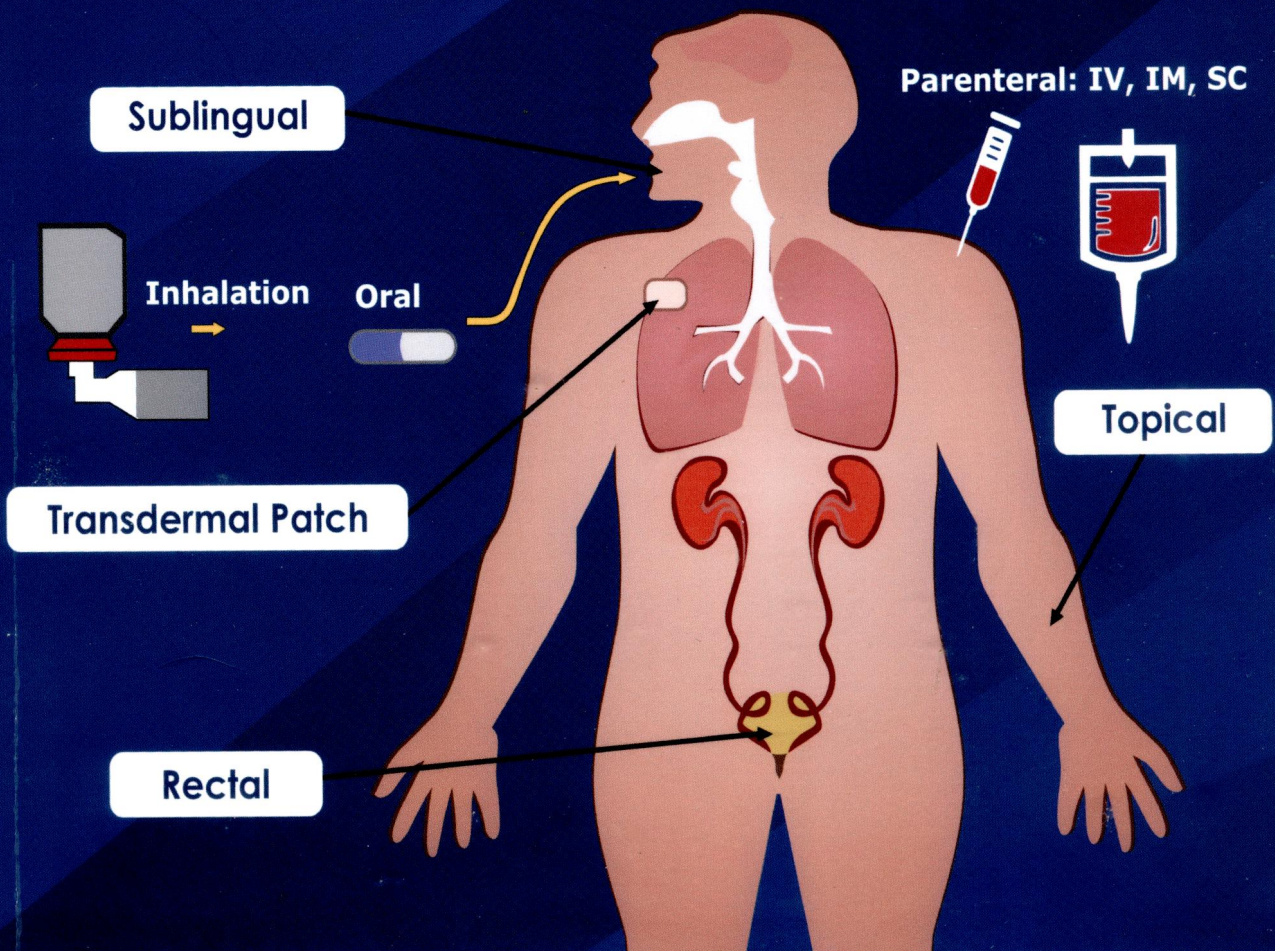


BIOFARMASI

DASAR & TERAPAN

Fitrianti Darusman, M.Si., Apt.
Sani Ega Priani, M.Si., Apt.



PRAKATA

Obat harus mengandung zat aktif yang diberikan dalam bentuk sediaan agar mudah diterima oleh penderita, dan untuk hal itu diperlukan adanya bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi. Seorang formulator harus mampu memformulasikan suatu sediaan obat yang diawali dari pemilihan bahan baku sampai menjadi sediaan yang siap untuk dipergunakan hingga mencapai titik tangkap kerjanya pada jaringan target.

Untuk memahami hal tersebut diatas maka setiap sediaan farmasi harus diketahui nasib obat di dalam tubuhnya, yang umumnya dimulai dari proses pelepasan/liberasi, pelarutan/disolusi, difusi dan transfer/partisi hingga penyerapan/absorpsi, dimana hal ini akan menentukan ketersediaan hayati atau bioavailabilitas obat.

