

# Proses Penemuan Obat Baru

dr. Boenjamin Setiawan, Ph. D.  
PT Kalbe Farma, Jakarta, Indonesia

## PENDAHULUAN

Obat tidak dapat dipisahkan dan hidup manusia sejak jaman nenek-moyang sampai jaman modern di masa yang akan datang. Karena obat, maka banyak penderitaan umat manusia dapat dikurangi, dicegah, bahkan dapat ditiadakan. Rasa nyeri pada operasi dapat dihilangkan dengan anestesi dan analgetika. Berbagai penyakit infeksi dapat dilawan dengan antibiotika. Pasien dengan hipertensi dapat ditolong dengan berbagai obat antihipertensi, seperti betabloker, diuretika, antagonis kalsium dan *ACE-inhibitor*. Tukak lambung dan tukak duodenum yang dahulu (sebelum 1976) dapat menimbulkan berbagai komplikasi dan membutuhkan pengobatan lama, sekarang dengan omeprazol, amoksisilin atau kiaritromisin dan metronidazol dapat disembuhkan dalam satu minggu.

Ratusan obat telah ditemukan dan memperkaya formularium dan pilihan para dokter dalam usaha mengurangi penderitaan orang sakit. Tetapi masih banyak penyakit yang masih belum dapat diberantas. Penyakit kanker, HIV, atherosklerosis pembuluh darah jantung maupun otak sampai sekarang masih menjadi momok dunia modern, Proses penuaan dengan segala akibatnya, seperti osteoporosis, kegagalan fungsi berbagai organ dan penyakit Alzheimer sampai sekarang tidak ada obatnya. Berbagai penyakit bawaan/genetik seperti Thalasemia, Sindrom Down dan berbagai penyakit kejiwaan tidak ada obatnya. Banyak tantangan yang masih dihadapi dunia kedokteran pada umumnya dan dunia farmasi khususnya untuk dapat mengatasi berbagai macam penyakit.

Dalam makalah ini saya ingin membahas proses penemuan obat baru. Oleh para pembicara lain akan dibahas teknologi penemuan obat baru *high throughput screen* dan "*combinatorial chemistry*" yang saya kira akan mempunyai dampak cukup besar dalam proses penemuan obat baru. Dengan cara ini, yang baru dikembangkan beberapa tahun terakhir, maka proses pencarian molekul bioaktif dapat dipercepat. Glaxo mengumumkan

bahwa mereka sekarang mampu menskrin puluhan ribu zat kimia per hari. Dengan demikian maka dalam tahun-tahun yang akan datang kecepatan penemuan obat baru akan sangat bertambah.

Karena Indonesia memiliki keanekaragaman hayati sangat besar maka kita perlu menguasai teknologi HTS sehingga di tahun-tahun yang akan datang juga dapat ikut berbicara dalam kancah penemuan obat baru.

Singapore sudah mempunyai unit penemuan obat baru dan sumber alam. Mereka telah mendapatkan sumbangan 50 juta US\$ dari Glaxo untuk melakukan penelitian berbagai tanaman obat. Institute of Cellular and Molecular Biology merupakan lembaga penelitian bertaraf internasional dengan puluhan peneliti tamu ternama dunia. Dengan mengundang peneliti bertaraf internasional maka dengan cepat akan terjadi alih teknologi dan alih budaya penelitian yang di Indonesia masih merupakan komoditi sangat langka. Lembaga Eykman akan mengembangkan unit *high throughput screen* dan Kalbe Farma sedang mempelajari sebaiknya memfokuskan kepada HTS dalam kelas terapeutik yang mana. Supaya secepatnya dapat menghasilkan suatu produk yang mempunyai nilai tambah cukup besar dan mengingat keterbatasan peneliti berpengalaman dan sumber dana maka perlu diadakan koordinasi dan kerjasama yang baik antara Lembaga Penelitian Pemerintah, Laboratorium Universitas dan Laboratorium Penelitian Industri.

