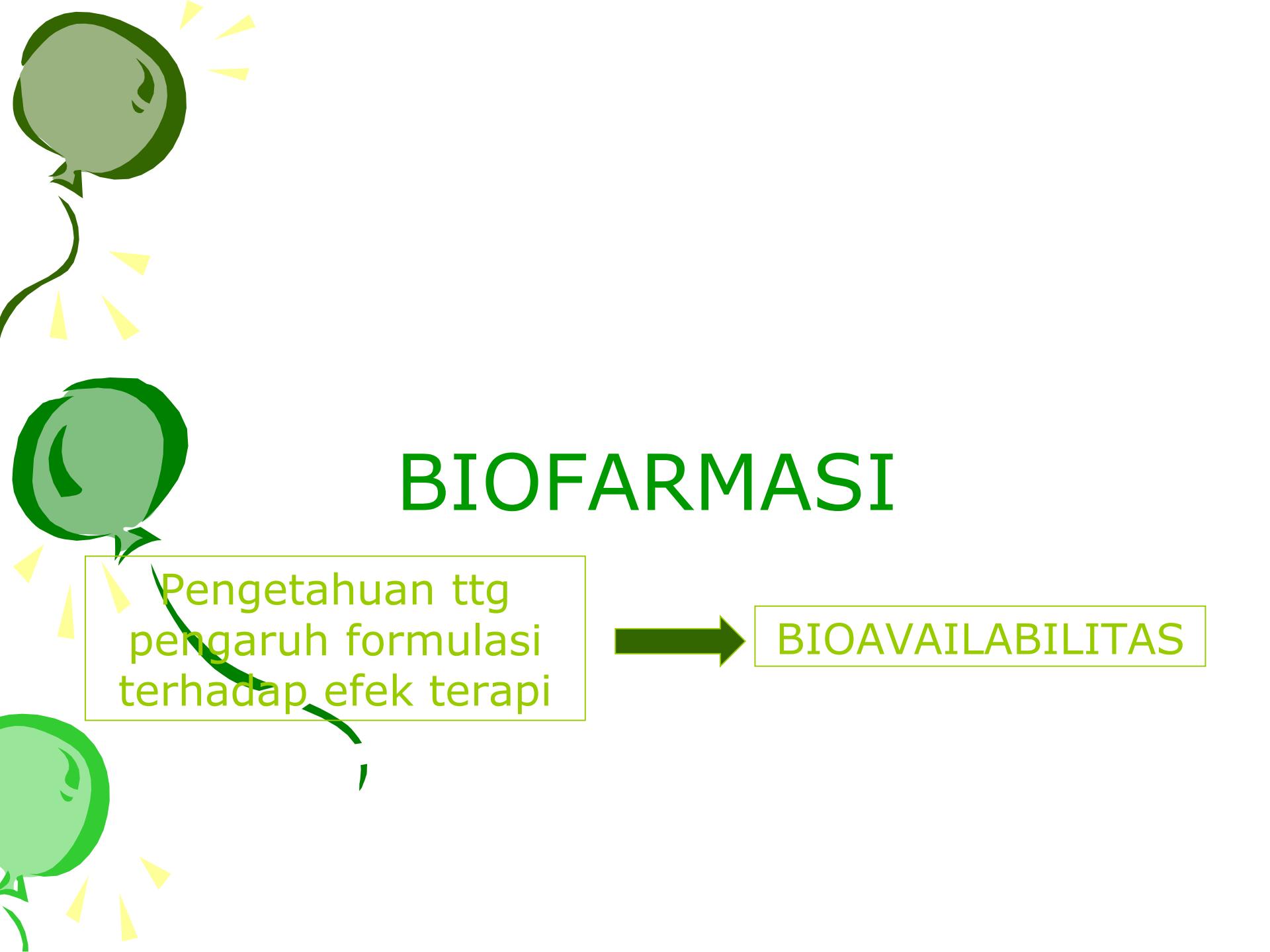
- Ilmu pengetahuan tentang obat
- Ilmu khasiat obat

= Studi tentang bahan-2 yg berinteraksi dgn sistem hidup via proses kimia

- Pengikatan molekul regulator
- Aktivasi / inhibisi proses tubuh normal

—= Mempelajari obat dgn segala aspeknya dlm organisme hidup

- Kimia fisika
- Aktivitas fisiologi
- Absorbsi
- perjalanan



BIOFARMASI

Pengetahuan ttg
pengaruh formulasi
terhadap efek terapi



BIOAVAILABILITAS

FARMAKOKINETIK

- Perjalanan obat di dalam tubuh sejak saat pemberian hingga keluar dari tubuh
- Aksi tubuh terhadap obat



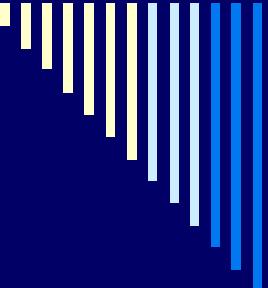
L A D M E R

FARMAKODINAMIK

- Kegiatan obat terhadap organisme hidup
- Aksi obat terhadap tubuh



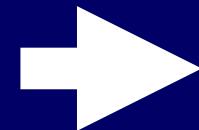
Interaksi dgn reseptor



Penggolongan Obat dalam Terapi

OBAT FARMAKODINAMIKA

- Bekerja pada organisme inang (host)
- Percepat/perlambat proses fisiologi/fgs biokimiawi dlm tubuh



Hormon,
Analgetika
Diuretika

OBAT KEMOTERAPEUTIKA

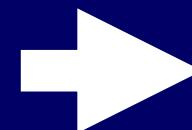
- Bekerja terhadap parasit / kuman dalam tubuh host



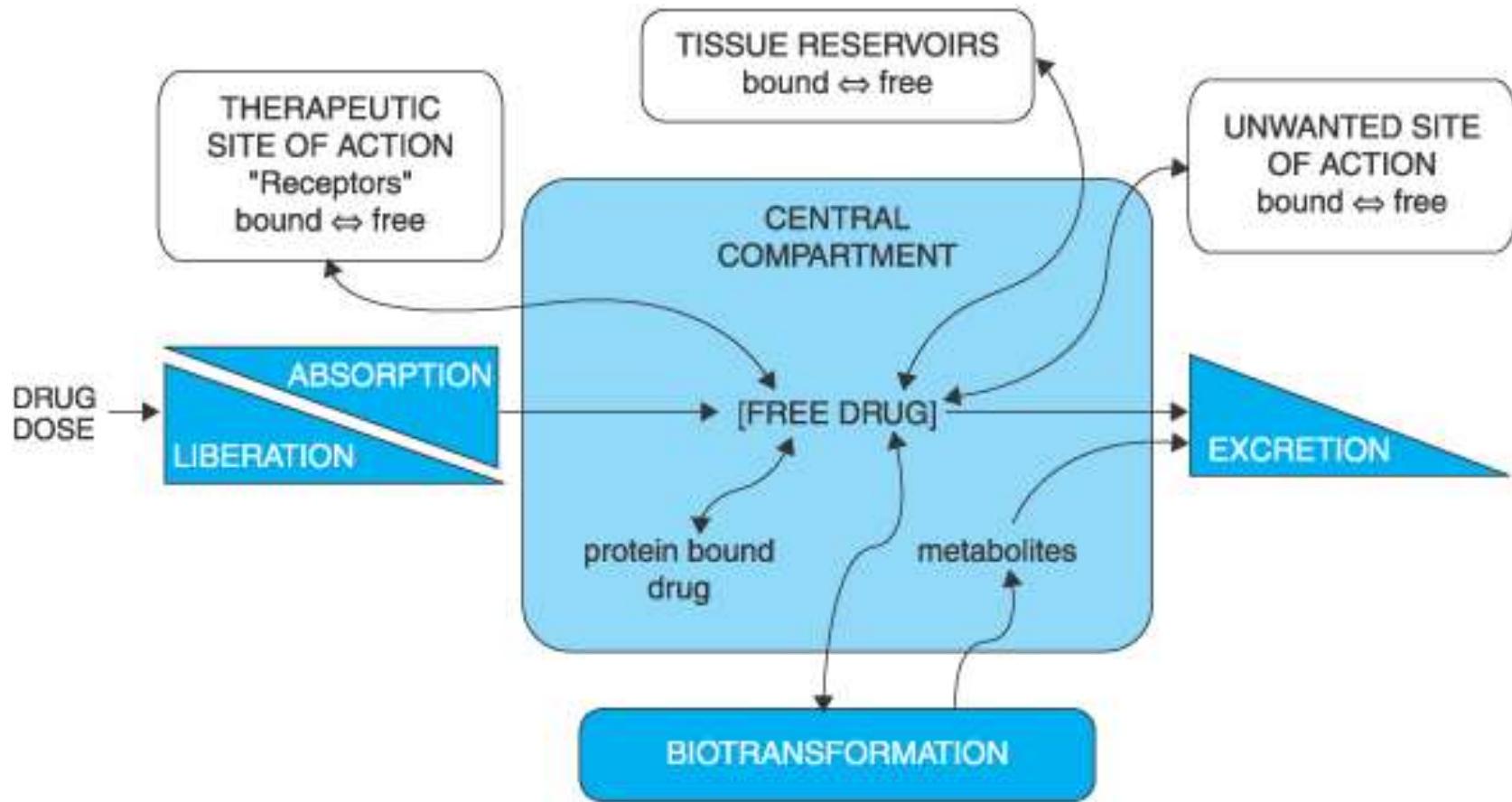
Antimikroba,
Antikanker

OBAT DIAGNOSTIKA

- Membantu pengenalan / diagnosis penyakit / gejalanya



Senyawa
iod,
Inulin



The interrelationship of the absorption, distribution, binding, metabolism, and excretion of a drug and its concentration at its sites of action

Brunton, L.L., et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics, 11th ed., 2006, available as chm file

ABSORBSI

ABSORBSI

= Penyerapan obat dari tempat pemberian, masuk sirkulasi sistemik

- % dosis terabsorbsi
- kecepatan proses (laju absorbsi)

BIOAVAILABILITAS

- = jumlah obat yg mencapai sirkulasi sistemik (utuh/aktif)
- = Obat tertentu
 - Per oral tdk semua diabsorbsi ke sistemik
 - Langsung dimetabolisme di usus atau hati
 - Metabolisme lintas pertama
 - Eliminasi presistemik
 - Dpt dihindari dgn pemberian parenteral, sublingual, atau per rektal
- = dipengaruhi oleh berbagai faktor

DISTRIBUSI

Ditentukan oleh sifat fisikokimia obat

Distribusi 2 fase :

- fase 1 : segera setelah absorpsi, ke organ perfusi baik : jantung, hati, ginjal, otak
- fase 2 : ke otot, visera, kulit, jar. lemak

Ditentukan juga oleh ikatan plasma, hanya yang bebas yang dapat berdifusi

Distribusi ke SSP hrs tembus sawar darah-otak

Ke janin, tembus sawar uri

METABOLISME

METABOLISME (biotransformasi)

- = Proses perubahan struktur kimia obat di dalam tubuh, dikatalisis enzim
- = Perubahan menjadi polar, mdh dieksresi via ginjal

Bentuk dan sifat obat berkaitan dengan metabolisme :

- Umumnya obat dimetabolisme menjadi tidak aktif = akhir kerja obat
- Beberapa metabolit masih aktif, efek obat lama, cenderung toksik
- Ada obat asal tidak aktif, menjadi metabolit aktif (prodrug)

EKSKRESI

= Pengeluaran obat
dari tubuh

- 
- Bentuk asal
 - Metabolit

Organ Ekskresi

- Kulit
- Paru-paru
- Ginjal

keringat
ekspirasi
urin

- 
- Filtrasi glomerulus
 - Sekresi aktif
 - Reabsorbsi pasif

FARMAKODINAMIK

- Efek fisiologik – biokimiawi obat terhadap tubuh serta mekanisme kerjanya
- Terutama berhubungan dengan reseptor
- Kebanyakan kerja via interaksi dengan reseptor spesifik, disebut reseptor fisiologik
- Reseptor ditujukan untuk zat-zat endogen
 - neurotransmitter
 - homon
 - autakoid
- Obat (senyawa eksogen)
 - agonis reseptor
 - antagonis reseptor

Reseptor

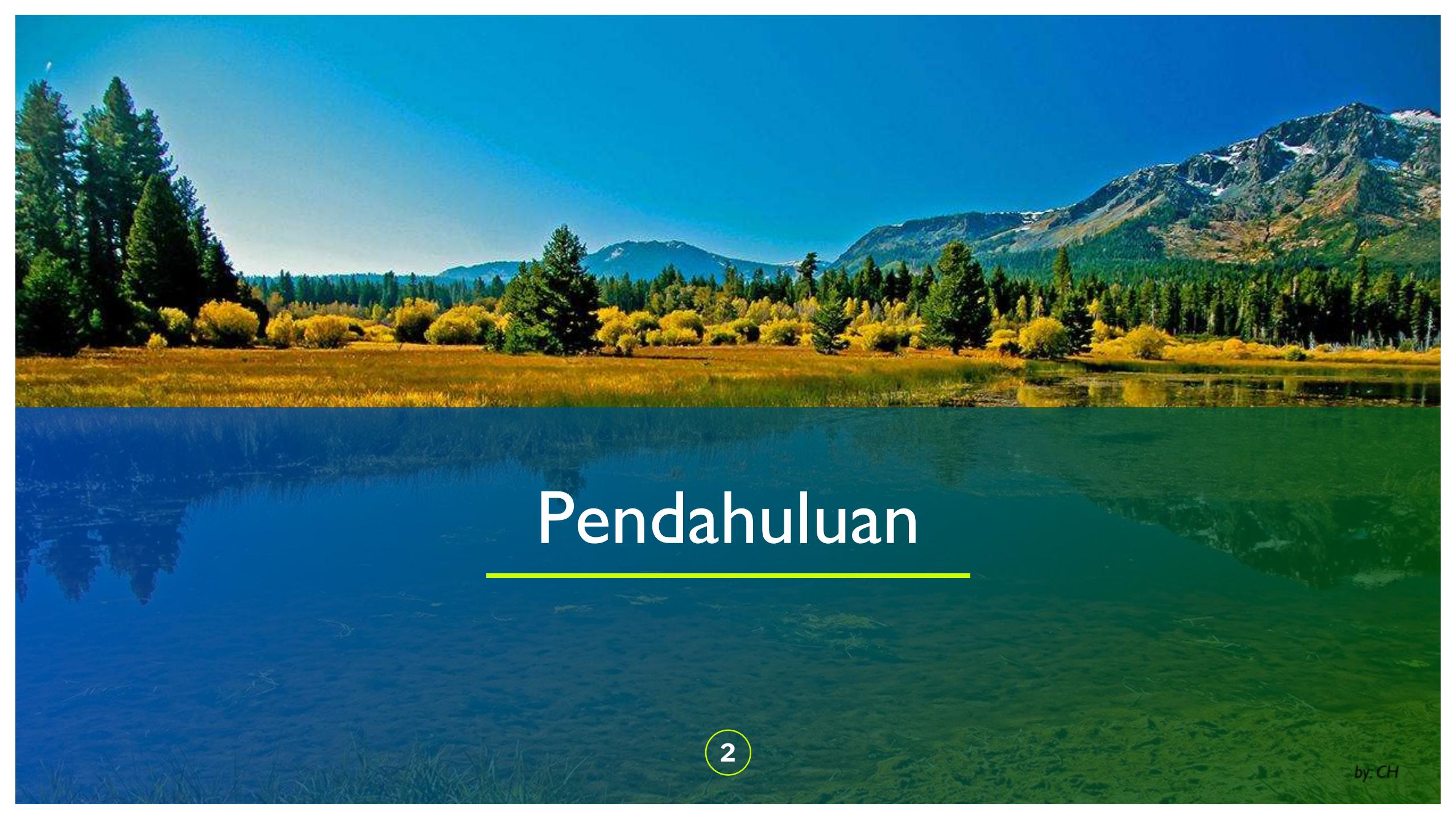
- Komponen sel atau organisme yang berinteraksi dengan obat dan mengawali rangkaian peristiwa timbulnya efek obat
- Efek terapi maupun toksik terjadi akibat interaksi dengan molekul reseptor
- Sifat molekul spesifik, merupakan makromolekul.

RESEPTOR FISIOLOGIS

1. Reseptor untuk neurotransmitter
2. Reseptor yg berhubungan dgn adenilsiklase
3. Reseptor kanal kalsium
4. Reseptor hormon steroid
5. Reseptor hormon peptida



Biofarmasetika & Farmakokinetika Terapan

A wide-angle photograph of a natural landscape. In the foreground, there is a body of water with ripples. Behind the water, there is a grassy area with some yellow and green bushes. In the background, there are several mountains with green and brown slopes. The sky is clear and blue.

Pendahuluan

Biofarmasetika

ilmu yang mempelajari hubungan antara sifat fisikokimia obat, bentuk sediaan, dan rute pemakaian terhadap laju dan jumlah absorpsi obat sistemik.