Jadi dengan kata lain, biofarmasi yang merupakan terjemahan dari istilah biofarmasetika adalah ilmu yang mengkaji kaitan antara sifat fisikokimia zat aktif, bentuk sediaan, dan rute pemberian terhadap proses absorpsi obat yang akan berpengaruh pada ketersediaan hayati obat di dalam tubuh.

Agar dapat menempatkan biofarmasi pada kedudukan yang tepat di tengah kegiatan penelitian dan pengembangan obat, maka perlu dipelajari tahapan yang memisahkan pembuatan obat dari terapinya yang meliputi analisis faktor-faktor yang menentukan aktivitas terapi suatu obat dan penentuan nasib obat dalam tubuh.



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| KATA PENGANTAR | v |
| PRAKATA | vi |
| DAFTAR ISI | vii |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| BAB 1 PENGANTAR BIOFARMASI | 1 |
| 1.1 Biofarmasi | 3 |
| 1.2 Proses Biofarmasi | 4 |
| 1.3 Kaitan Proses Biofarmasi dengan Ketersediaan Hayati Obat | 5 |
| 1.4 <i>Biopharmaceutical Classification System (BCS)</i> | 7 |
| Tugas/Latihan | 9 |
| Daftar Pustaka | 9 |
| BAB 2 PROSES BIOFARMASI | 11 |
| 2.1 Liberasi | 13 |
| 2.2 Disolusi | 14 |
| 2.3 Absorpsi | 17 |
| Tugas/Latihan | 19 |
| Daftar Pustaka | 19 |
| BAB 3 PARAMETER PENTING PADA PROSES BIOFARMASI | 21 |
| 3.1 Sifat Fisikokimia Zat Aktif | 23 |
| 3.2 Bentuk Sediaan Obat | 26 |
| 3.2.1 Pengaruh Bentuk Sediaan | 26 |
| 3.2.2 Pengaruh Formulasi Sediaan | 29 |
| 3.2.3 Pengaruh Teknologi Pembuatan Sediaan | 30 |
| 3.3 Kondisi Fisiologis Dan Patofisiologis Organ | 31 |
| 3.3.1 Faktor Fisiologis | 31 |
| 3.3.2 Faktor Patologi | 33 |
| Tugas/Latihan | 34 |
| Daftar Pustaka | 34 |

| | | |
|--------------|---|-----------|
| BAB 4 | MEMBRAN BIOLOGIS DAN MEKANISME ABSORBSI | 35 |
| | 4.1 Sifat Membran Biologis | 37 |
| | 4.2 Mekanisme Transport Membran | 38 |
| | 4.2.1 Filtrasi | 38 |
| | 4.2.2 Difusi Pasif | 39 |
| | 4.2.3 Transpor Aktif | 40 |
| | 4.2.4 Transport Terfasilitasi | 40 |
| | 4.2.5 Endositosis | 41 |
| | 4.2.6 Transport dengan Pasangan Ion | 41 |
| | Tugas/Latihan | 42 |
| | Daftar Pustaka | 42 |
| BAB 5 | BIOFARMASI SEDIAAN ORAL | 43 |
| | 5.1 Rute Pemberian Oral | 45 |
| | 5.2 Anatomi dan Fisiologi Saluran Cerna | 45 |
| | 5.2.1 Mulut | 46 |
| | 5.2.2 Esofagus/Kerongkongan | 47 |
| | 5.2.3 Lambung | 47 |
| | 5.2.4 Usus Halus | 48 |
| | 5.2.5 Usus Besar | 50 |
| | 5.3 Faktor Fisiologis Yang Mempengaruhi Proses Biofarmasi | 50 |
| | 5.4 Proses Biofarmasi Sediaan Oral | 51 |
| | 5.5 Modifikasi Pelepasan Sediaan Oral | 53 |
| | 5.6 Sistem Penghantaran Baru Sediaan Obat Pada Rute Pemberian Oral | 54 |
| | Tugas/Latihan | 58 |
| | Daftar Pustaka | 58 |
| BAB 6 | BIOFARMASI SEDIAAN REKTAL | 59 |
| | 6.1 Pendahuluan | 61 |
| | 6.2 Anatomi dan fisiologi kolon | 61 |
| | 6.3 Sediaan Rute Rektal | 62 |
| | 6.4 Kinetika Biofarmasi Sediaan Rektal | 63 |
| | 6.5 Sistem Penghantaran Baru Sediaan Obat Pada Rute Pemberian Rektal | 64 |
| | Tugas/Latihan | 65 |
| | Daftar Pustaka | 65 |
| BAB 7 | BIOFARMASI SEDIAAN PERKUTAN | 67 |
| | 7.1 Pendahuluan | 69 |