## PROSES PENEMUAN OBAT BARU

Sejak umat manusia diciptakan dan mulai mengembangkan kemampuan menulis maka ditemukan berbagai catatan mengenai cara-cara pengobatan dengan tumbuh-tumbuhan, mineral dan berbagai organ binatang. Buku tertua ialah *Huang Ti Nei Ching Su Wen*, (*The Yellow Emperor's Medicine*), yang ditulis lebih dari 4000 tahun yang lalu (2697 Sebelum Masehi)<sup>1</sup>. Mesir, India dan Yunani juga telah menggunakan berbagai tanaman untuk pengobatan dan mengembangkan berbagai teori mengenai sebab

penyakit dan cara-cara untuk mengatasinya. Dunia pengobatan modern berkembang dan berbagai teori yang telah dikemukakan oleh Hippocrates, Bapak Dunia Kedokteran Modern, yang kemudian dikembangkan lebih lanjut oleh para ahli dari Eropa sejak abad ke-16 terus sampai sekarang.

Dengan mempelajari pengobatan tradisional telah ditemukan berbagai obat, seperti digitalis, ephedrine, curare, cocain, morfin, fisostigmin dan lain sebagainya. Tetapi sejak observasi Paul Ehrlich pada akhir abad ke-19 bahwa berbagai zat warna mempunyai afinitas selektif terhadap berbagai jaringan dan usahanya melakukan skrining berbagai zat kimia terhadap kuman sifilis dan penemuannya bahwa Salvarsan dapat membunuh kuman sifilis, maka terjadilah revolusi dalam dunia farmasi. Paul Ehrlich melalui hipotesanya bahwa semua obat harus bergabung dengan suatu reseptor, baru terjadi efek yang diinginkan, menyebabkan perubahan cara berpikir dunia kedokteran. Karena jasa-jasanya inilah maka Paul Ehrlich sering disebut sebagai *Father of Pharmacotherapy*. Dengan teori *Magic Bullets*, maka molekul obat dapat disamakan seperti peluru, atau lebih baik sebagai roket, yang setelah ditembakkan mencari mangsanya atau reseptor dan menimbulkan efeknya. Dengan penemuan Salvarsan melalui skrining berbagai zat kimia maka industri farmasi mulai mencari berbagai molekul obat melalui cara ini. Lahirlah industri farmasi seperti Bayer, Hoechst, Sandoz dan sebagainya yang tadinya merupakan industri kimia.

Ratusan obat telah ditemukan melalui proses skrining yang biasanya dilakukan secara acak. Setelah ditemukan molekul obat yang mempunyai efek farmakologi tertentu, (*lead compound*) maka dilakukan SAR, *Structure Activity Relationship studies*. Tujuannya ialah untuk menemukan zat kimia dengan efek farmakologi tinggi dan efek toksik rendah.

Cara lain yang juga telah menghasilkan penemuan berbagai obat ialah secara kebetulan (*serendipity*). Penisilin telah ditemukan secara kebetulan oleh Fleming sewaktu ia sedang melakukan penelitian mengenai berbagai varian kuman *Staphylococcus* pada tahun 1928, di laboratorium Rumah Sakit St. Mary di London. Secara kebetulan ia melihat bahwa dalam salah satu petri ada bercak jernih di mana *Staphylococcus* tidak tumbuh. Observasi kebetulan inilah yang kemudian menghasilkan penisilin. Mengapa? Karena otak Fleming setelah observasi bercak jernih itu mulai bekerja dan bertanya. Apakah yang menyebabkan kuman *Staphylococcus* tidak tumbuh di tempat itu? Kalau yang mengobservasi bercak jernih itu bukan seorang yang terlatih maka tidak akan timbul pertanyaan yang kemudian disusul oleh tindak lanjut, ialah mengambil sampel dan tempat jernih itu dan membiakkannya lebih lanjut. Dengan demikian ditemukanlah bahwa lisis *Staphylococcus* disebabkan jamur *Penicillium*. Tetapi baru tahun 1941, tigabelas tahun kemudian, dihasilkan cukup banyak zat penisilin untuk dicobakan pada seorang polisi dengan infeksi campuran *Staphylococcus* dan *Streptococcus*, dengan hasil yang sangat menakutkan<sup>(2)</sup>.

Cara baru yang sedang banyak dibahas untuk menemukan molekul obat baru ialah yang disebut *high throughput screen*. Cara ini pada dasarnya ialah otomatisasi proses skrining sehingga menjadi sangat efisien. Dikombinasi dengan penyediaan

ekstrak oleh kimia medisinal dan kimia kombinatorial maka HTS akan mampu menghasilkan *lead compounds* dengan cepat dan efisien. Dengan demikian maka dapat diharapkan bahwa dalam tahun-tahun yang akan datang puluhan obat baru akan dihasilkan oleh cara ini.