Faktor yang mempengaruhi :

- 1. stabilitas obat dalam produk obat,**
- 2. pelepasan obat dari produk obat,**
- 3. laju disolusi/pelepasan obat pada site absorpsi**
- 4. Absorpsi sistemik obat**

Farmakokinetika

adalah ilmu dari kinetika absorpsi, distribusi, dan eliminasi (ekskresi dan metabolisme) obat

Farmakokinetika klinis merupakan penerapan metode farmakokinetika untuk terapi obat.

Produk Obat Pelepasan

- Suatu obat dalam bentuk tablet maupun kapsul diformulasikan untuk melepaskan obat aktifnya segera setelah diberikan secara oral dan kemudian diabsorbsi sistemik
- Akibatnya konsentrasi obat akan turun sesuai dg profil farmakokinetiknya.
- Untuk mempertahankan konsentrasi obat diperlukan pemberian dosis lainnya.
- Pemberian dosis menggunakan sediaan *immediate release*

Produk Obat Pelepasan – Modifikasi

- merupakan satu karakteristik pelepasan obat dari perjalanan dan atau lokasi yang dipilih untuk mencapai tujuan terapeutik yang tidak diberikan oleh sediaan larutan, salep, atau sediaan yang larut.
- Jenis produk obat pelepasan – modifikasi:
 - *extended release* (pelepasan diperpanjang)
 - *delayed release* (pelepasan tertunda)
 - *targeted release* (pelepasan target)

Produk Obat Extended Release

- Suatu sediaan yang memungkinkan paling sedikit 2 kali frekuensi dosis dibandingkan obat yang ada sebagai suatu sediaan pelepasan segera.
- Contoh : *controlled release* (pelepasan terkendali), *sustained release* (lepas lambat), *long acting* (kerja panjang)

Produk Obat Delayed Release

- Suatu sediaan yang melepas bagian obat pada suatu waktu atau pada waktu selain segera setelah pemakaian
- Contoh : sediaan enteric --- merupakan sediaan obat pelepasan tertunda yang lazim

Produk Obat Targeted Release

- Merupakan sediaan yang melepas obat pada site aksi fisiologis yang diinginkan.
- Produk obat pelepasan modifikasi dirancang untuk rute pemakaian yang berbeda berdasarkan sifat fisikokimia, farmakologis, farmakokinetika obat dan sifat-sifat bahan obat.

Extended Release (ER)

- Tujuan : untuk mencapai efek terapeutik yang diperpanjang, selain memperkecil efek samping yang tidak diinginkan
- Tablet ER sec ideal melepaskan obat pada laju yang konstan atau laju orde nol
- Produk ER tinggal lebih lama di sal cerna dibandingkan dg obat konvensional lainnya sehingga dipengaruhi oleh anatomi dan fisiologi saluran cerna.
- Ph, aliran darah, motilitas sal cerna, adanya makanan, enzim, bakteri ---- mempengaruhi produk ER

Faktor Biofarmasetika

Lambung

- Melalui fase digestif lambung akan mencerna makanan sedangkan tanpa adanya makanan lambung melakukan fase interdigestif (lambung istirahat)
- Obat akan tinggal di lambung dalam waktu yang lama pd fase digestif, jika selama fase interdigestif obat akan lebih cepat berpindah ke usus halus

Usus

- Sebagian besar obat diabsorbsi melalui usus dengan waktu transit sediaan tablet dalam usus halus sekitar 3 jam.
- Bagian usus memiliki sedikit cairan dan bakteri yg melimpah sehingga dapat mempengaruhi tingkat absorbs
- Berbeda pada bagian rectum memiliki ph 6,8 - 7 dan mengandung banyak cairan, sehingga obat lebih cepat terabsorbsi

Pemilihan Bentuk Sediaan

- Suatu obat yang memiliki kelarutan rendah tidak diformulasikan dalam tablet nondisintegrasi karena resiko pelarutan yang tidak sempurna
- Bentuk sediaan obat tunggal memiliki resiko efek terapi tidak menentu karena adanya pengosongan lambung dan waktu transit di GI yang berubah-ubah, sehingga pemilihan bentuk sediaan pellet atau butiran dapat memperkecil resiko.
- Tablet disintegrasi memiliki keuntungan yang sama dg sediaan pellet/butiran karena segera pecah setelah ditelan

Keuntungan Tablet ER

Keuntungan :

- Dapat mempertahankan kadar obat terapeutik dalam darah
- Kadar obat dipertahankan memberikan respon klinis yang panjang dan konsisten pada pasien
- Mudah dikonsumsi dan meningkatkan kepatuhan obat
- Lebih ekonomis

Kerugian :

- Jika terjadi efek samping akan sulit untuk menghilangkannya
- Jika diberikan secara oral kemampuan absorbi dapat berubah-ubah karena adanya interaksi obat, isi saluran cerna, pergerakan sal cerna
- Untuk dosis obat 500 mg kurang praktis
- Resiko terjadi *dose dumping*

Contoh Sediaan Oral

- Tablet salut enteric merupakan sediaan jenis pelepasan tertunda yang ditujukan untuk melepaskan obatnya di usus halus.
- Contoh obat:
aspirin ---- dapat mengiritasi lambung ---- salut enteric
- Beberapa istilah pada produk pelepasan modifikasi:
 - tablet *repeat action* : untuk melepaskan satu dosis obat pd permulaan dan pelepasan dosis kedua pd waktu berikutnya
 - *prolonged action* : dirancang untuk melepaskan obatnya secara lambat dan memberikan cadangan obat secara terus-menerus dalam waktu yg panjang

Lanjutan

- *sustained release* : dirancang untuk melepaskan satu dosis terapeutik awal obat (dosis muatan) yg diikuti oleh suatu pelepasan obat yg lebih lambat dan konstan.

Produk ER

- Untuk pembuatan produk obat ER meliputi penggunaan suatu struktur matriks dimana obat dilarutkan/disuspensikan, penggunaan membrane pengendali laju dimana obat berdifusi atau kombinasi keduanya.

Pelepasan obat dari matriks

- matriks ----- suatu pembawa inert ----- dimana obat disuspensikan sec merata
- Umumnya obat dalam persentase yg kecil ----- matriks melindungi obat dr pelarutan yg cepat dan obat berdifusi secara lambat dlm waktu ttn
- sebagian besar matriks tidak larut air --- pelepasan obat menggunakan sediaan bermatriks dicapai dg menggunakan tablet/butiran2 kecil

Tablet Matriks Gom

- Beberapa bahan tambahan yg memiliki konsistensi seperti gel memiliki keuntungan dapat mempertahankan obat selama beberapa jam sampai obat terlarut dan berdifusi ke dalam usus ---- karena gel sifatnya kental dan tidak dapat menyebar selama beberapa jam
- Bahan tambahan obat : metilselulosa, gom, veegum, asam alginat ----- akan membentuk massa yg kental dan menghasilkan matriks untuk mengendalikan disolusi obat.
- Contoh obat : diazepam SR ---- metilselulosa --- pelepasan sec lambat

Tablet Polimer

- Tablet berbahan polimer memiliki karakteristik pelepasan yg diperpanjang sampai beberapa hari/minggu dibanding dg yg lain
- Bahan pembawa tersebut sering direkomendasikan untuk pemakaian obat protein dan peptide.
- Pada pasien dg gangguan pergerakan di sal cerna hendaknya dihindarkan ---- dapat menyumbat sal pencernaan
- Contoh polimer : pliakrilat, methakrilat, polyester, kopolimer etilen vinil asetat (EVA), polilaktat, silicon

Sediaan Pelet

- Jenis sediaan SR pellet berupa butir-butir --- yg dibuat dg menyalut serbuk obat
- Bentuk sediaan pellet dapat dibuat dalam kapsul atau tablet
- Formulasi obat dalam bentuk pellet dapat mengurangi iritasi lambung --- obat dilepaskan sec lambat shg mencegah konsentrasi yg tinggi di lambung
- Contoh obat : teofilin ---- jika diberikan dlm bentuk larutan akan terabsorpsi sec cepat ---- resiko konsentrasi obat dalam tubuh tinggi --- eso (mual, sakit kepala, diare, gastritis, vertigo, anxietas)

Tablet prolonged action

- Untuk memperpanjang efek suatu obat dilakukan dengan menurunkan kelarutan obat ---- shg obat melarut sec lambat
- Obat dalam bentuk asamnya atau basanya akan sukar larut dibanding bentuk garamnya (fenobarbital natrium > mudah larut dibanding fenobarbital asamnya)
- Contoh bahan tambahan : asam stearate, castor wax, PEG, gliseril monostearate, lilin putih ---- mampu memperlambat disolusi obat

Lanjutan

- Kerugian sediaan tersebut :
 - sulit mempertahankan keterulangan hasil pelepasan obat dr satu pasien ke pasien lain
 - Karena bahan besifat berminyak dapat tergantung pd pencernaan, suhu, tekanan mekanik shg mempengaruhi laju pelepasan

Pertukaran ion (*ion exchange*)

- Secara umum produk *ion exchange* melibatkan resin (senyawa kimia alami) yg tidak larut yg mampu bereaksi dg obat anionik (-) atau kationik (+)
- Obat kation yg bermuatan positif dapat bereaksi dg resin membentuk suatu komplek obat resin yg tidak larut dan tidak terabsorpsi.
- Ketika di dalam usus kation-kation (kalium, natrium) dapat mendesak obat dr resin ---- melepaskan dan dapat diabsorpsi sec bebas

Lanjutan

- Kerugian sediaan *ion exchange* :
 - jumlah kation2 dalam sal cerna tidak dapat dikendalikan dg mudah karena perbedaan tiap individu, sehingga sulit untuk mendapatkan laju pelepasan obat yang konstan
 - resin dapat menimbulkan interaksi dengan adanya makanan atau obat lainnya
- Keuntungan :
 - dapat digunakan dalam bentuk sediaan cair ER
 - memberi perlindungan obat yg berasa pahit dan iritasi lambung

Tablet berinti

- Tablet berinti merupakan suatu tablet dalam tablet
- Tablet inti ---- digunakan untuk pelepasan sec lambat
- Sedang kulit luar ---- untuk pelepasan sec cepat
- Formulasi tablet berinti --- memerlukan 2 granulasi
- Granulasi inti --- akan dikempa ringan ---- dilakukan pengempaan ke 2 dimana granulasi kedua ini mengandung bahan tambahan ---- lanjut dikempa untuk tablet akhir

Lanjutan

- Keuntungan :
 - untuk menghindarkan bahan obat yg tidak dapat bercampur secara fisika

Pertimbangan produk pelepasan

- Berikut pertimbangan dalam penilaian suatu produk pelepasan modifikasi yang telah ditetapkan:
 - produk hendaknya menunjukkan *sustained release* tanpa *dose dumping*
 - obat hendaknya menunjukkan kadar tunak yg dapat dibandingkan dg kadar tunak yg dicapai oleh obat konvensional yg diberikan dalam dosis ganda dan terbukti efektif
 - menunjukkan profil farmakokinetik yg konsisten antar individu
 - memberikan jumlah obat yg maksimum untuk diabsorpsi antar individu

Lanjutan

- Kadar tunak obat setelah dosis yg dianjurkan hendaknya berada dalam kadar efektif obat dalam plasma



THANK YOU!



**Shargel, 2012. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Ed. 5,
Pusat Penerbit dan Percetakan Universitas Airlangga, Surabaya**

Faktor Fisiologis Terkait Absorpsi Obat

Rute Pemberian Obat

Melalui :

- Parenteral
- Enteral
- Inhalasi
- Transdermal
- Intranasal

Sifat Membran Sel

- Obat diberikan sec ekstravaskular ditujukan untuk efek lokal.
- Selain itu obat dirancang untuk absorpsi dari *site* pemakaian ke sirkulasi sistemik
- Untuk menuju ke sistemik obat harus melintasi membrane sel.
- Membran sel merupakan struktur utama sel yg mengelilingi keseluruhan sel dan bertindak sebagai pembatas antara sel dan cairan interstisial

Sifat Membran Sel

- Air, molekul kecil dan molekul larut lemak mampu melewati membrane
- Molekul yang besar (protein, dan obat terikat protein) tidak mampu melewati
- Teori *lipid bilayer* : membran sel tersusun 2 lapisan fosfolipid ----- menjelaskan obat larut lemak lebih mudah terpenetrasi ke membrane dari pada molekul polar

Model *fluid mosaic*

- Membran sel terdiri : protein globular (besar), lipid bilayer (lapisan ganda lipid)
- Pada membrane terdapat pori-pori kecil sebagai kanal dimana air, ion-ion dan obat terlarut (urea) dapat melintasi

Mekanisme Obat Melintasi Membran

1. Difusi pasif

Merupakan proses dimana molekul berdifusi secara spontan dari konsentrasi tinggi ke rendah. Sebagian besar obat berdifusi secara pasif.

Faktor yg mempengaruhi :

- Derajat kelarutan obat dalam lemak (obat larut lemak kecepatan difusi lebih besar)
- Luas permukaan membrane (di usus banyak trdpt mikrovilli, berfungsi sbg memperluas permukaan usus)
- Tebal membrane (obat lebih cepat berdifusi melalui kapiler membrane plasma dalam kompartemen vaskuler, dibandingkan di kapiler otak)

Faktor yang mempengaruhi

di bagian otak terdapat lapisan2 lipid yg tebal, sehingga molekul obat yg larut air akan sukar untuk berdifusi.

- Koefisien difusi (D)

adalah sejumlah molekul obat yg berdifusi lewat suatu membrane dg luas tertentu tiap satuan waktu bila perbedaan konsentrasi sama dengan satu.

Obat yg larut lemak lebih mudah melintasi membrane dibanding obat larut air.

Mekanisme Obat Melintasi Membran

2. Transport Aktif

adalah proses transmembrane yang diperantara oleh **pembawa (carrier)** yang berperan penting dalam sekresi ginjal dan bilier dari berbagai obat dan metabolit.

- Transport aktif merupakan proses yg memerlukan energi karena obat akan berdifusi dari konsentrasi rendah ke tinggi.
- Memerlukan faktor pembawa obat untuk melewati membran

Mekanisme Obat Melintasi Membran

3. Difusi Fasilitatif

merupakan system transport yang diperantarai pembawa, tapi berbeda dg transport aktif, obat bergerak dari konsentrasi tinggi ke rendah.

4. Transport Konvektif (lewat pori)

molekul-molekul kecil (seperti urea, air, gula) dapat melintasi membrane secara cepat jika mempunyai celah/pori.

Mekanisme Obat Melintasi Membran

5. Transport Vesikuler

merupakan proses penangkapan partikel/bahan terlarut oleh sel.

bentuk transport vesikuler :

- pinositosis (penangkapan solute kecil/cair)
- fagositosis (penangkapan partikel besar makromolekul)

proses transport vesikuler ini merupakan proses yg diusulkan untuk absopsi vaksin polio yg diberikan secara oral.