| | | |
|--------------|---|----|
| 7.2 | Anatomi dan Fisiologi Kulit | 70 |
| 7.2.1 | Epidermis | 71 |
| 7.2.2 | Dermis | 71 |
| 7.2.3 | Hipodermis | 71 |
| 7.3 | Tahapan Biofarmasi Sediaan Perkulatan | 72 |
| 7.4 | Faktor Fisiologik yang Mempengaruhi Penyerapan Perkulatan | 73 |
| 7.4.1 | Keadaan dan Umur Kulit | 73 |
| 7.4.2 | Aliran Darah | 73 |
| 7.4.3 | Kelembaban dan Suhu | 73 |
| 7.5 | Optimasi Ketersediaan Hayati Sediaan Perkulatan | 74 |
| 7.5.1 | Faktor Fisiko Kimia | 74 |
| 7.5.2 | Pemilihan Pembawa | 75 |
| 7.6 | Evaluasi Biofarmasetika Sediaan Perkulatan | 76 |
| 7.6.1 | Studi Difusi in Vitro | 76 |
| 7.6.2 | Studi Penyerapan | 76 |
| 7.7 | Sistem Penghantaran Baru Sediaan Obat Pada Rute Pemberian Transdermal | 77 |
| | Tugas/Latihan | 78 |
| | Daftar Pustaka | 78 |
| BAB 8 | BIOFARMASI SEDIAAN OPTALMIK | 79 |
| 8.1 | Pendahuluan | 81 |
| 8.2 | Anatomi dan Fisiologi Mata | 81 |
| 8.3 | Proses Penetrasi Okular | 83 |
| 8.4 | Faktor yang Mempengaruhi Ketersediaan Hayati Zat Aktif | 84 |
| 8.4.1 | Faktor Fisiologik | 84 |
| 8.4.2 | Faktor Fisiko Kimia | 84 |
| 8.5 | Metode Evaluasi Sediaan Obat Mata | 84 |
| 8.6 | Sistem Penghantaran Obat Mata Konvensional | 85 |
| 8.7 | Sistem Penghantaran Baru Sediaan Obat Pada Rute Pemberian Optalmik | 85 |
| | Tugas/Latihan | 87 |
| | Daftar Pustaka | 87 |
| BAB 9 | BIOFARMASI SEDIAAN PARENTERAL | 89 |
| 9.1 | Pendahuluan | 91 |
| 9.2 | Anatomi dan Fisiologi Jaringan Subkutan (s.c) dan Intramuskular (i.m) | 91 |
| 9.3 | Proses Penyerapan Injeksi Subkutan (s.c) dan Intramuskular (i.m) | 92 |

| | | |
|---------------|---|------------|
| 9.4 | Pengaruh pembawa Terhadap Ketersediaan Hayati Sediaan Obat Parenteral | 92 |
| 9.4.1 | Larutan Dalam Air | 92 |
| 9.4.2 | Suspensi Dalam Air | 93 |
| 9.4.3 | Larutan dan Suspensi Dalam Minyak | 93 |
| 9.4.4 | Pengendapan Zat Aktif Pada Tempat Penyuntikan | 93 |
| 9.4.5 | Tablet Susuk/Implant | 93 |
| 9.5 | Evaluasi Biofarmasetika Obat yang Diberikan Melalui Parenteral | 94 |
| 9.6 | Sistem Penghantaran Baru Sediaan Obat Pada Rute Pemberian Parenteral | 94 |
| | Tugas/Latihan | 95 |
| | Daftar Pustaka | 95 |
| BAB 10 | BIOFARMASI SEDIAAN PULMONAL | 97 |
| 10.1 | Pendahuluan | 99 |
| 10.2 | Anatomi dan Fisiologi Saluran Pernafasan | 100 |
| 10.2.1 | Daerah Konduksi | 100 |
| 10.2.2 | Daerah Pertukaran | 100 |
| 10.3 | Sediaan Aerosol | 101 |
| 10.4 | Evaluasi Biofarmasetika Sediaan Aerosol | 102 |
| 10.4.1 | Perjalanan Aerosol Dalam Tubuh | 102 |
| 10.4.2 | Evaluasi Ketersediaan Hayati | 104 |
| 10.5 | Sistem Penghantaran Baru Sediaan Obat Pada Rute Pemberian Pulmonal | 104 |
| | Tugas/Latihan | 105 |
| | Daftar Pustaka | 105 |
| BAB 11 | BIOAVAIBILITAS DAN BIOEKIVALENSI | 107 |
| 11.1 | Pendahuluan | 109 |
| 11.2 | Definisi | 109 |
| 11.2.1 | Ketersediaan Hayati/Bioavailabilitas | 109 |
| 11.2.2 | Ekivalensi Farmasetika | 109 |
| 11.2.3 | Alternatif Farmasetika | 110 |
| 11.2.4 | Bioekivalensi | 110 |
| 11.2.5 | Ekivalensi Terapetik | 110 |
| 11.2.6 | Produk Obat pembandingan (Reference Product) | 111 |
| 11.2.7 | Produk Obat 'Copy' (Me Too Product) | 111 |
| 11.3 | Kriteria Untuk Uji Ekivalensi | 111 |
| 11.3.1 | Produk Obat yang Memberikan Uji Ekivalensi in Vivo | 111 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 11.3.2 | Produk Obat yang Cukup Dilakukan Uji Ekuivalensi in Vitro (Uji Disolusi Terbanding) | 112 |
| 11.3.3 | Produk Obat yang Tidak Memerlukan Uji Ekuivalensi | 113 |
| 11.4 | Desain dan Pelaksanaan Uji Bioekivalensi | 114 |
| 11.4.1 | Kajian Etik | 114 |
| 11.4.2 | Desain Uji | 114 |
| 11.4.3 | Subjek Uji | 114 |
| 11.5 | Produk Obat Uji (Test Product) | 117 |
| 11.6 | Dosis Obat Uji | 118 |
| 11.7 | Uji Disolusi in Vitro | 118 |
| 11.8 | Pengambilan Sampel Darah | 118 |
| 11.9 | Pengambilan Sampel Urin | 119 |
| 11.10 | Kadar yang Diukur | 119 |
| 11.11 | Metode Bioanalitik | 120 |
| 11.12 | Parameter Bioavailabilitas | 120 |
| 11.12.1 | Parameter Bioavailabilitas dari Sampel Darah | 120 |
| 11.12.2 | Parameter Bioavailabilitas dari Sampel Urin | 121 |
| 11.13 | Analisis Data | 121 |
| 11.14 | Laporan Hasil Uji | 122 |
| 11.15 | Daftar Obat Copy yang Mengandung Zat Aktif Wajib Uji Bioekivalensi | 123 |
| | Tugas/Latihan | 126 |
| | Daftar Pustaka | 124 |