Penelitian lain yang akan mempunyai dampak cukup besar terhadap dunia pengobatan ialah proyek Penelitian Genom Manusia. Pada akhir abad-20, empat tahun lagi, diharapkan seluruh genom manusia telah selesai diteliti. Kita akan mempunyai peta genom manusia dan berbagai penyakit hereditas akan diketahui dasar genetiknya. Bilamana hal ini telah dicapai maka kita akan memasuki fase cara pengobatan baru, Terapi Gen.

Cara penemuan obat yang diidam-idamkan ialah *Rational Structure Based Drug Design* atau *Computer Assisted Drug Design*. Cara ini akan dimungkinkan bila struktur molekul reseptor telah diketahui secara tiga dimensi dan kita mengetahui cara kerjanya obat pada taraf molekul, cara bergabungnya dan peran berbagai kekuatan fisik dan kimia terhadap penggabungan kompleks reseptor-agonis. Mengingat keterbatasan kemampuan kita untuk dapat mengukur dan melihat pada taraf nanometer maka pembuatan molekul obat secara rasional masih akan membutuhkan beberapa puluh tahun.

## BIAYA PENEMUAN OBAT BARU

Setelah ditemukan molekul obat dengan efek farmakologi tertentu masih diperlukan perjalanan panjang sebelumnya zat potensial ini dapat dipakai dalam klinik. Kita dapat membagi tahapan proses penemuan obat baru sebagai berikut:

- Tahap sintesa dan ekstraksi
- Tahap skrining biologi dan farmakologi
- Tahap test toksikologi dan keamanan
- Tahap formulasi dosis dan stabilitas
- Tahap test klinik fase I, II, dan III
- Tahap evaluasi klinik fase IV
- Tahap proses manufaktur dan kontrol kualitas
- Tahap pendaftaran IND dan NDA
- Tahap penelitian bioavailabilitas
- Lain-lain

Tahap pertama, sintesa dan ekstraksi menghabiskan waktu 2-10 tahun dan mengeluarkan biaya sampai 12,1% atau rata-rata 40 juta US\$ untuk setiap molekul obat yang berhasil dipakai dalam klinik<sup>(3)</sup>.

Tahap b, skrining biologi dan farmakologi, yang sekarang sedang mengalami perubahan dengan HTS, menghabiskan biaya 17,4%, atau 62 juta US\$ per NCE (*New Chemical Entity*).

Tahap c dan d, yang juga disebut tahap penelitian preklinik menghabiskan dana 14,5% seluruh biaya penelitian obat yang berhasil dipasarkan yang jumlahnya rata-rata 359 juta US\$ per obat

Tahap e yaitu penelitian klinik menghabiskan 27,9% atau 100 juta US\$ per obat. Tahap selanjutnya, evaluasi klinik fase IV, menyerap dana 5,3%, proses manufaktur dan kontrol kualitas 9,7%, pendaftaran 3,5%, *bioavailability* 3,0% dan lain-lain 6,6%.

Waktu keseluruhan mulai dari sintesa/ekstraksi, skrining farmakologi selanjutnya sampai pada fase klinik dan persetujuan

pendaftaran memakan waktu 14,8 tahun dan rata-rata 10.000 bahan kimia yang diskriminasi dengan seluruh biaya 359 juta US\$ pada tahun 1990<sup>(6)</sup>.

### USAHA PENEMUAN OBAT BARU DI INDONESIA

Setiap tahun ditemukan antara 40 sampai 60 molekul obat baru (NCE). Pada tahun 1995 telah ditemukan 40 NCE<sup>(6)</sup>. Dari jumlah ini 9 adalah obat neoplastik, 6 obat SSP, 5 obat anti-infeksi, 4 masing-masing obat kardiovaskuler dan obat paru/antialergi

Dari 40 NCE ini yang di-"launch" pertama, adalah di Eropa 35% atau 14 obat, di Jepang 32,5% atau 13 obat, di AS 25% atau 10 obat dan di berbagai negara lain 7,5% atau 3 obat<sup>(7)</sup>.