Mekanisme Obat Melintasi Membran

6. Pasangan ion

- Obat elektrolit kuat merupakan molekul terion dan bermuatan serta kemampuan menembus membrane rendah.
- Jika obat terion dihubungkan dg suatu ion yg berlawanan akan terbentuk netral ---- kompleks obat netral ini yg akan berdifusi lebih mudah melewati membrane
- Contoh obat propranolol (basa) akan membentuk pasangan ion dg asam oleat dan kinin ----- sehingga mempermudah absorpsi obat

- Shargel, 2012. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Ed. 5, Pusat Penerbit dan Percetakan Universitas Airlangga, Surabaya

Rute Absorbsi Pemberian Obat

Melalui :

- Parenteral
- Enteral
- Inhalasi
- Transdermal
- Intranasal

Absorpsi Obat Oral

- Obat yang diberikan secara oral melintasi rongga mulut, esofagus sampai akhirnya keluar melalui anus
- Site paling penting untuk absorpsi obat ---- usus halus --- dg waktu transit 3-4 jam
- Obat diabsorpsi melalui difusi pasif dari semua bagian sal cerna meliputi absorpsi sublingual/bukal, GI dan rektal
- Adanya makanan, tinggi lemak, minuman dingin dan obat-obat antikolinergik --- mempengaruhi waktu pengosongan lambung ---- memperlambat laju dan absorpsi obat
- Contoh obat dengan absorpsi menurun jika ada makanan : penisilin dan tetrasiklin
- Obat larut lipid (griseofulvin & metazolan) diabsorpsi lebih baik dalam makanan tinggi lemak

Absorpsi Obat Ora

- Obat bersifat basa akan menurun absorpsinya bila sekresi asam lambung turun karena adanya makanan
- Faktor penyakit --- mempengaruhi absorpsi obat

Contoh :

- pasien HIV --- rentan adanya gangguan GI
- CHF (gagal jantung) --- adanya edema dalam perut dan motilitas intestinal lambat ---- penurunan absorpsi obat
- Penyakit Crohn, Celiac ---- peradangan usus halus dan kolon

Penghantaran Obat Nasal

- Penggunaan obat nasal ---- untuk efek local/sistemik --- daerah nasal banyak pembuluh darah dan bermanfaat untuk pelepasan sistemik
- Contoh sediaan : tetes, semprot, aerosol dan nebulizer
- Tujuan : untuk memperbaiki ketersediaan sistemik dan meminimalkan efek samping
- Pertimbangan pd sediaan nasal ----- pengembangan bahan tambahan obat yg tidak mengiritasi
- Contoh sediaan obat : kortikosteroid intranasal untuk rhinitis alergi

Penghantaran Obat Inhalasi

- Dapat digunakan untuk efek local/sistemik
- Suatu obat dalam bentuk aerosol dapat mencapai darah perifer paru sehingga absorpsi dapat efisien
- Ukuran partikel dan kecepatan pemakaian mengendalikan jumlah senyawa yg dihirup.
- Ukuran optimum partikel untuk menembus ruang jalur udara lebih dalam adalah $3 - 5 \mu\text{m}$

Penghantaran Obat Topikal & Transdermal

- Umumnya digunakan untuk efek local, beberapa dapat diabsorpsi sistemik
- Contoh : salep, krim, patch
- Untuk penghantaran obat transdermal/patch umumnya untuk absorpsi sec sistemik
- Keuntungan sediaan transdermal : pelepasan obat secara continue, klirens presistemik rendah, kepatuhan pasien yang baik

Rute Absorbsi Pemberian Obat

Melalui :

- Parenteral
- Enteral
- Inhalasi
- Transdermal
- Intranasal

Absorpsi Obat Oral

- Obat yang diberikan secara oral melintasi rongga mulut, esofagus sampai akhirnya keluar melalui anus
- Site paling penting untuk absorpsi obat ---- usus halus --- dg waktu transit 3-4 jam
- Obat diabsorpsi melalui difusi pasif dari semua bagian sal cerna meliputi absorpsi sublingual/bukal, GI dan rektal
- Adanya makanan, tinggi lemak, minuman dingin dan obat-obat antikolinergik --- mempengaruhi waktu pengosongan lambung ---- memperlambat laju dan absorpsi obat
- Contoh obat dengan absorpsi menurun jika ada makanan : penisilin dan tetrasiklin
- Obat larut lipid (griseofulvin & metazolan) diabsorpsi lebih baik dalam makanan tinggi lemak

Absorpsi Obat Ora

- Obat bersifat basa akan menurun absorpsinya bila sekresi asam lambung turun karena adanya makanan
- Faktor penyakit --- mempengaruhi absorpsi obat

Contoh :

- pasien HIV --- rentan adanya gangguan GI
- CHF (gagal jantung) --- adanya edema dalam perut dan motilitas intestinal lambat ---- penurunan absorpsi obat
- Penyakit Crohn, Celiac ---- peradangan usus halus dan kolon

Penghantaran Obat Nasal

- Penggunaan obat nasal ---- untuk efek local/sistemik --- daerah nasal banyak pembuluh darah dan bermanfaat untuk pelepasan sistemik
- Contoh sediaan : tetes, semprot, aerosol dan nebulizer
- Tujuan : untuk memperbaiki ketersediaan sistemik dan meminimalkan efek samping
- Pertimbangan pd sediaan nasal ----- pengembangan bahan tambahan obat yg tidak mengiritasi
- Contoh sediaan obat : kortikosteroid intranasal untuk rhinitis alergi

Penghantaran Obat Inhalasi

- Dapat digunakan untuk efek local/sistemik
- Suatu obat dalam bentuk aerosol dapat mencapai darah perifer paru sehingga absorpsi dapat efisien
- Ukuran partikel dan kecepatan pemakaian mengendalikan jumlah senyawa yg dihirup.
- Ukuran optimum partikel untuk menembus ruang jalur udara lebih dalam adalah $3 - 5 \mu\text{m}$

Penghantaran Obat Topikal & Transdermal

- Umumnya digunakan untuk efek local, beberapa dapat diabsorpsi sistemik
- Contoh : salep, krim, patch
- Untuk penghantaran obat transdermal/patch umumnya untuk absorpsi sec sistemik
- Keuntungan sediaan transdermal : pelepasan obat secara continue, klirens presistemik rendah, kepatuhan pasien yang baik

- Shargel, 2012. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Ed. 5, Pusat Penerbit dan Percetakan Universitas Airlangga, Surabaya

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI BIOAVAILABILITAS

PERTIMBANGAN BIOFARMASETIKA DALAM RANCANG PRODUK OBAT

- Biofarmasetika adalah ilmu yang mempelajari pengaruh dari sifat fisikokimia obat dan produk obat in vitro pada penghantaran obat ke dalam tubuh dalam kondisi normal atau patologis.
- Penting dalam biofarmasetika ----- bioavailabilitas
- Bioavailabilitas ----- pengukuran kecepatan dan jumlah obat aktif yang mencapai site aksi
- Studi biofarmasetika mengijinkan rancang bangun obat berdasar pada : sifat fisika dan kimia bahan obat; rute; efek farmakodinamik; sifat toksikologi obat; keamanan bahan tambahan obat; pengaruh bahan tambahan dan bentuk sediaan pada penghantaran obat

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI BIOAVAILABILITAS

I. Disintegrasi

Suatu produk obat oral padat harus mengalami proses disintegrasi menjadi partikel kecil dan melepaskan obat, kecuali produk obat seperti tablet hisap, tablet kunyah dan produk sustained release.

2. Pelarutan dan Kelarutan

Pelarutan : proses bahan obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut.

Kelarutan : massa solute yg melarut dalam suatu massa atau volume pelarut tertentu pada temperature tertentu (ex: 1 g NaCl melarut dalam 1000 ml air pd 27 °C)

Obat dalam tubuh melarut dipengaruhi : kondisi suhu media (37°C) dan kecepatan pengadukan (sal cerna)

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI BIOAVAILABILITAS

3. Sifat Fisikokimia

Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam rancang bangun suatu produk :

- profil pH : perlu untuk stabilitas dan kelarutan
- Ukuran partikel : mempengaruhi kelarutan obat dan laju pelarutan
- Polimorfisma : kemampuan suatu obat berada dalam berbagai bentuk kristal dapat mengubah kelarutan obat
- Higroskopis : absorpsi uap air mempengaruhi struktur fisika dan stabilitas produk
- Koefisien partisi
- Interaksi bahan pengisi
- Stabilitas pH

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI BIOAVAILABILITAS

- Obat yang secara fisika dan kimia tidak stabil --- perlu bahan tambahan, penyalut, atau proses fabrikasi yg khusus untuk melindungi dari peruraian
- Contoh : obat2an estrogen, hormone, antibiotika, bahan kemoterapeutik dll

4. Kelarutan, pH dan Absorpsi Obat

Obat bersifat basa akan larut di lingkungan asam ---- membentuk garam yg mudah larut dan sebaliknya obat yg sifatny asam akan mudah larut dalam usus yg memiliki pH alkali

Penambahan bahan tambahan yg bersifat asam dan basa diperlukan untuk memperbaiki kelarutan.

Contoh : aspirin + dapar alkali ---- meningkatkan kelarutan

Untuk obat2an *controlled release* + dapar ----- untuk memperlambat/memodifikasi laju pelepasan yg cepat

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI BIOAVAILABILITAS

5. Stabilitas, pH dan absorpsi obat

Stabilitas pH sangat mempengaruhi peruraian suatu obat.

Contoh : tablet eritromisin dalam suasana asam (di lambung) akan terurai dg cepat, sedang pd pH netral/alkali relative stabil ----- sehingga dpt dibuat salut enteric

6. Ukuran partikel dan absorpsi obat

Ukuran partikel kecil akan lebih mudah larut (beberapa obat sediaan iv lebih efektif dibanding dg sediaan obat oral)

Obat2n yang memiliki kelarutan rendah dalam air ---- pengecilan terhadap partikel akan meningkatkan absorpsi obat, penambahan surfaktan

Contoh : griseofulvin, nitrofurantoin, beberapa steroid --- memiliki kelarutan rendah

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI BIOAVAILABILITAS

7. Polimorfisme

Menunjukkan susunan suatu obat dalam bentuk kristal atau polimorf.

Bentuk kristal memiliki kelarutan air yg lebih kecil dibanding bentuk amorf ---
- menyebabkan produk tidak diabsorpsi dg sempurna.

Contoh : kloramfenikol berbentuk kristal, dalam bentuk suspensi konsentrasi obat dalam tubuh tergantung persen polimorf β dalam suspensi
bentuk polimorf β lebih mudah larut dan diabsorpsi

PELARUTAN DAN UJI PELEPASAN

- Beberapa kondisi yang mempengaruhi pelarutan dan pelepasan obat :
 - bahan obat (ukuran partikel, polimorf, luas permukaan, stabilitas kimia dalam media pelarutan)
 - Formulasi produk obat (bahan tambahan, ex: lubrikan, pensuspensi dll)
 - Media (volume, pH, molaritas, ko-solven, surfaktan)
 - Suhu
 - Peralatan
 - Hidrodinamika (laju pengadukan, bentuk wadah pelarutan, penempatan tablet dalam wadah)

METODE PELARUTAN

Untuk uji pelarutan tablet, kapsul dan sediaan transdermal dibedakan :

- metode rotating basket
- metode paddle
- metode paddle over disk
- metode silinder
- metode untuk produk salut enteric
- metode pelarutan intrinsic
- metode peristaltik
- sel difusi

KORELASI PERCOBAAN *IN VITRO*-*IN VIVO*

- Untuk melakukan percobaan *in vivo* diperlukan dana yang sangat besar
- Untuk memperoleh gambaran hasil percobaan *in vivo*, dapat dilakukan dengan *in vitro*, yaitu dengan percobaan disolusi
- Percobaan *in vitro* valid jika sebelumnya sudah dilakukan percobaan yang mengkorelasikan antar keduanya dengan cara :
 - Korelasi antara waktu absorpsi dengan waktu disolusi
 - Korelasi antara % obat terlarut saat t dengan % obat terabsorpsi saat t
 - Hubungan antara % obat terlarut dengan C_{maks}
 - Hubungan antara % obat terlarut dengan t_{maks}

PERTIMBANGAN BIOFARMASETIKA DALAM RANCANG PRODUK OBAT

- Pertimbangan farmakodinamik
 - tujuan terapeutik
 - efek toksik
 - reaksi yg merugikan
- Pertimbangan obat : sifat fisikokimia obat
- Pertimbangan produk obat
 - farmakokinetika obat
 - bioavailabilitas obat
 - pertimbangan dosis
 - frekuensi pendosisan

PERTIMBANGAN BIOFARMASETIKA DALAM RANCANG PRODUK OBAT

- Pertimbangan pasien
- Rute pemakaian obat
 - oral
 - bukal dan sublingual
 - nasal
 - penghantaran obat kolonik
 - rektal dan vaginal
 - parenteral
 - inhalasi
 - transdermal

PERTIMBANGAN FARMAKODINAMIK

Tujuan terapeutik

tujuan terapuetik mempengaruhi produk obat yg akan dibuat.

Contoh :

- untuk penyakit akut --- diformulasi untuk melepas obat, absorpsi dan kerja cepat ---- obat nitroglycerin diformulasikan tablet sublingual untuk terapi angina pektoris
- penyakit kronis ---- asma ---- dibuat sediaan pelepasan extended/terkendali ---- untuk profilaksis

PERTIMBANGAN OBAT

Sifat fisikokimia obat

sifat fisikokimia (pelarutan, ukuran partikel, bentuk kristal) mempengaruhi tipe sediaan dan proses fabrikasi sediaan.

contoh : obat dg kelarutan air yg rendah jika dibuat sediaan iv ---- disiapkan dalam bentuk garam

PERTIMBANGAN PRODUK OBAT

Farmakokinetika obat

profil farmakokinetika suatu obat penting untuk menentukan dosis obat yg tepat. konsentrasi obat tidak boleh melebih kadar toksik minimum dan tidak boleh dibawah kadar efektif minimum

Bioavailabilitas obat

berapa obat memiliki BA rendah karena *first past effect*, maka diperlukan dosis yg lebih besar.

Pertimbangan dosis

produk obat harus tersedia dalam bbrp potensi dosis, sehingga memungkinkan pendosisan individual

potensi dosis obat tergantung pada tujuan terapi yg diinginkan

PERTIMBANGAN PRODUK OBAT

Frekuensi pendosisan

frekuensi pendosisan dikaitkan dg klirens obat dan konsentrasi obat.

jika obat memiliki $t_{1/2}$ el yg pendek atau klirens yg cepat dari tubuh --- obat hrs diberikan lebih sering

PERTIMBANGAN PASIEN

Produk obat harus dapat diterima pasien dan sebagai upaya untuk meningkatkan kepatuhan

Kepatuhan yang rendah dikarenakan produk obat yg kurang bisa diterima oleh pasien misal : ukuran tablet terlalu besar, berbau, pahit, konsumsi 2 dosis yang sering/tidak lazim dll

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Rute mempengaruhi BA obat --- mempengaruhi mula kerja dan lama efek farmakologi

Produk oral

keuntungan: mudah pemakaian, keamanan dan meminimalkan kejadian yg tidak mengenakan pada pemakaian injeksi.

kerugian: potensial penurunan BA obat dan BA yg berubah2, menimbulkan efek mual jk obat yg bersifat iritasi lambung, molekul obat yg terion tinggi tidak dapat diabsorpsi.

contoh : neomisin, gentamisin tidak diabsorpsi dg baik

obat yg memiliki molekul besar tidak dapat diabsorpsi dg baik sehingga perlu pembawa atau suatu surfaktan

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Tablet bukal dan sublingual

bagian bawah lidah (sublingual) dan area pipi (bukal) terdapat banyak pembuluh darah --- absorpsi obat lebih efisien

absorpsi obat melalui bukal tidak melewati *first past effect* ---- dapat memberi BA yg lebih baik.

contoh : nitroglycerin ---- terapi angina

Obat nasal

memberikan penghantaran obat lokal dan atau sistemik

mukosa nasal memiliki vaskulerisasi tinggi dan dicapai dg mudah

contoh : ipratropium bromide --- memiliki efek lokal dan sistemik ---- terapi rhinitis

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Penghantaran obat kolonik

penghantaran obat ke kolon secara spesifik setelah pemberian oral, pada penyakit *Crohn disease* atau *colitis* dibuat dg formulasi lepas tertunda (*delayed release*)

contoh : obat mesalamine --- dibuat delayed release ---- untk sampai di kolon

obat2 protein tdk stabil dalam lambung

Rute rektal dan vaginal

dapat diberikan dalam bentuk padat atau cair dan dapat digunakan untuk efek lokal atau sistemik.

keuntungan : obat rektal dapat mengurangi efek obat yg menyebabkan mual di GI, digunakan untuk pasien yg tidak sadar, kejang atau tidak mampu diberikan sec oral

obat yg diabsorpsi daerah rektal bag. bawah tidak melewati hati, sedangkan melalui rektal bag atas melewati vena porta hepatic.

RUTE PEMAKAIAN OBAT

secara umum penghantaran obat per vaginal untuk penghantaran local, tapi absorpsi sistemik dapat terjadi

contoh obat : fluconazole, klotrimazole ---- anti fungi

Rute parenteral

pemakaian sec i.v obat lgs didistribusikan dg cepat ke sirkulasi sistemik

pemberian i.m dan oral melibatkan fase absorpsi

pemberian i.m memiliki stabilitas formulasi yg baik dibanding dg bolus i.v

suatu obat tidak larut air tidak diberikan melalui i.v

sediaan parenteral i.v yg mengandung suspensi, liposom, nanopartikel ditujukan untuk obat2an neoplastic

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Rute inhalasi

obat2n yg digunakan untuk mengatasi gangguan pernafasan diformulasikan dalam aerosol atau inhalasi

sediaan aerosol --- memberikan efek cepat ke daerah bronchial

keuntungan: absorpsi cepat, terhindar *first past effect*, langsung ke paru dan meminimalkan efek toksik

ukuran partikel sangat penting dipertimbangkan untuk menentukan tingkat penetrasi --- partikel kecil mampu bergerak dan masuk lebih dalam ke bronkioli sedang partikel kasar membawa obat hanya jarak pendek

contoh: obat2 yg digunakan untuk penyakit PPOK, asma

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Rute transdermal

penghantaran ke sirkulasi sistemik melalui kulit

keuntungan: dapat melepaskan obat selama beberapa jam atau hari tanpa efek samping ke sal cerna, laju pelepasan obat yg konstan shg kadar obat dapat dipertahankan

contoh : obat Estraderm --- terapi pengganti estrogen pd wanita menopause

produk transdermal mengandung :

- lapisan pendukung
- lapisan obat reservoir mengandung obat
- lapisan pengendali pelepasan (film semipermeable)
- strip pelindung sebelum pemakaian

BIOFARMASETIKA DALAM RANCANG PRODUK OBAT

PERTIMBANGAN BIOFARMASETIKA DALAM RANCANG PRODUK OBAT

- Biofarmasetika adalah ilmu yang mempelajari pengaruh dari sifat fisikokimia obat dan produk obat in vitro pada penghantaran obat ke dalam tubuh dalam kondisi normal atau patologis.
- Penting dalam biofarmasetika ----- bioavailabilitas
- Bioavailabilitas ----- pengukuran kecepatan dan jumlah obat aktif yang mencapai site aksi
- Studi biofarmasetika mengijinkan rancang bangun obat berdasar pada : sifat fisika dan kimia bahan obat; rute; efek farmakodinamik; sifat toksikologi obat; keamanan bahan tambahan obat; pengaruh bahan tambahan dan bentuk sediaan pada penghantaran obat

PERTIMBANGAN BIOFARMASETIKA DALAM RANCANG PRODUK OBAT

- Pertimbangan farmakodinamik
 - tujuan terapeutik
 - efek toksik
 - reaksi yg merugikan
- Pertimbangan obat : sifat fisikokimia obat
- Pertimbangan produk obat
 - farmakokinetika obat
 - bioavailabilitas obat
 - pertimbangan dosis
 - frekuensi pendosisan

PERTIMBANGAN BIOFARMASETIKA DALAM RANCANG PRODUK OBAT

- Pertimbangan pasien
- Rute pemakaian obat
 - oral
 - bukal dan sublingual
 - nasal
 - penghantaran obat kolonik
 - rektal dan vaginal
 - parenteral
 - inhalasi
 - transdermal

PERTIMBANGAN FARMAKODINAMIK

Tujuan terapeutik

tujuan terapuetik mempengaruhi produk obat yg akan dibuat.