PROFIL PENULIS

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|-------------|---|
| Gambar 1.1 | Obat dalam Tubuh 3 |
| Gambar 1.2 | Proses Biofarmasi 4 |
| Gambar 1.3 | Tablet dalam Saluran Cerna 5 |
| Gambar 1.4 | Kecepatan Disolusi dan Permeabilitas 7 |
| Gambar 1.5 | <i>Biopharmaceutical Classification System (BCS)</i> 8 |
| Gambar 2.1 | Skema Proses Disolusi Sediaan Solid di Saluran Cerna 15 |
| Gambar 2.2 | Skema Proses Disolusi Partikel Obat di Saluran Cerna 16 |
| Gambar 3.1 | Pengaruh Bentuk Sediaan Terhadap Proses Biofarmasi 27 |
| Gambar 3.2 | Proses Biofarmasi Sediaan Tablet 29 |
| Gambar 4.1 | Struktur Membran Sel 37 |
| Gambar 4.2 | Mekanisme Transport Membran 38 |
| Gambar 4.3 | Proses Transport Filtrasi 38 |
| Gambar 5.1 | Anatomi Saluran Pencernaan 46 |
| Gambar 5.2 | Struktur Lambung 47 |
| Gambar 5.3 | Struktur Villi Usus Halus 49 |
| Gambar 5.4 | Anatomi Kolon 50 |
| Gambar 5.5 | Diagram Proses Biofarmasi Sediaan Oral 52 |
| Gambar 5.6 | Grafik Konsentrasi Plasma Obat dengan Berbagai Tipe Pelepasan 53 |
| Gambar 6.1 | Vaskularisasi Rektum 62 |
| Gambar 6.2 | Kinetika Pelepasan Sediaan Suppositoria 63 |
| Gambar 7.1 | Penampang Kulit 70 |
| Gambar 7.2 | Bagan Pembentukan Lapisan Epidermis 71 |
| Gambar 7.3 | Skema Tahapan Difusi Zat Aktif ke dalam Lapisan Kulit 74 |
| Gambar 8.1 | Irisan Bola Mata 81 |
| Gambar 8.2 | Skema Struktur Kornea 82 |
| Gambar 9.1 | Diagram Perbedaan Tempat Pemberian Obat 91 |
| Gambar 10.1 | Skema Anatomi Fungsional Saluran Pernapasan 100 |
| Gambar 10.2 | Diagram Proses Biofarmasetik Obat yang Diberikan Melalui Pulmonal 102 |



DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 5.1 pH dan Waktu Transit Saluran Cerna | 46 |
| Tabel 11.1 Daftar Obat <i>Copy</i> yang Wajib Uji Bioekivalensi | 123 |