Seluruh pasar obat dunia tahun 1995 diperkirakan 250 milyar US\$. Pasar obat USA adalah lebih dari 30%, Eropa kurang dari 30% dan Jepang sekitar 27%. Sisanya adalah Australia, Afrika dan Amerika Selatan. Mengingat konsumen terbesar adalah USA, Eropa dan Jepang maka tidak mengherankan bahwa mereka juga yang mendapatkan obat baru pada tahun 1991 yang diperkirakan berjumlah 25 milyarUS\$, AS mengeluarkan 32,6%, Jepang 20,6%, Jerman 11,6%, Perancis 8,0%, Inggris 7,7%, Swiss 5,7%, Italia 5,6% dan negara lain

Asia, di luar Jepang, perannya sebagai konsumen maupun sebagai produsen obat masih sangat kecil. Korea dan Taiwan mulai berkembang, tetapi mengingat jumlah penduduknya yang relatif kecil maka pasar obat domestiknya tidak akan banyak berkembang. Cina, India, Indonesia dan Brazil akan menjadi pemain yang perlu diperhatikan dalam dunia produsen obat di abad ke-21. Cina dan India yang relatif akan cepat berkembang karena sekarang mereka sudah menguasai teknologi dasar kimia maupun bioteknologi. Mereka beruntung karena memiliki sumber daya manusia terdidik yang cukup banyak. Cina sekarang sudah mampu membuat semua bahan baku obat penting. Demikian juga halnya dengan India.

Indonesia yang paling terbelakang dalam kemampuan memproduksi bahan baku obat. Untuk kemampuan sintesa, kita belum memiliki SDM terlatih, maupun infrastruktur dasar industri kimia. Dengan jumlah penduduk 200 juta orang dan konsumsi obat 1 milyar US\$ pada tahun 1995, maka konsumsi obat per kapita hanya 5US\$, sedangkan Malaysia USD 12, Thailand USD 13, Filipina USD 13,4, Vietnam USD 2,50 dan Singapore USD 42. Konsumsi obat negara maju adalah sebagai berikut : Jepang USD400, Jerman 335, Perancis 309, USA 280, Italia 275, U.K.

181, Spanyol 175 dan Belanda 168<sup>(9)</sup>. Walaupun PDB kita masih relatif kecil, hanya 200 milyarUSD, tetapi kalau dihitung dengan *Purchasing Power Parity* (PPP) 3 kali maka kita punya PDB sama dengan 600 milyar USD. Bilamana pertumbuhan per tahun 7% maka pada 2000 PDB kita dihitung dengan PPP adalah sebesar S40 milyar USD, dan pada 2020, jumlahnya 3,258 milyar USD. Kalau kita berasumsi bahwa konsumsi obat adalah 1% PDB maka jumlahnya 32,58 milyar USD atau sama dengan konsumsi obat Perancis (USD 15 milyar) dan Jerman Barat (USD 14,5 milyar) pada 1995, digabung menjadi satu<sup>(10)</sup>.

Mengingat bahwa Asia pada umumnya dan ASEAN pada khususnya akan berkembang dengan cepat di masa yang akan datang sehingga konsumsi obat di negara-negara ini terus akan naik dan Indonesia dengan penduduk 200 juta merupakan pasar obat yang potensial maka kita perlu mempersiapkan diri untuk ikut bermain sebagai produsen bahan baku obat. Bahkan kita perlu meningkatkan kemampuan untuk juga berperan dalam penelitian dan penemuan bahan baku obat.

Indonesia memiliki fauna dan flora yang sangat beranekaragam. Menurut kepustakaan kurang dari 5% dan lebih 250.000 tanaman telah diskriminasi efek farmakologinya. Alam telah menciptakan jutaan molekul yang sangat beranekaragam, jauh lebih bervariasi dan yang mampu diciptakan oleh umat manusia. Kekayaan alam ini yang perlu diteliti, dan teknologi HTS akan sangat membantu untuk mempercepat proses skrining.

Dengan kerja sama yang baik maka semoga kita akan mampu menggali dan memanfaatkan *megabiodiversity* untuk meningkatkan kesejahteraan masyarakat dunia pada umumnya dan masyarakat Indonesia pada khususnya.

### KEPUSTAKAAN

1. Ilza Veith, *The Yellow Emperors Classic of Internal Medicine*, Univ. of California Press, 1972, p6.
2. Goodman LS., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Fifth ed. p. 130
3. America's Pharmaceutical Research Companies. PhRMA Home Page.
4. Idem.
5. Idem.
6. *Drug News and Perspectives* 9 (1). Prous, JR. The Years New Drugs. February 1996, p19.
7. Idem.
8. Centre for Medicines Research, U.K., 1995.
9. *Purchasing Power Parity \$US*, OECD Health Data, PhRMA Home Page. <http://www.phrma.prg/index.html>.
10. *World Pharmaceutical Market* 1995.