Contoh :

- untuk penyakit akut --- diformulasi untuk melepas obat, absorpsi dan kerja cepat ---- obat nitroglycerin diformulasikan tablet sublingual untuk terapi angina pektoris
- penyakit kronis ---- asma ---- dibuat sediaan pelepasan extended/terkendali ---- untuk profilaksis

PERTIMBANGAN OBAT

Sifat fisikokimia obat

sifat fisikokimia (pelarutan, ukuran partikel, bentuk kristal) mempengaruhi tipe sediaan dan proses fabrikasi sediaan.

contoh : obat dg kelarutan air yg rendah jika dibuat sediaan iv ---- disiapkan dalam bentuk garam

PERTIMBANGAN PRODUK OBAT

Farmakokinetika obat

profil farmakokinetika suatu obat penting untuk menentukan dosis obat yg tepat. konsentrasi obat tidak boleh melebih kadar toksik minimum dan tidak boleh dibawah kadar efektif minimum

Bioavailabilitas obat

berapa obat memiliki BA rendah karena *first past effect*, maka diperlukan dosis yg lebih besar.

Pertimbangan dosis

produk obat harus tersedia dalam bbrp potensi dosis, sehingga memungkinkan pendosisan individual

potensi dosis obat tergantung pada tujuan terapi yg diinginkan

PERTIMBANGAN PRODUK OBAT

Frekuensi pendosisan

frekuensi pendosisan dikaitkan dg klirens obat dan konsentrasi obat.

jika obat memiliki $t_{1/2}$ el yg pendek atau klirens yg cepat dari tubuh --- obat hrs diberikan lebih sering

PERTIMBANGAN PASIEN

Produk obat harus dapat diterima pasien dan sebagai upaya untuk meningkatkan kepatuhan

Kepatuhan yang rendah dikarenakan produk obat yg kurang bisa diterima oleh pasien misal : ukuran tablet terlalu besar, berbau, pahit, konsumsi 2 dosis yang sering/tidak lazim dll

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Rute mempengaruhi BA obat --- mempengaruhi mula kerja dan lama efek farmakologi

Produk oral

keuntungan: mudah pemakaian, keamanan dan meminimalkan kejadian yg tidak mengenakan pada pemakaian injeksi.

kerugian: potensial penurunan BA obat dan BA yg berubah2, menimbulkan efek mual jk obat yg bersifat iritasi lambung, molekul obat yg terion tinggi tidak dapat diabsorpsi.

contoh : neomisin, gentamisin tidak diabsorpsi dg baik

obat yg memiliki molekul besar tidak dapat diabsorpsi dg baik sehingga perlu pembawa atau suatu surfaktan

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Tablet bukal dan sublingual

bagian bawah lidah (sublingual) dan area pipi (bukal) terdapat banyak pembuluh darah --- absorpsi obat lebih efisien

absorpsi obat melalui bukal tidak melewati *first past effect* ---- dapat memberi BA yg lebih baik.

contoh : nitroglycerin ---- terapi angina

Obat nasal

memberikan penghantaran obat lokal dan atau sistemik

mukosa nasal memiliki vaskulerisasi tinggi dan dicapai dg mudah

contoh : ipratropium bromide --- memiliki efek lokal dan sistemik ---- terapi rhinitis

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Penghantaran obat kolonik

penghantaran obat ke kolon secara spesifik setelah pemberian oral, pada penyakit *Crohn disease* atau *colitis* dibuat dg formulasi lepas tertunda (*delayed release*)

contoh : obat mesalamine --- dibuat delayed release ---- untk sampai di kolon

obat2 protein tdk stabil dalam lambung

Rute rektal dan vaginal

dapat diberikan dalam bentuk padat atau cair dan dapat digunakan untuk efek lokal atau sistemik.

keuntungan : obat rektal dapat mengurangi efek obat yg menyebabkan mual di GI, digunakan untuk pasien yg tidak sadar, kejang atau tidak mampu diberikan sec oral

obat yg diabsorpsi daerah rektal bag. bawah tidak melewati hati, sedangkan melalui rektal bag atas melewati vena porta hepatic.

RUTE PEMAKAIAN OBAT

secara umum penghantaran obat per vaginal untuk penghantaran local, tapi absorpsi sistemik dapat terjadi

contoh obat : fluconazole, klotrimazole ---- anti fungi

Rute parenteral

pemakaian sec i.v obat lgs didistribusikan dg cepat ke sirkulasi sistemik

pemberian i.m dan oral melibatkan fase absorpsi

pemberian i.m memiliki stabilitas formulasi yg baik dibanding dg bolus i.v

suatu obat tidak larut air tidak diberikan melalui i.v

sediaan parenteral i.v yg mengandung suspensi, liposom, nanopartikel ditujukan untuk obat2an neoplastic

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Rute inhalasi

obat2n yg digunakan untuk mengatasi gangguan pernafasan diformulasikan dalam aerosol atau inhalasi

sediaan aerosol --- memberikan efek cepat ke daerah bronchial

keuntungan: absorpsi cepat, terhindar *first past effect*, langsung ke paru dan meminimalkan efek toksik

ukuran partikel sangat penting dipertimbangkan untuk menentukan tingkat penetrasi --- partikel kecil mampu bergerak dan masuk lebih dalam ke bronkioli sedang partikel kasar membawa obat hanya jarak pendek

contoh: obat2 yg digunakan untuk penyakit PPOK, asma

RUTE PEMAKAIAN OBAT

Rute transdermal

penghantaran ke sirkulasi sistemik melalui kulit

keuntungan: dapat melepaskan obat selama beberapa jam atau hari tanpa efek samping ke sal cerna, laju pelepasan obat yg konstan shg kadar obat dapat dipertahankan

contoh : obat Estraderm --- terapi pengganti estrogen pd wanita menopause

produk transdermal mengandung :

- lapisan pendukung
- lapisan obat reservoir mengandung obat
- lapisan pengendali pelepasan (film semipermeable)
- strip pelindung sebelum pemakaian

BIOAVAILABILITAS

PENDAHULUAN

- Untuk produk obat yang mengandung zat aktif berupa zat kimia baru (new chemical entity=NCE) ----- penilaian mengenai efikasi, keamanan dan mutu secara lengkap.
- NCE disebut juga obat inovator.
- Untuk produk obat yang merupakan produk “copy” hanya dibutuhkan standar mutu berupa bioekivalensi dengan produk obat inovator sebagai **produk pembanding**

DEFINISI

- Bioavailabilitas : persentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat yang mencapai/ tersedia dalam sirkulasi sistemik dalam bentuk utuh/aktif setelah pemberian produk obat tersebut, diukur dari kadarnya dalam darah terhadap waktu atau dari ekskresinya dalam urin (BPOM, 2005)
- Ekivalensi farmaseutik: 2 produk obat mempunyai ekivalensi farmaseutik jika keduanya mengandung zat aktif yang sama dalam jumlah yang sama dan bentuk sediaan yang sama
- Alternatif farmaseutik: 2 produk obat merupakan alternatif farmaseutik jika keduanya mengandung zat aktif yang sama tetapi berbeda dalam bentuk kimia (garam, ester, dsb.) atau bentuk sediaan atau kekuatan

DEFINISI

- Dua produk obat disebut **bioekivalen** jika keduanya mempunyai **ekivalensi farmaseutik** atau merupakan **alternatif farmaseutik** dan pada pemberian dengan dosis moral yang sama akan menghasilkan **bioavailabilitas yang sebanding** sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan
- Ekivalensi terapeutik : 2 produk obat mempunyai ekivalensi terapeutik jika keduanya mempunyai **ekivalensi farmaseutik** atau merupakan **alternatif farmaseutik** dan pada pemberian dengan dosis moral yang sama akan menghasilkan **efikasi klinik dan keamanan yang sebanding** --
--- maka diperlukan uji klinik

DEFINISI

- Produk obat pembanding (referensi product) merupakan produk obat inovator yang telah diberi izin pemasaran di Indonesia berdasarkan penilaian dossier lengkap dengan yang membuktikan efikasi, keamanan dan mutu.
- Produk obat pembanding yang akan digunakan harus disetujui oleh Badan POM
- Produk obat “copy” Produk obat yang mempunyai ekivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dengan produk obat inovator /pembandingnya, dapat dipasarkan dengan nama generik atau nama dagang.

BIOAVAILABILITAS DAN BIOEKUIVALENSI

- Studi bioavailabilitas berguna dalam menetapkan pengaruh perubahan sifat fisikokimia bahan obat dan pengaruh produk obat (bentuk sediaan) pada farmakokinetika obat.
- Studi bioekuivalensi berguna dalam membandingkan BA obat yang sama (garam atau ester yang sama) dari berbagai produk obat.
- BA/BE dapat dipertimbangkan sebagai ukuran tampilan produk obat *in vivo*
- Jika produk obat dinyatakan bioekuivalen dan ekuivalen terapeutik, maka profil kemanjuran klinis dan keamanan produk obat tersebut dianggap sama dan dapat digantikan satu dengan yang lain.

BIOAVAILABILITAS (BA)

- Penentuan BA suatu produk sangat penting untuk mengetahui jumlah serta kecepatan suatu obat diabsorpsi ---- menggambarkan besarnya availabilitas sistemik dari suatu bentuk sediaan obat
- Availabilitas sistemik suatu obat dicerminkan ---- luas area dibawah kurva (AUC)
- AUC berguna sebagai ukuran dari jumlah total obat yang utuh tidak berubah yang mencapai sirkulasi sistemik
- AUC tergantung pada jumlah obat yang tersedia (FDo), dibagi tetapan laju eliminasi (k) dan volume distribusi (Vd)

BIOAVAILABILITAS (BA)

$$AUC = \frac{F \cdot D_0}{K_e \cdot V_d}$$

- F = fraksi dosis terabsorpsi
- $F = 1$ (pemberian i.v) ---- terabsorpsi sempurna
- $F = 0$ atau 1 (pemberian p.o) ---- obat tidak terabsorpsi/dpt terabsorpsi sempurna

BIOAVAILABILITAS (BA) ABSOLUT

- Yaitu suatu angka yang menunjukkan perbandingan BA obat yang diberikan secara e.v (p.o; rektal; transdermal; s.c) terhadap i.v
- Dapat diukur dengan membandingkan AUC produk yang bersangkutan setelah pemberian oral dan i.v

Dari data plasma ditentukan sebagai berikut :

$$F_{absolut} = \frac{[AUC]_{po} \cdot Dosis_{iv}}{[AUC]_{iv} \cdot Dosis_{po}}$$

Dari data urine ditentukan sebagai berikut :

$$F_{absolut} = \frac{[U_0]_{po}^{\infty} \cdot Dosis_{iv}}{[U_0]_{iv}^{\infty} \cdot Dosis_{po}}$$

f dinyatakan sebagai fraksi

atau persen (%)

BIOAVAILABILITAS RELATIF

- Adalah suatu ukuran yang menunjukkan perbandingan kecepatan dan derajat suatu sediaan obat mencapai sirkulasi sistemik terhadap sediaan lain yang digunakan sebagai pembanding.

Dari data plasma ditentukan sebagai berikut :

$$F_{relatif} = \frac{[AUC]_A \cdot Dosis_B}{[AUC]_B \cdot Dosis_A}$$

Dari data urine ditentukan sebagai berikut :

$$F_{relatif} = \frac{[D_u]_A^{\infty}}{[D_u]_B^{\infty}} 100$$

$[D_u]^{\infty}$ Adalah jumlah total obat yang dieksresikan dalam urin

METODE PENILAIAN BIOAVAILABILITAS

a) Konsentrasi obat dalam plasma

- t_{max} (waktu yg diperlukan untuk mencapai konsentrasi obat maksimum setelah pemberian obat)
- C_{max} (konsentrasi obat maksimum dalam plasma setelah pemakaian obat sec oral)
- AUC (jumlah total obat aktif yang mencapai sistemik)

b) Ekskresi obat lewat urine

- D_u (jumlah kumulatif obat yang diekskresikan lewat urine)
- dD_u/dt (laju ekskresi obat dalam urine)
- t (waktu untuk terjadi ekskresi obat maksimum dalam urine)

METODE PENILAIAN BIOAVAILABILITAS

c) Efek farmakodinamik akut

- E_{max} (efek farmakodinamik maksimum)
- waktu untuk mencapai efek farmakodinamik maksimum
- AUC efek farmakodinamik-waktu
- mula kerja efek farmakodinamik

d) Pengamatan klinis

- uji klinis dengan kendali yang baik

e) Studi in vitro

- pelarutan obat

BIOEKUIVALENSI

BIOAVAILABILITAS DAN BIOEKUIVALENSI

- Studi bioavailabilitas berguna dalam menetapkan pengaruh perubahan sifat fisikokimia bahan obat dan pengaruh produk obat (bentuk sediaan) pada farmakokinetika obat.
- Studi bioekuivalensi berguna dalam membandingkan BA obat yang sama (garam atau ester yang sama) dari berbagai produk obat.
- BA/BE dapat dipertimbangkan sebagai ukuran tampilan produk obat *in vivo*
- Jika produk obat dinyatakan bioekuivalen dan ekuivalen terapeutik, maka profil kemanjuran klinis dan keamanan produk obat tersebut dianggap sama dan dapat digantikan satu dengan yang lain.

BIOEKUIVALENSI (BE)

- Studi BE dilakukan karena banyak produk obat yang dianggap ekuivalen farmasetik tidak memberi efek terapeutik yang sebanding pada pasien.
- Hal tersebut dapat disebabkan adanya perbedaan farmakodinamik obat, yakni hubungan antar obat dan site reseptor dapat disebabkan oleh perbedaan sensitivitas reseptor obat.
- Faktor yang mempengaruhi perilaku farmakodinamik obat : usia, toleransi obat, interaksi obat dan faktor patofisiologi yang tidak diketahui

BIOEKUIVALENSI (BE)

- Dua sediaan dikatakan bioekuivalensi apabila nilai parameter-parameter farmakokinetika yang dibandingkan tidak menunjukkan perbedaan secara statistic terutama (Cmax, Tmax, AUC) jika ada perbedaan tidak $> 20\%$.
- BE juga mencakup pengertian kemanfaatan atau efek suatu produk obat, sedangkan BA tidak selalu identic dengan kemanfaatan hayati obat karena pada uji BA mengukur parameter jumlah atau kadar obat bukan parameter efek obat

BA/BE

- Kekurangan BA/BE dapat diduga terjadi bila bukti uji klinis dan pengamatan terkendali pada pasien dari berbagai produk obat yang beredar tidak memberikan efek terapeutik yang sebanding.
- Produk obat perlu dikaji baik in vitro (uji pelarutan/pelepasan) atau in vivo (misal studi BE)

BA/BE

- Sifat biofarmasetika bahan aktif obat dapat memiliki permasalahan dalam BA/BE :
 - Bahan aktif obat memiliki kelarutan rendah dalam air
 - Laju pelarutan dari 1 atau lebih produk rendah
 - Ukuran partikel dan /luas permukaan bahan aktif
 - Bentuk polimorf, solvat
 - Memiliki bahan tambahan yang besar terhadap bahan aktif
 - Terjadi metabolism cepat dari bagian terapeutik di usus atau hati selama proses absorpsi

LANJUTAN....

- Bagian terapeutik di metabolism secara cepat
- Bahan obat atau bagian terapeutik tidak stabil di saluran cerna
- Produk obat yang mengikuti kinetika bergantung dosis dalam atau dekat rentang terapeutiknya, dan laju serta jumlah absorpsi

DESAIN STUDI BIOEKIVALENSI

- Studi BE dilakukan untuk membandingkan bioavailabilitas produk obat generic terhadap produk nama dagang
- Desain studi BE memerlukan kerja sama ahli farmakokinetik, statistic, klinis, ahli kimia bioanalitik dll

DESAIN STUDI BIOEKIVALENSI

- Desain studi BE ditentukan oleh :
 - pertanyaan ilmiah yang akan dijawab
 - sifat bahan pembanding dan sediaan yang diuji
 - ketersediaan metode analitik
 - resiko manfaat dan pertimbangan etik pengujian pd manusia

LANJUTAN

- Untuk studi BE, formulasi obat uji dan pembanding harus mengandung ekuivalensi farmasetik, obat dalam kekuatan dosis sama, sediaan sama (ex: pelepasan segera dan pelepasan terkendali), rute pemakaian sama

LANJUTAN...

- * Kajian etik
 - Sebelum dilakukan penelitian desain & cara melakukan uji BE harus memenuhi prinsip etika
 - Protokol studi harus mendapatkan persetujuan komisi etik sebelum dimulai
 - *informed consent* harus ditanda tangani sukarelawan
 - pencatatan, pelaporan & penanganan *adverse event*

DESAIN

- Studi dilakukan pada sukarelawan laki-laki dan perempuan normal, sehat yang telah mengisi IC (*Informed Consent*)
- Jumlah subjek ditentukan sesuai dengan variable yang diinginkan dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian
- Umumnya subjek dipuaskan selama 10 – 12 jam sebelum pemakaian obat dan berlanjut selama 2 – 4 jam setelah pendosisan

METODE ANALITIK

- Metode analitik yang digunakan untuk studi bioavailabilitas in vivo atau bioekuivalensi untuk mengukur konsentrasi bahan obat aktif atau metabolit aktif, produk ekskresi atau mengukur efek farmakologi akut harus teliti/akurat dan peka serta dengan presisi yang baik

STANDAR PEMBANDING

- Produk obat sebagai standar pembanding terhadap obat lain (uji) hendaknya diberikan **melalui rute yang sama**, kecuali adanya rute tambahan lainnya yang digunakan untuk menjawab pertanyaan farmakokinetik tertentu
- Untuk produk obat generic (uji) yang diajukan, pembanding yang digunakan harus yg tercantum dalam pembanding (RLD) dalam standar yg telah ditentukan (FDA)

LANJUTAN....

- Obat RLD merupakan produk obat nama dagang yang saat ini dipasarkan dan telah disetujui dari segi keamanan dan kemanjuran ilmiah yang sah
- Total kandungan obat aktif dalam produk uji (generic) harus masuk dalam 5% dari produk pembanding

FORMULASI

- Pada uji bioavailabilitas *in vivo* produk obat *extended release*, bertujuan untuk menentukan apakah:
 - produk obat memenuhi klaim pelepasan terkendali yang dibuat produk tersebut
 - profil BA yang ditetapkan untuk produk obat mengesampingkan kemungkinan kejadian *dose dumping*
 - tampilan keadaan tunak produk obat ekuivalen dg formulasi non *extended release* yg saat ini dipasarkan
 - formulasi produk obat memberi memberi tampilan farmakokinetik yg konsisten antar satuan dosis

- BPOM, 2005. Pedoman Uji Bioekivalensi, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, No. HK .00.05.3.1818
- Shargel, 2012. Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Ed. 5, Pusat Penerbit dan Percetakan Universitas Airlangga, Surabaya

Dampak Kualitas Produk Obat Pada Kemanjuran Klinis

Kualitas Produk

- Kualitas produk obat harus konsisten dan dapat menjamin kemanjuran dan keamanan klinis.
- Kualitas harus dibangun ke dalam produk selama penelitian, pengembangan dan produksi
- Suatu penjamin kualitas (QA) merupakan bagian yang penting dari pengembangan dan pembuatan obat serta bertanggung jawab untuk menjamin bahwa semua prosedur telah diikuti dan di dokumentasikan dengan tepat.

► Lanjutan

- Quality Control (QC) bertanggung jawab untuk uji in proses mulai dr penerimaan bahan baku, produksi, produk akhir, pengemasan dan distribusi
- QA/QC mempunyai tanggung jawab dan kewenangan untuk menyetujui/menolak semua komponen, wadah produk obat, penutup, material in proses, material pengemas, pelabelan, produk obat dan kewenangan untuk meninjau ulang catatan produksi untuk menjamin bahwa tidak terjadi kesalahan

GMP (Good Manufacturing Practices)

- Praktik pembuatan yg baik (GMP) merupakan aturan FDA yang menggambarkan metode, peralatan, fasilitas dan pengendalian yg diperlukan untuk memproduksi produk untuk manusia dan binatang.
- GMP membantu mencegah kelalaian penggunaan atau pelepasan produk obat yg tidak diterima ke dalam pembuatan dan distribusi

Syarat GMP

- Persyaratan GMP :
 - personel dan manajemen yg terlatih dg baik
 - bangunan dan fasilitas
 - SOP (standard operating procedures) tertulis dan disetujui

► Lanjutan

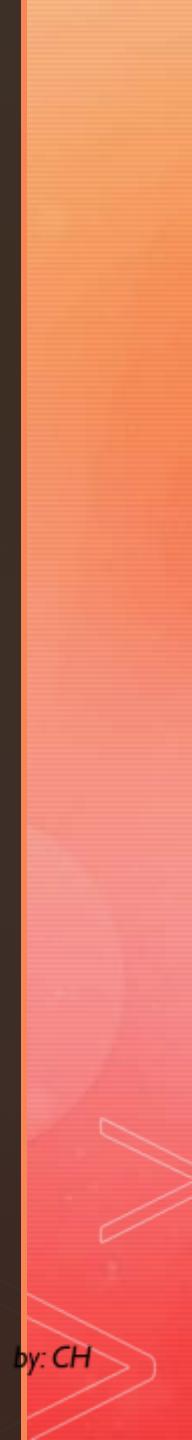
- Panduan untuk pengembangan dan pembuatan bahan obat dan produk obat ---- ICH (*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) ---- yg diterbitkan oleh FDA

Standar Kualitas

- Perlu untuk menjamin bahwa bahan baku dan produk obat mempunyai kualitas yang konsisten dan keterulangan ---- USP --- beriisi monografi bahan dan produk obat yg meliputi standar untuk kekuatan, kualitas dan kemurnian

Penarikan Produk

- FDA dapat menarik kembali suatu produk obat dg ketentuan :
 - gagal/tidak mampu untuk memvalidasi metode analisis obat
 - data stabilitas gagal untuk mendukung batas kadaluarsa
 - gagal/tidak mampu untuk memvalidasi proses pembuatan
 - penyimpangan dr praktek pembuatan yg baik



► Lanjutan

- kegagalan obat untuk melarut sec cepat
- pelabelan tercampur
- pemasaran tanpa persetujuan baru
- kurangnya jaminan sterilitas
- kontaminasi silang dg produk lain

Sistem Penghantaran Obat Target dan Produk Bioteknologi

Bioteknologi

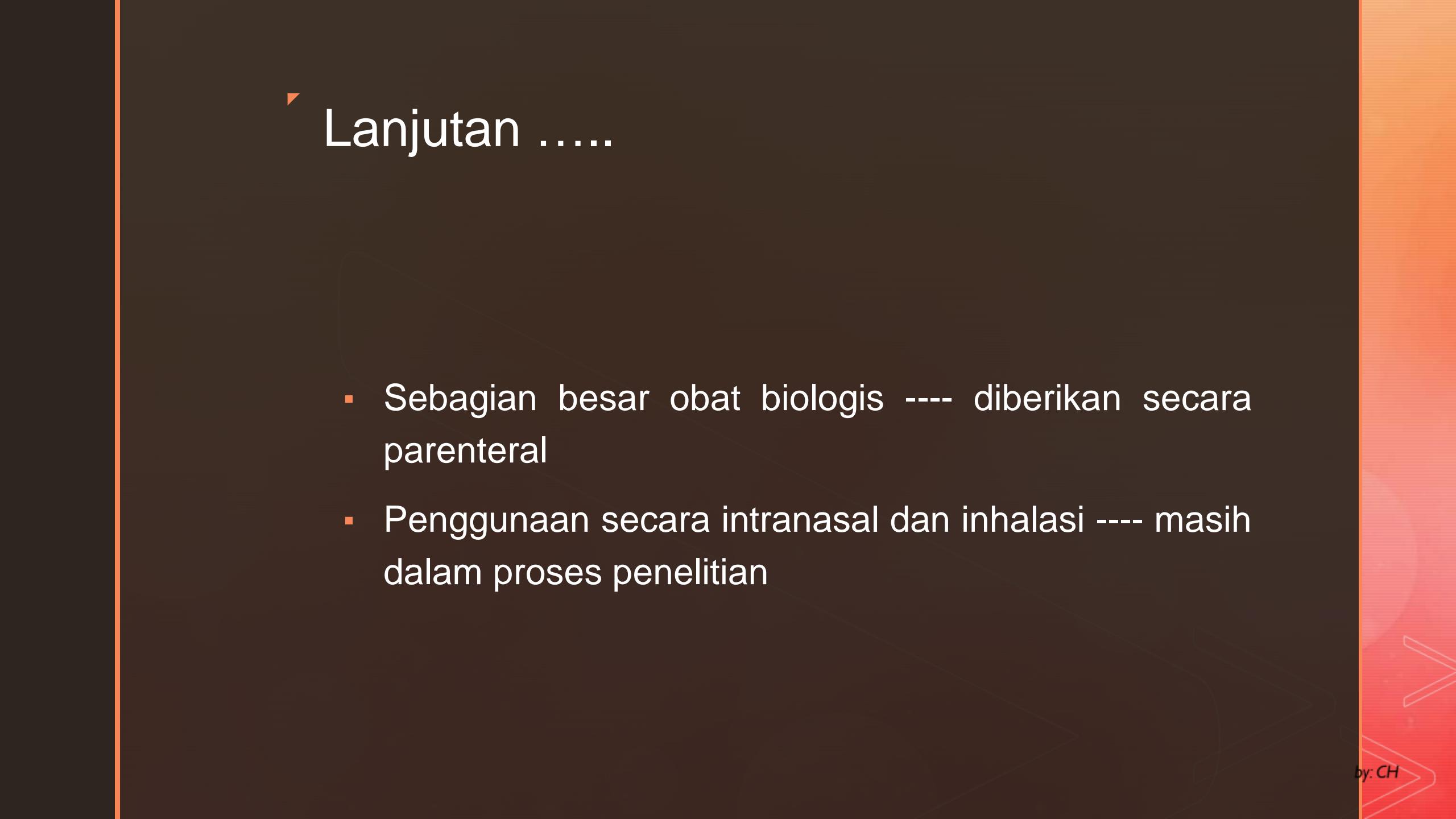
- Suatu penyakit bawaan atau genetic pada manusia memberikan kesempatan untuk pengembangan obat baru ----- terutama bidang bioteknologi
- Bioteknologi ----- penggunaan bahan biologis untuk menciptakan suatu produk obat (asam nukleat, protein, peptide)

Obat-obat protein

- Sebagian besar molekul biologis secara normal ada di dalam tubuh dalam konsentrasi kecil
- Molekul biologis tersebut dapat digunakan untuk indikasi terapeutik tertentu
- Contoh :
 - insulin ---- sbg terapi DM
 - hormone pertumbuhan ---- protropin, nutropin
 - protein yg dihasilkan oleh system imun ---- interferon

✓ Lanjutan

- suatu obat yg diperoleh secara bioteknologi harus dirancang sehingga struktur stabil, reproducible dan akurat selama fabrikasi, penyimpanan dan pemakaian.
- Obat-obat biologis terkenal tidak stabil dalam plasma dan saluran cerna sehingga diperlukan modifikasi untuk memperbaiki penghantaran/stabilitas obat



► Lanjutan

- Sebagian besar obat biologis ---- diberikan secara parenteral
- Penggunaan secara intranasal dan inhalasi ---- masih dalam proses penelitian

Antibodi Monoklonal (*mAb*)

- Merupakan kelas baru obat protein yang diproduksi oleh system imun tubuh dan memiliki kelebihan pada ikatan yang sangat spesifik
- *mAb* dapat digunakan untuk mengobati dan mendiagnosa penyakit secara imunologi
- *mAb* mengandung beberapa kopi dari suatu antibody tunggal, oleh karena itu hanya mengikat atau mendeteksi satu site antigen

✓ Lanjutan

- Karena kemurnian sediaan tersebut ---- bermanfaat untuk bahan diagnostic dan suatu bahan terapeutik baru ---- tapi proses sangat rumit
- mAb diproduksi oleh sel limfa

Penerapan Antibodi Monoklonal

- Penerapan mAb dalam pengobatan meliputi :

- a) Pengobatan kanker

- Untuk terapi kanker limfoma dan leukemia

- b) Diagnosis

- Digunakan untuk mengetahui letak dan memvisualisasikan lokasi dan besarnya tumor

► Lanjutan

c) Penghantaran target spesifik

Dapat dikonjugasikan ke obat/system hantaran lain seperti liposom untuk hantaran spesifik ke site target.

Misal : urokinase dikonjugasikan ke mAb antifibrin untuk melarutkan bekuan fibrin, system pembawa mencari site fibrin dan mengkonversi plasminogen --- plasmin ---- terjadi degradasi fibrin

►

d) supresi penolakan cangkokan

Pada pencangkokan ginjal, mAb melawan CD3 ---- suatu protein dari sel T sitotoksik yg menyebabkan reaksi penolakan ---- mengakibatkan berfungsinya pencangkokan.

Dapat juga digunakan untuk pencangkokan ginjal dan sumsum tulang

Produk mAb

1. Abciximab --- target glikoprotein permukaan trombosit

Indikasi : angina takstabil, angioplasty coroner

2. Alemtuzumab ---- CD52 pada sel darah

Indikasi : leukemia limfositik kronik sel B

3. Digitoxin immune ---- digoxin

Indikasi : toksisitas/overdosis digoxin

► Lanjutan

4. hepatitis B immune ---- hepatitis B

Indikasi : pajanan akut pd hepatitis B

5. Rituximab ---- CD20 pada sel B

Indikasi : limfoma non Hodgkin sel B

6. Trastuzumab ----- reseptor factor pertumbuhan epidermal

Indikasi : kanker payudara

Terapi gen

- Terapi gen merujuk pada penghantaran suatu gen rekombinan ke dalam sel manusia ---- menghasilkan suatu protein yg bermanfaat terapeutik
- Terapi gen telah diterapkan pada penyakit cystic fibrosis --- suatu kondisi yg mengakibatkan abnormalitas kanal ion klorida

► Lanjutan

- Penghantaran gen juga harus mengandung DNA rekombinan (rDNA) untuk dapat menghantarkan ke sel target
- Pendekatan utama untuk penghantaran in vivo rDNA adalah penghantaran viral dan non viral

- Penghantaran virus ---- melibatkan penggantian gen replikasi viral dengan transgen kemudian membawa rDNA ke dalam partikel viral
- Virus rekombinan --- menginfeksi sel target dan transgen diekspresikan
- Kedua jenis retrovirus RNA dan DNA telah banyak digunakan untuk penghantaran gen viral

- Penghantaran non viral ----rekayasa transgen ke dalam suatu vector plasmid yang mengandung gen pengendali
- Molekul *naked* DNA tersebut masuk ke sel dan mengekspresikan produk dalam beberapa tipe seperti sel otot ---- sel otot akan menghasilkan antigen yang merangsang imunitas

Pembawa dan Target Obat

- Formulasi obat-obat protein untuk pemakaian sistemik melalui oral sangat sulit sehubungan dengan faktor degradasi dan absorpsi obat dari site pemakaian
- Syarat untuk penghantaran obat oral dari protein dan peptide yang efektif:
 - perlindungan dari degradasi di lingkungan saluran cerna
 - absorpsi obat yang konsisten
 - pelepasan obat yang konsisten
 - tidak toksik

- Perancangan, penilaian dan perbaikan stabilitas obat protein dan peptide lebih kompleks dibanding molekul obat konvensional yang kecil
- Perubahan struktur protein sering terjadi meliputi deaminasi rantai asam amino, oksidasi rantai dengan gugus sulhidril dll
- Oleh karena kompleksnya struktur obat protein, pengotor sulit untuk dideteksi
- Protein dapat dikenali sebagai benda asing dalam tubuh sehingga oleh system retikuloendotel difagositosis --- akibatnya protein tidak mencapai sel target/target yg dituju

- Suatu pembawa ----- digunakan untuk melindungi obat dari degradasi, memperbaiki transpor/penghantaran ke sel, menurunkan klirens
- Contoh pembawa obat nonkovalen: liposom

Pembawa polimerik dan konjugat

- Pembawa polimer digunakan untuk memperpanjang pelepasan obat dalam sediaan pelepasan terkendali, dapat dikonjugasi secara kovalen ke obat untuk memperbaiki kelarutannya/sifat farmakokinetik, dapat diformulasi ke dalam mikropartikel dan nanopartikel
- Sebagian besar pembawa obat polimer site-spesifik terbatas untuk parenteral dan menggunakan polimer cair
- Polimer muatan positif (polietilendiamin, polisilin, chitosan) ----- untuk obat makromolekul seperti terapi gen

► Lanjutan

- Polimer dg berat molekul (BM) yang besar umumnya memiliki waktu tinggal yang lebih lama dan berdifusi secara lambat.

Albumin

- Albumin merupakan suatu protein besar yg di distribusikan dalam plasma dan cairan ekstraselular
- Albumin dapat berkonjugasi dg beberapa obat seperti MTX, cytosine arabinoside, 6-fluorodeoksiuridin ----- dapat memperbaiki site-spesifik penghantaran obat
- Contoh konjugat MTX-Albumin ----- dapat meningkatkan lama aksi obat setelah berkonjugasi

Lipoprotein

- Lipoprotein merupakan kompleks protein lipid dalam darah
- Berdasarkan BM-nya dapat diklasifikasikan : HDL, LDL, VLDL
- Perlu penelitian lebih banyak lagi mengenai penggunaan lipoprotein untuk pentargetan obat

Liposom

- Liposom digunakan dengan baik untuk menurunkan ESO antitumor dan antibiotika
- Contoh:
 - Liposom doxorubisin ---- menurunkan efek samping kardiotoksisitas dan muntah
 - Liposom Amfoterisin B ---- menurunkan efek nefrotoksisitas
- Ada 3 metode dari penyiapan liposom :
 - Fase pemisahan
 - Metode penyemprotan
 - Coacervation
- Pemilihan metode tersebut tergantung pada obat, persyaratan hasil, dan sifat lipid

Penghantaran obat target

- Sistem penghantaran obat target dikategorikan menjadi 3:

- 1) pentargetan orde satu

Merujuk pada penghantaran obat ke pembuluh kapiler dari site aktif

- 2) Pentargetan orde kedua

Merujuk pada pd penghantaran spesifik obat ke suatu tipe sel khusus (sel tumor)

- 3) pentargetan orde ketiga

Merujuk pada penghantaran obat sec khusus ke site internal sel

► Lanjutan

- Pertimbangan dalam pengembangan system penghantaran obat meliputi :
 - karakteristik anatomis dan fisiologi dari site target
 - karakteristik fisikokimia dr obat aktif terapeutik
 - karakteristik fisika dan kimia dr pembawa
 - selektivitas dr kompleks obat pembawa
 - berbagai pengotor yg masuk selama reaksi konjugasi obat dan pembawa yg dpt menjadi toksik

Site target

- Kemudahan pencapaian kompleks obat – pembawa ke site target perlu mempertimbangkan anatomi dan fisiologi
- Obat – obat yg ditujukan untuk terapi tumor di otak, tentu berbeda dengan rute pemberian (intratekal) pada pemberian untuk obat ke dalam liver/limfa

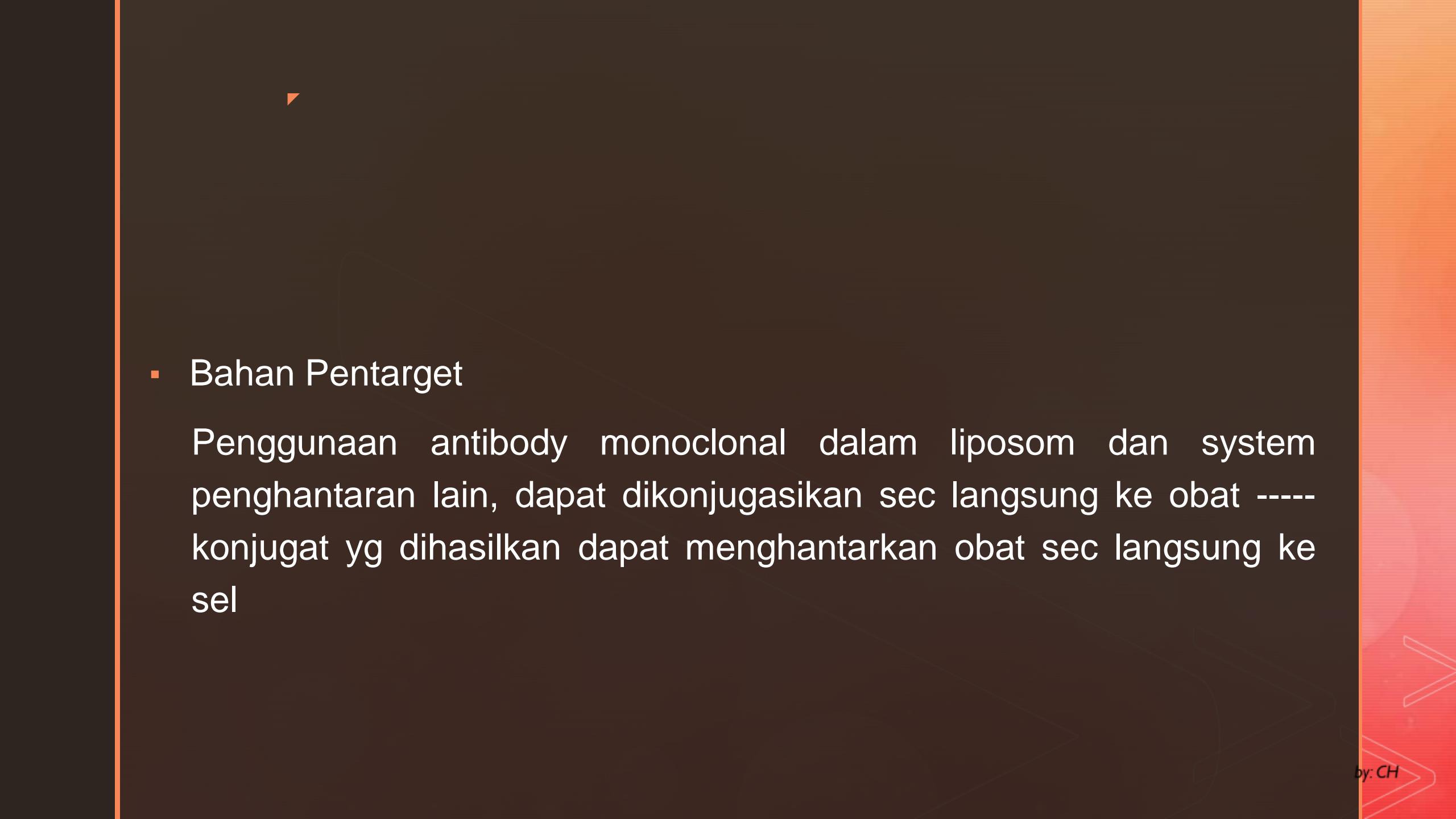
Pembawa *site* spesifik

- Mempertimbangkan apakah ada suatu sifat unik dari site aktif yg membuat site target berbeda dr organ-organ/system jaringan lain dalam tubuh.

- Obat

Sebagian besar obat yg digunakan untuk penghantaran obat target adalah obat-obat yg sangat reaktif yg mempunyai aktivitas farmakokinetik yg poten dg rentang terapeutik sempit

Obat tersebut sering ditujukan untuk terapi kanker, dan beberapa obat tersebut diperoleh dr sumber biologis dengan proses pembuatan semisintetis



- Bahan Pentarget

Penggunaan antibody monoclonal dalam liposom dan system penghantaran lain, dapat dikonjugasikan sec langsung ke obat ----- konjugat yg dihasilkan dapat menghantarkan obat sec langsung ke sel



FARMAKOKINETIKA PADA KONDISI KLINIS

- Keberhasilan terapi obat tergantung pada pemilihan obat, aturan dosis serta produk obat
- Adanya perbedaan individu dapat mempengaruhi rancangan aturan dosis, sehingga harus disesuaikan dengan kondisi klinis serta pemantauan dari pasien

ATURAN DOSIS

- Obat dengan rentang terapi yang luas seperti penicillin, sefalosporin, tetrasiklin, dosis pemberiannya didasarkan pada pertimbangan klinis untuk mempertahankan konsentrasi antibiotika plasma efektif di atas konsentrasi hambat minimum
- Untuk obat rentang terapi sempit seperti digoksin, aminoglikosida, antiaritmia, antikonvulsan, teofilin dirancang untuk menghasilkan konsentrasi plasma obat yg aman yang tidak melebihi KTM atau dibawah KEM

PEMANTAUAN OBAT TERAPEUTIK

- Adanya variabilitas antar individu dalam hal absorpsi, distribusi dan eliminasi obat ----- diperlukan TDM
- Fungsi layanan TDM dalam rumah sakit:
 - Pemilihan obat
 - Rancangan aturan dosis
 - Evaluasi respon pasien
 - Menentukan kebutuhan untuk mengukur konsentrasi obat dlm serum
 - Penetapan kadar untuk konsentrasi obat dalam cairan biologis
 - Evaluasi farmakokinetika dari konsentrasi obat
 - Memantau konsentrasi obat dalam serum

PEMILIHAN OBAT

- dalam pemilihan obat dan produk obat dibuat berdasarkan pertimbangan terapeutik dan biaya
- Obat dg indikasi terapeutik yg sama dapat berbeda dalam dosis dan farmakokinetika ----- pemilihan obat dapat mempertimbangkan biaya, terapi dan farmakokinetika
- Selain itu factor lainnya meliputi riwayat penyakit, kondisi patofisiologis, riwayat penggunaan obat, alergi, interaksi obat, sensitivitas obat

RANCANGAN DOSIS

- tujuannya adalah untuk mencapai konsentrasi obat target pada site reseptor
- faktor yg perlu diperhatikan dalam rancang dosis:
 - farmakokinetika (ADME)
 - fisiologi pasien, usia, BB, JK, status nutrisi
 - kondisi patofisiologis (gangguan ginjal, hati, jantung)
 - gaya hidup (merokok, napza, alkohol, obesitas)

LANJUTAN

- Faktor yg dapat menghasilkan perbedaan respon obat :
 - ❑ usia ----- mempengaruhi bioavailabilitas & biofarmasetika
 - ❑ BB ----- farmakokinetika (absorbsi, distribusi, eliminasi)
 - ❑ patofisiologi ----- interaksi obat
 - ❑ status nutrisi ---- sensitifitas reseptor
 - ❑ variabilitas genetic ----- metabolisme cepat/lambat

EVALUASI RESPON PASIEN

- setelah obat, produk obat serta aturan dosis ditetapkan dan diberikan kepada pasien ----- perlu dilakukan evaluasi
- jika tidak berespon ----- tinjau tentang ketepatan dosis dan kepatuhan obat pasien

PENGUKURAN KONSENTRASI OBAT

- sebelum dilakukan pengukuran konsentrasi obat dalam plasma ---- perlu diperhatikan apakah berhubungan dengan konsentrasi dalam serum atau tidak
- contoh pasien alergi, mual ringan ----- tidak terkait dengan dosis
- konsentrasi obat dalam serum ----- berhub dengan efek terapi atau efek toksik
- dalam melakukan pengukuran konsentrasi harus diperhatikan:
 - aturan dosis harus diketahui
 - besaran dosis
 - interval dosis
 - rute pemberian,
 - waktu pengambilan sampel
 - jenis produk obat/bentuk sediaan

PENETAPAN KADAR OBAT

- Analisa obat dapat dilakukan dengan kromatografi, spektrofotometri dan metode radioisotop
- metode yg digunakan tersebut tergantung karakteristik fisikokimia obat, konsentrasi target untuk pengukuran, jumlah dan sifat dari specimen (urine, serum), alat yg tersedia, biaya, keterampilan personel lab

CONTOH OBAT

- beberapa contoh obat yang lazim dimonitor di rumah sakit :
 - antiaritmia (disopiramid, flecainide, lidocaine, N-asetilprocainamid, procainamide, kunidin)
 - antibiotika (amikasin, gentamisin, netilmisin, tobramisin, vancomisin)
 - antikonvulsan (karbamazepin, asam valproate, ethosuximide, fenobarbital, fenitoin)
 - digoksin, digitoksin, MTX, benzodiazepine, teofilin
 - penetapan kadar toksikologi (asetaminofen, etanol, salisilat, antidepressan trisiklik)

EVALUASI FARMAKOKINETIKA

konsentrasi obat dalam serum rendah :

- ✓ kepatuhan pasien
- ✓ kesalahan aturan dosis
- ✓ produk obat salah (pelepasan terkendali pengganti pelepasan segera)
- ✓ bioavailabilitas rendah
- ✓ eliminasi cepat
- ✓ ikatan protein plasma menurun
- ✓ Vd meningkat
- ✓ kondisi tunak tidak tercapai
- ✓ waktu pengambilan sampel darah
- ✓ perbaikan fungsi ginjal/hepatic
- ✓ interaksi obat

LANJUTAN

konsentrasi serum tinggi :

- ✓ kepatuhan pasien
- ✓ kesalahan aturan dosis
- ✓ produk obat salah (pelepasan segera pengganti pelepasan terkendali)
- ✓ bioavailabilitas cepat
- ✓ eliminasi lambat
- ✓ ikatan protein plasma meningkat
- ✓ Vd lebih kecil
- ✓ gangguan fungsi ginjal/hepatic
- ✓ interaksi obat

LANJUTAN

konsentrasi serum sesuai tetapi pasien tidak berespon :

- ✓ sensitivitas reseptor berubah
- ✓ interaksi obat pada sisi reseptor
- ✓ perubahan aliran darah hepatic

PENYESUAIAN DOSIS

aturan dosis ditentukan dengan menggunakan parameter farmakokinetika

DOSIS PADA BAYI DAN ANAK

- Pendosisan obat pada bayi dan anak berbeda dengan dewasa
- Secara umum fungsi hati belum berfungsi secara lengkap, ikatan protein terhadap obat menunjukkan penurunan pada plasma bayi
- Pada bayi hanya menunjukkan sekitar 30 – 50 % aktivitas ginjal orang dewasa, sehingga obat-obat yang sangat bergantung pada ekskresi ginjal memiliki waktu paruh eliminasi yang menurun tajam

WAKTU PARUH ELIMINASI

Obat	t $\frac{1}{2}$ pada neonatus (jam)	t $\frac{1}{2}$ pada dewasa (jam)
Penicillin G	3,2	0,5
Ampicillin	4	1-1,5
Methicillin	3,3/1,3	0,5
Kanamicin	5-5,7	3-5
Gentamisin	5	2-3

CONTOH SOAL

- Waktu paruh eliminasi suatu obat Penicillin G adalah 0,5 jam pada orang dewasa dan 3,2 jam pada neonatus. Dosis dewasa untuk Penicillin G adalah 4 mg/kgBB tiap 4 jam. Hitung untuk pasien neonates dengan berat 11 pon (pond=lb)

Diketahui :

$t_{1/2}$ dewasa : 0,5 jam

$t_{1/2}$ neonates : 3,2 jam

(tho) dewasa : tiap 4 jam

$$\frac{\tau_{anak}}{\tau_{dewasa}} = \frac{t_{1/2\text{ anak}}}{t_{1/2\text{ dewasa}}}$$
$$\tau_{anak} = \frac{t_{1/2\text{ anak}}}{t_{1/2\text{ dewasa}}} \times \tau_{dewasa}$$

Penyelesaian :

Jarak waktu pemberian (tho) anak = 3,2 jam / 0,5 jam x 4 jam

= 25,6 jam

LANJUTAN

- Untuk dosis Penisillin pada anak dengan BB 11pond:
- Rumus Clark: $Da = \frac{BBa}{Dd}$

$$68 \text{ kg} \text{ ----- } 1 \text{ kg} = 2,2 \text{ pon}$$

$$= \frac{11 \text{ pon}}{150 \text{ pon}} \times 300 \text{ mg}$$

$$= 22 \text{ mg}$$

- jadi dosis yang diberikan untuk anak dg BB 11 pon adalah 22 mg/24 jam

DOSIS PADA USIA LANJUT

- Kondisi fisiologis dan kognitif pada usia lanjut cenderung berubah sehingga mempengaruhi tingkat kepatuhan, keamanan dan kemanjuran suatu terapi
- Penurunan fungsi kognitif, jadwal pendosisan obat yang rumit, tingginya biaya terapi --- dapat menyebabkan kepatuhan yg jelek ---- sehingga berakibat kurangnya kemanjuran obat
- Fungsi fisiologis pada usia lanjut seperti ginjal, filtrasi glomerular, curah jantung dan kapasitas bernafas dapat turun sampai 30%
- Jaringan lemak naik --- obat yang larut lemak dapat meningkat Vd nya
- Metabolisme melambat

LANJUTAN

- Perfusi darah ke usus berkurang ---- absorpsi makin menurun
- $t_{1/2}$ eliminasi meningkat
- Akumulasi obat dapat terjadi
- Usia dapat menyebabkan perubahan kuantitas dan kualitas reseptor target obat ----- jumlah reseptor obat menurun --- beberapa obat dpt timbul efek samping
- Oleh sebab itu perlu pertimbangan khusus dalam memberikan pengobatan pada usia lanjut

CONTOH SOAL

Aminoglikosida memiliki $t_{1/2} = 107$ menit pada dewasa, sedangkan usia 70-90 tahun $t_{1/2}$ nya menjadi 282 menit. Dosis aminoglikosida normal adalah 15mg/kg per hari terbagi dalam 2 kali pemberian. Berapa dosis obat untuk pasien 75 tahun (Vd diasumsikan tidak berubah)

- Penyelesaian :

$$C_{av}^{\infty} = \frac{1.44D_N(t_{1/2})_N}{\tau_N V_N} = \frac{1.44D_0(t_{1/2})_0}{\tau_0 V_0}$$



$$\frac{D_N(t_{1/2})_N}{\tau_N} = \frac{D_0(t_{1/2})_0}{\tau_0}$$



keterangan :

\tilde{C}_{av} = kadar obat kondisi tunak

D = dosis

τ = interval pendosisan

V = volume distribusi

$t_{1/2}$ = waktu paruh eliminasi

$$\frac{\tau_0}{\tau_N} = \frac{(t_{1/2})_0}{(t_{1/2})_N}$$

- Menjaga dosis konstan $D_n = D_0$

- Diketahui :

$$\tau_N = 24 \text{ jam}$$

$$t_{1/2}^0 = 282 \text{ menit}$$

$$t_{1/2}^N = 107 \text{ menit}$$

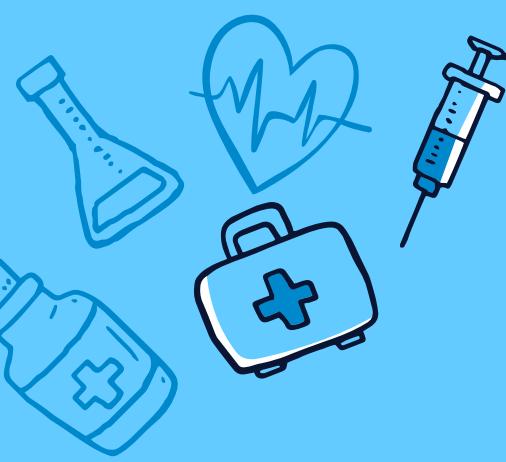
- $\tau_0 = (t_{1/2}^0) / (t_{1/2}^N) \times \tau_N$
 $= (282 / 107) \times 24 \text{ jam} = 63,25 \text{ jam}$

Jadi dengan dosis yang sama (15 mg/kgBB) dapat diberikan setiap 63 jam atau 7,5 mg/kgBB setiap 31,5 jam (32 jam)

PENYESUAIAN DOSIS PADA PENYAKIT GINJAL & HEPAR

- Penyakit akut atau trauma pada ginjal dapat menyebabkan sindrom uremia, filtrasi glomerulus terganggu, retensi cairan, akumulasi produk nitrogen dalam darah
- Kondisi uremia menyebabkan filtrasi glomerulus berkurang ----- penurunan ekskresi ginjal ----- sehingga $t \frac{1}{2}$ eliminasi obat lebih panjang

Terima kasih



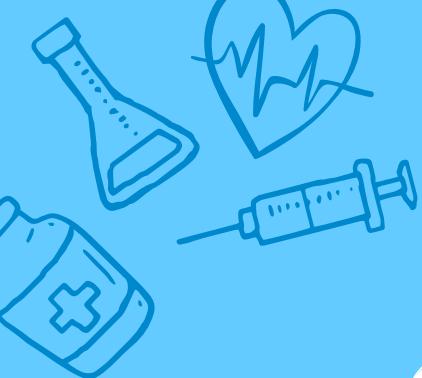
PENENTUAN DOSIS

- Bayi
 - Lansia
 - Pasien dengan gangguan ginjal
 - Pasien dengan gangguan hati
- 

Tujuan

1. Mahasiswa mampu memahami penentuan dosis pada bayi
2. Mahasiswa mampu memahami penentuan dosis pada lansia
3. Mahasiswa mampu memahami penentuan dosis pada pasien dengan gangguan ginjal
4. Mahasiswa mampu memahami penentuan dosis pada pasien dengan gangguan hati
5. Mahasiswa mampu menerapkan penentuan dosis pada bayi, lansia, pasien dengan gangguan ginjal dan hati untuk mencapai keberhasilan terapi obat





Penentuan Dosis Obat



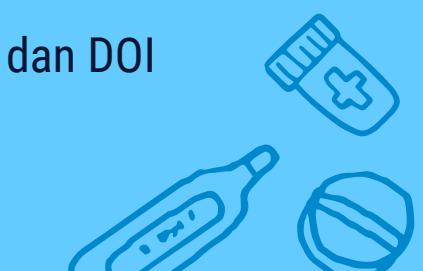
Umur

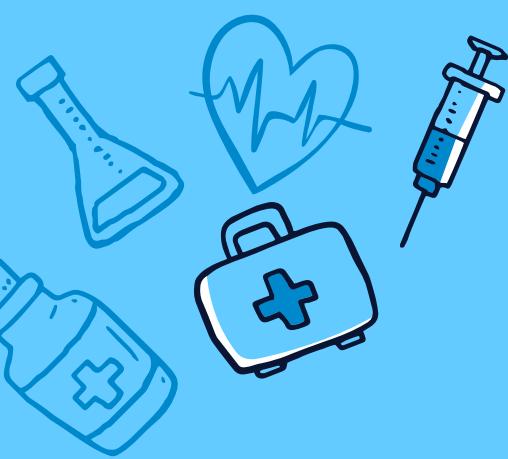


Berat Badan



Luas Permukaan Tubuh

1. Referensi dosis obat berdasarkan zat aktif (generik): Farmakope Indonesia III, Alder Hey Book of Children's Doses (ABCD) dan Extra Pharmacopeae Martindale
 2. Referensi dosis obat jadi dengan nama dagang: ISO, MIM'S/IMS dan DOI
- 



01



Penentuan Dosis pada Bayi

Pentingnya Penentuan Dosis pada Bayi

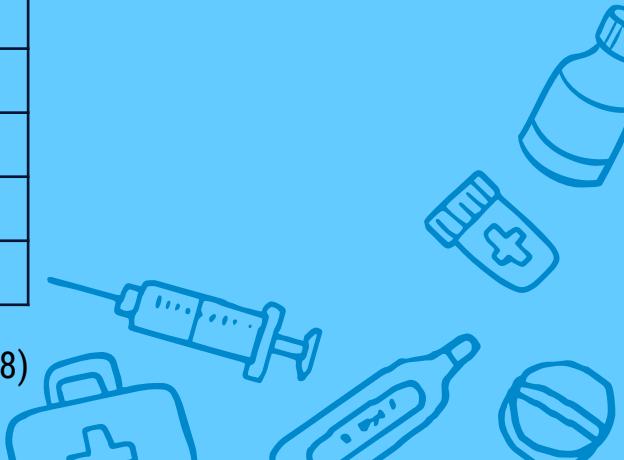
1. Dosis yang berbeda dari orang dewasa
2. Perbedaan komposisi tubuh dan kematangan fungsi hati dan ginjal
3. Penggunaan bentuk sediaan agar dosis lebih akurat dan meningkatkan kepatuhan pasien
4. Formulasi obat dengan konsentrasi yang berbeda dengan formulasi obat dewasa



Perkiraan Dosis Bayi Terhadap Dosis Dewasa yang Dihitung Berdasarkan Bobot Badan

Umur	Bobot Badan (kg)	Dosis Bayi Terhadap Dosis Dewasa (%)
Bayi prematur	1,13	2,5 – 5
	1,81	4 – 8
	2,27	5 – 10
Bayi baru lahir	3,18	12,5
2 bulan	4,54	15
4 bulan	6,35	20
12 bulan	9,98	25

(ISO Volume XXXI Tahun 1998)



Perhitungan Dosis pada Bayi

1. Umur

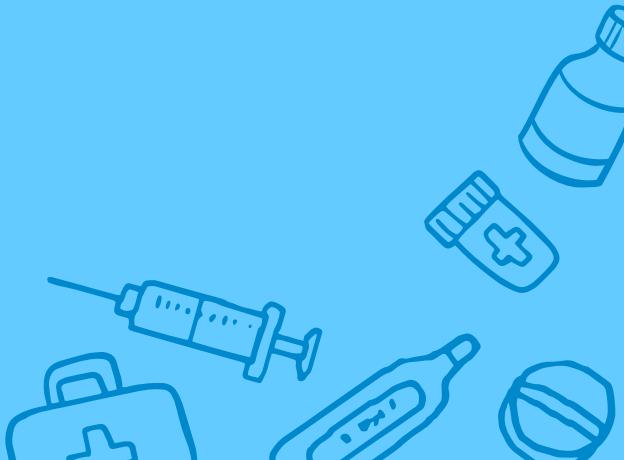
Perhitungan dosis menggunakan rumus Clark's pada anak umur ≤ 8 tahun:

$$\frac{n}{n+12} \times \text{dosis maksimum dewasa} \quad (n = \text{umur anak})$$

*Sudah jarang digunakan

2. Luas Permukaan Tubuh (*Body Surface Area*)

Dosis anak : Luas Permukaan Tubuh (m^2) \times dosis dewasa

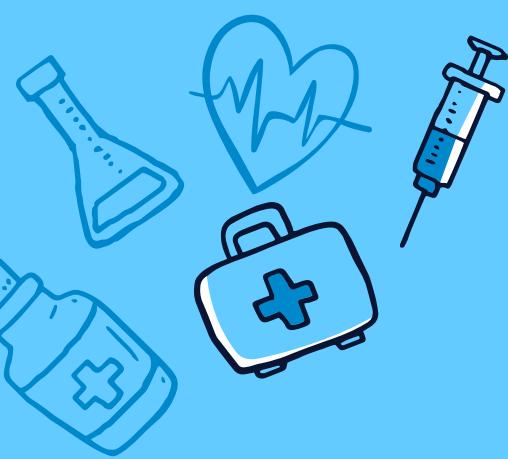


Contoh Soal

Hitung berapa dosis 1 x pakai dan dosis sehari cefadroksil, untuk bayi yang berusia 10 bulan dengan berat badan 8 kg. Jika diketahui dosis cefadroksil dalam sehari = 25 mg/kg dalam dosis bagi. Berapa dosis cefadroksil untuk sekali pakai, bila jumlah pemakaian cefadroksil dalam sehari 2 x pakai.

Jawaban Soal

Dosis sehari Cefadroksil = $8 \text{ kg} \times 25 \text{ mg/kg} = 200 \text{ mg}$
Dosis Cefadroksil sekali pakai = $200 \text{ mg} : 2 = 100 \text{ mg}$



02

Penentuan Dosis pada Lansia

Pentingnya Penentuan Dosis pada Lansia

1. Penurunan fungsi kognitif

- Kepatuhan, keamanan dan kemanjuran terapi obat

2. Penurunan fungsi fisiologis

- Aliran plasma ginjal, filtrasi glomerulal, curah jantung dan kapasitas bernapas

3. Perubahan absorpsi obat

- Penurunan aliran darah splankink, perubahan absorpsi dan motilitas saluran cerna, peningkatan pH lambung

4. Kondisi patofisiologis yang berbeda

- Penurunan fungsi ginjal



Perhitungan Dosis pada Lansia

1. Luas Permukaan Tubuh (*Body Surface Area*)

Luas Permukaan Tubuh = $\sqrt{\text{Tinggi} \times \text{Berat Badan}}$

2. Berat Badan

Dosis obat = Berat badan x dosis obat/kg berat badan

3. Persamaan Perhitungan Dosis

$$C_{av}^{\infty} = \frac{1,44 \cdot D \cdot t_{\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}} \cdot F}{Vd \cdot \tau}$$

C_{av}^{∞} = Konsentrasi rata-rata obat dalam keadaan tunak (ss)

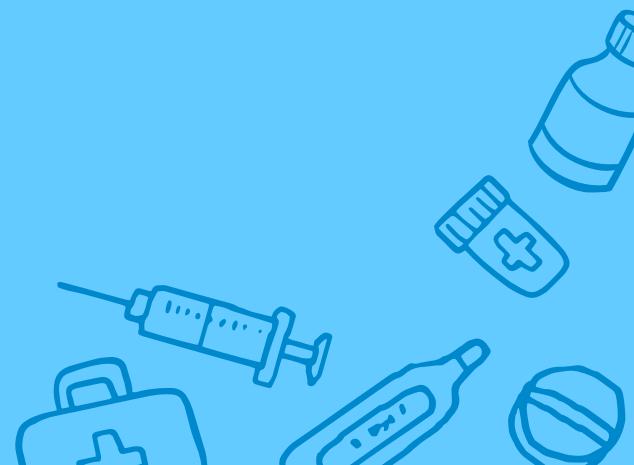
D = Dosis

τ = Jarak waktu pemberian

Vd = Volume distribusi

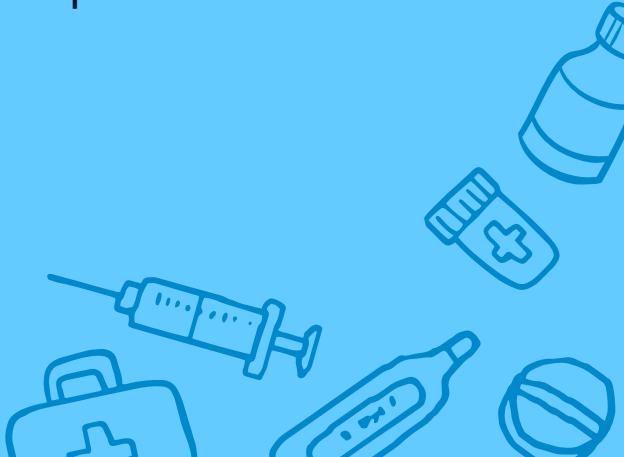
$t_{\frac{1}{2}}$ = Waktu paruh eliminasi

F = Fraksi obat yang diabsorpsi (untuk IV F = 1)



Contoh Soal

Suatu aminoglikosida memiliki waktu paruh eliminasi normal 107 menit pada orang dewasa muda. Pada pasien usia 70-90 tahun, waktu paruh aminoglikosida adalah 282 menit. Dosis normal aminoglikosida adalah 15 mg/kg per hari terbagi ke dalam dua dosis. Berapa dosis untuk pasien usia 75 tahun, dengan asumsi bahwa volume distribusi per berat badan tidak berubah karena umur pasien?



Jawaban Soal

Pada pasien usia lanjut memiliki waktu paruh eliminasi aminoglikosida yang lebih panjang karena penurunan fungsi ginjal. Untuk mempertahankan konsentrasi rata-rata yang sama dari aminoglikosida pada usia lanjut seperti pada orang dewasa muda, dosis dapat dikurangi.

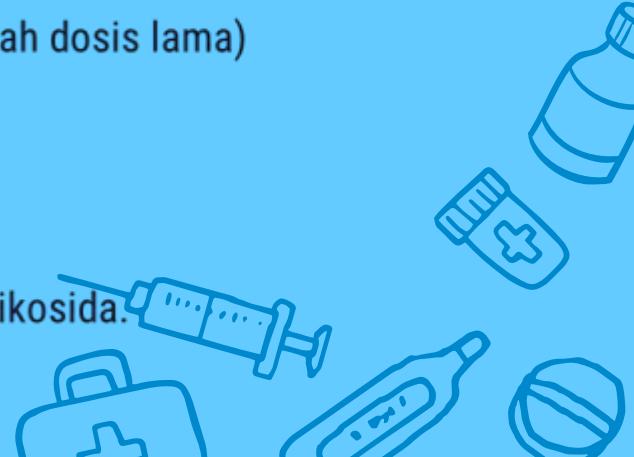
$$C_{av}^{\infty} = \frac{1,44 \cdot D_N \cdot (t_{\frac{1}{2}}^1) \cdot N}{\tau_N \cdot V_N} = \frac{1,44 D_0 (t_{\frac{1}{2}}^1) 0}{\tau_0 \cdot V_0}$$

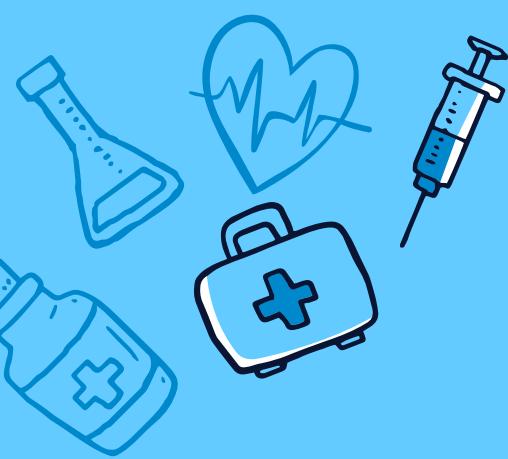
$$\frac{D_N (t_{\frac{1}{2}}^1) N}{\tau_N} = \frac{D_0 (t_{\frac{1}{2}}^1) 0}{\tau_0}$$

Menjaga dosis konstan, $D_N = D_0$ (D_N adalah dosis baru dan D_0 adalah dosis lama)

$$\frac{\tau_0}{\tau_N} = \frac{(t_{\frac{1}{2}}^1) 0}{(t_{\frac{1}{2}}^1) N} \times \tau_0 = 12 \times \frac{282}{107} = 21,6 \text{ jam} \approx 22 \text{ jam}$$

Oleh karena itu, dosis aminoglikosida yang sama dapat diberikan setiap 22 jam tanpa mempengaruhi kadar tunak rata-rata aminoglikosida.





03



Penentuan Dosis Pasien dengan Gangguan Ginjal

Pentingnya Penentuan Dosis pada Pasien dengan Gangguan Ginjal

1. Uremia
2. Filtrasi glomerulus terganggu atau menurun
3. Akumulasi berlebih dari cairan dan produk nitrogen darah dalam tubuh
4. Gangguan kesetimbangan elektrolit dan cairan → mengubah farmakokinetika dan farmakodinamika suatu obat
5. Penurunan ekskresi obat lewat ginjal → waktu eliminasi obat menjadi lebih panjang



Perhitungan Dosis pada Pasien Gangguan Ginjal (1)

1. Klirens Obat

$$C_{av}^{\infty} = \frac{FD_0}{Cl_T \tau}$$

$$C_{av}^{\infty} = \frac{D_0^N}{Cl_T^N \tau^N} = \frac{D_0^U}{Cl_T^U \tau^U}$$

(normal) (uremia)

C_{av}^{∞} = Konsentrasi rata-rata obat dalam keadaan tunak (ss)

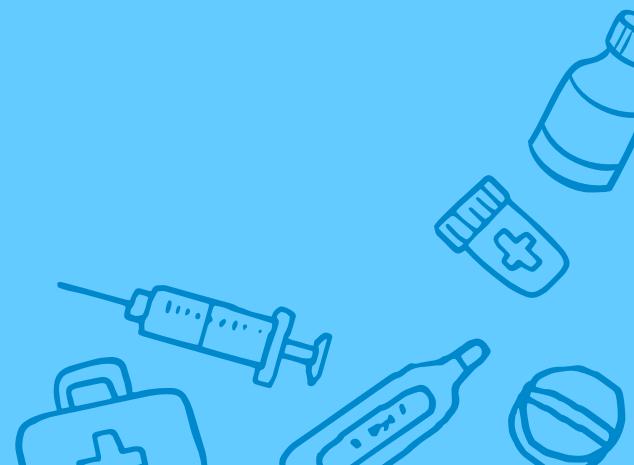
D_0 = Dosis

N = Normal

U = Uremia

Cl_T = Klirens tubuh total

τ = Jarak waktu pemberian



Perhitungan Dosis pada Pasien Gangguan Ginjal (2)

2. Konsentrasi Kreatinin Serum dan Klirens Kreatinin

$$Cl_{Cr} = \frac{\text{laju ekskresi kreatinin lewat urin}}{\text{konsentrasi kreatinin dalam serum}}$$

$$Cl_{Cr} = \frac{C_u V \times 100}{C_{Cr} \times 1440}$$

C_{Cr} = Konsentrasi kreatinin (mg/dL) dari serum diambil pada jam ke 12 atau pada titik tengah periode pengumpulan urin

V = Volume urin diekskresikan (mL) dalam 24 jam

C_u = Konsentrasi kreatinin dalam urin (mg/dL)

Cl_{Cr} = Klirens kreatinin (mL/menit)

3. Berat Badan Tanpa Lemak (LBW) pada Pasien Gangguan Ginjal

LBW (laki-laki) = 50 kg + 2,3 kg untuk tiap inci di atas 5 kaki

LBW (wanita) = 45,5 kg + 2,3 kg untuk tiap inci di atas 5 kaki



Perhitungan Dosis pada Pasien Gangguan Ginjal (3)

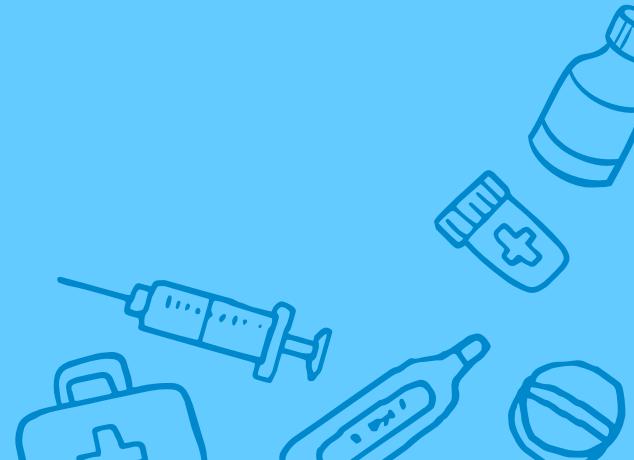
4. Perhitungan Klirens Kreatinin dari Konsentrasi Kreatinin Serum dengan Metode Crockcroft dan Gaut (1976)

Dewasa

$$Cl_{Cr} = \frac{[140 - \text{usia (tahun)} \times \text{berat badan (kg)}}{72 (C_{Cr})}$$

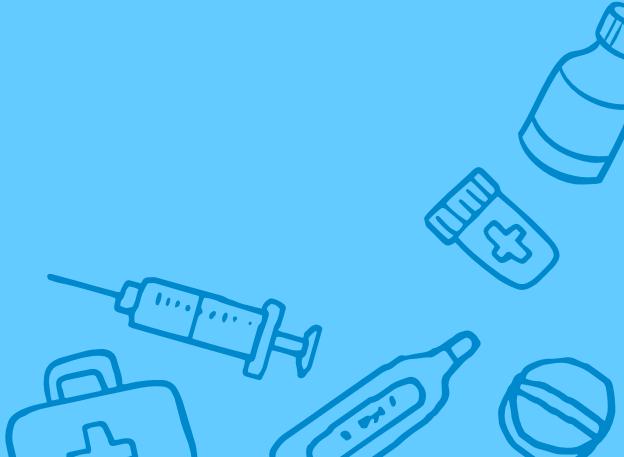
Anak

$$Cl_{Cr} = \frac{0,55 \text{ tinggi badan (cm)}}{C_{Cr}}$$



Contoh Soal

Berapa klirens kreatinin untuk seorang pasien laki-laki 25 tahun dengan C_{Cr} 1 mg/dL ?
Pasien memiliki tinggi 5 kaki, 4 inci dan berat 105 kg.



Jawaban Soal

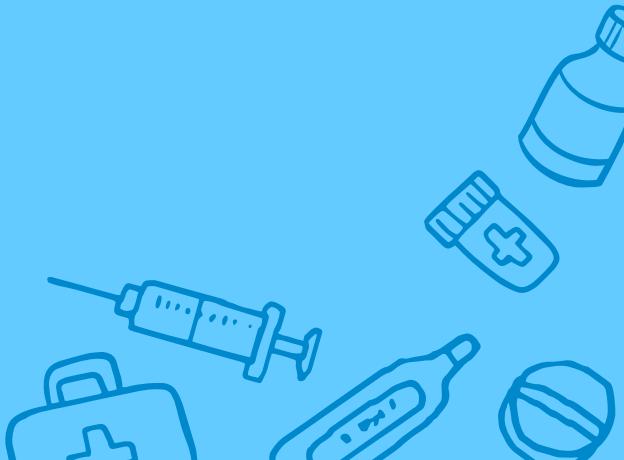
Pasien mengalami obesitas.

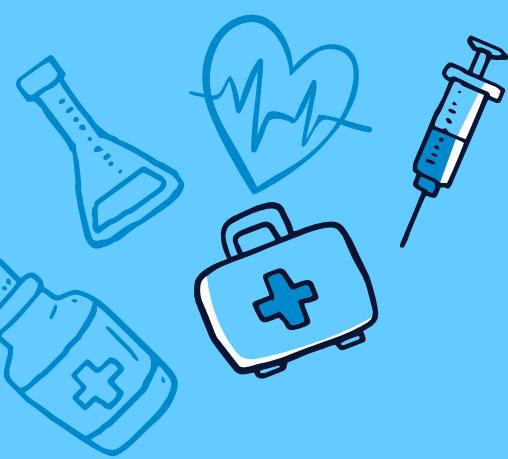
Perhitungan Cl_{Cr} didasarkan pada berat badan ideal.

$$LBW \text{ (laki-laki)} = 50 \text{ kg} + [2,3 \times 4] = 59,2 \text{ kg}$$

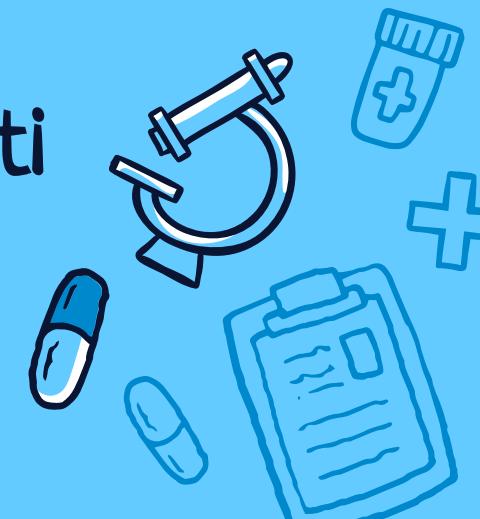
$$Cl_{Cr} = \frac{[140 - \text{usia (tahun)} \times \text{berat badan (kg)}]}{72 \text{ (CCr)}}$$

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - 25) \times 59,2 \text{ kg}}{72} = 94,6 \text{ mL/menit}$$





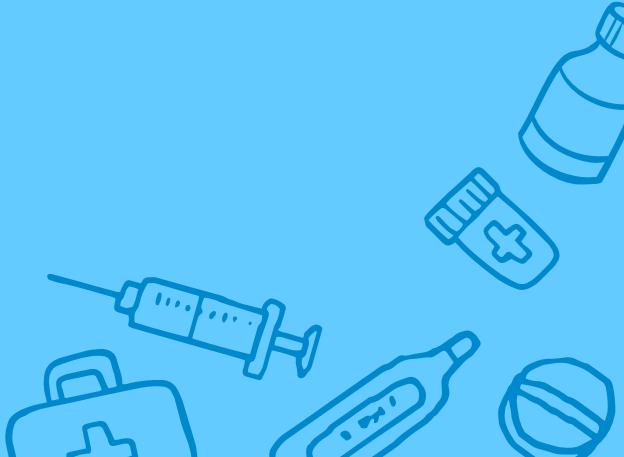
04

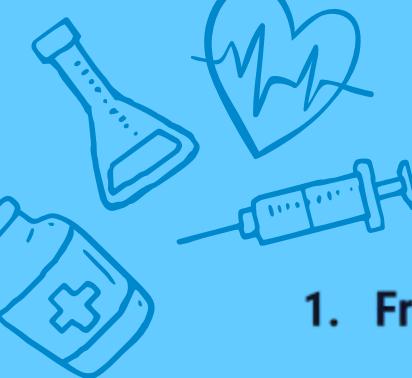


Penentuan Dosis Pasien dengan Gangguan Hati

Pentingnya Penentuan Dosis pada Pasien dengan Gangguan Hati

1. Penurunan fungsi hati
2. Akumulasi obat
3. Kegagalan untuk membentuk metabolit aktif dan tidak aktif
4. Perubahan dalam ikatan obat protein





Perhitungan Dosis pada Pasien Gangguan Hati

1. Fraksi Obat Termetabolisme

$$Cl_h = Cl (1 - fe)$$

Cl_h = Klirens hepatis

Cl = Klirens tubuh total

fe = fraksi obat

2. Aliran Darah Hepatika dan Klirens Intrinsik

$$Cl_{int} = \frac{Q \cdot Cl_{int}}{Q + Cl_{int}} \text{ atau } Cl = Q (ER)$$

Cl_{int} = Klirens intrinsik

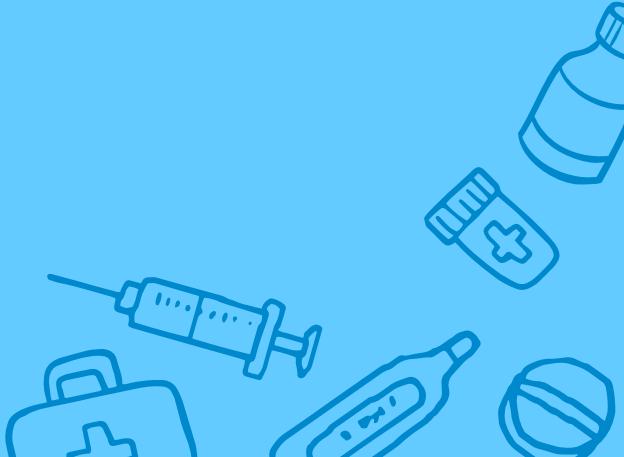
Q = Aliran darah

ER = Rasio ekstraksi



Contoh Soal

Klirens hepatis suatu obat pada pasien berkurang sebesar 50% karena virus hepatitis kronis. Bagaimana klirens tubuh total yang terpengaruh? Berapa dosis baru obat pada pasien? Asumsikan bahwa klirens ginjal obat ($fe = 0,4$) dan ikatan obat protein plasma tidak berubah.



Jawaban Soal

RL = fungsi hati yang tersisa

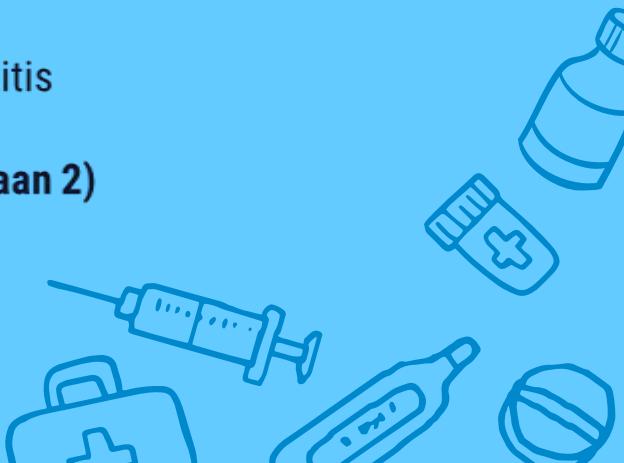
$$RL = \frac{[Cl_h]_{hepatitis}}{[Cl_n]_{normal}}$$

Substitusi untuk $[Cl_h]_{hepatitis}$ dengan $[Cl_n]_{normal} (1 - fe)$

$$[Cl_h]_{hepatitis} = RL [Cl_n]_{normal} (1 - fe) \quad (\text{Persamaan 1})$$

Dengan asumsi tidak ada kemunduran klirens ginjal karena hepatitis

$$[Cl_h]_{hepatitis} = [Cl_h]_{hepatitis} + [Cl_n]_{normal} \quad (\text{Persamaan 2})$$



Jawaban Soal

Klirens Total Tubuh (Substitusi Persamaan 1 dan 2) didapatkan:

$$\frac{D_{hepatis}}{D_{normal}} = \frac{Cl_{hepatis}}{Cl_{normal}} = \frac{RL(1 - fe) + fe}{1}$$

$D_{hepatis}$ dan D_{normal} berturut-turut adalah dosis pada pasien hepatitis dan pada pasien fungsi hati normal. $RL = 0,5$ dan $fe = 0,4$

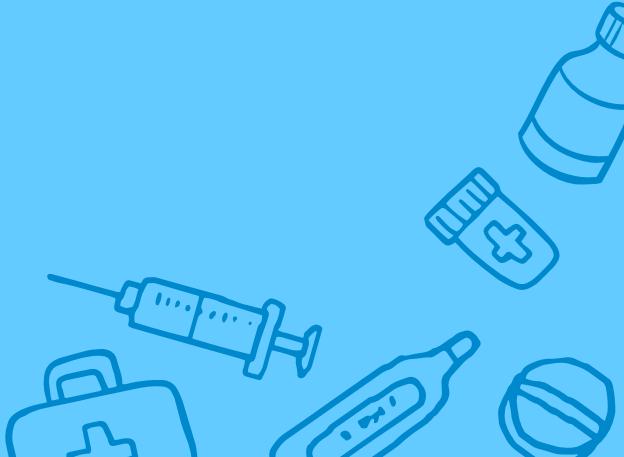
$$\frac{D_{hepatis}}{D_{normal}} = 0,5(1(1 - 0,4)) + 0,4 = 0,3 + 0,4 = 0,7 \quad (\text{atau } 70\%)$$

Dosis obat yang disesuaikan untuk pasien adalah 70% dari subjek normal sebagai akibat dari penurunan 50% fungsi hati.



References

- Shargel, Leon., Susanna Wu-Pong, Andrew B. C. Yu. (2005). Biofarmasetika dan Farmakokinetika Terapan, Edisi V, Airlangga University Press, Surabaya
- Suprapti, Tati. (2016). Praktikum Farmasetika Dasar, Pusdik SDM Kesehatan, Jakarta



A decorative border of blue line-art medical icons is positioned on the left and right sides of the slide. The left side icons include a stethoscope, a test tube with blue liquid, a capsule, and a first aid kit. The right side icons include a bottle with a cross, a clipboard, and a stethoscope.

Thanks

Do you have any questions?

CREDITS: This presentation template was created by [Slidesgo](#), including icons by [Flaticon](#) and infographics & images by [Freepik](#)
Please keep this slide for attribution