

PERKEMBANGAN OBAT BARU: DARI PENELITIAN HINGGA PASAR

Penulis :
Masyitah Novia Yanti
Rika Arfiana Safitri
Annora Rizky Amalia
Arsiaty Sumule
Tika Indrasari



PERKEMBANGAN OBAT BARU: DARI PENELITIAN HINGGA PASAR

**Masyitah Novia Yanti
Rika Arfiana Safitri
Annora Rizky Amalia
Arsiaty Sumule
Tika Indrasari**



GET PRESS INDONESIA

PERKEMBANGAN OBAT BARU: DARI PENELITIAN HINGGA PASAR

Penulis :

Masyitah Novia Yanti
Rika Arfiana Safitri
Annora Rizky Amalia
Arsiaty Sumule
Tika Indrasari

ISBN : 978-623-125-600-3

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Penyunting : Mila Sari, S.ST, M.Si

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat

Website : www.getpress.co.id

Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Januari 2025

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Perkembangan Obat Baru: Dari Penelitian Hingga Pasar ini.

Buku Ini Membahas Pengantar Perkembangan Obat, Penelitian Dasar Dalam Pengembangan Obat, Uji Klinis Dan Regulasi, Manufaktur Dan Produksi Obat, Strategi Pemasaran Dan Distribusi Obat.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Desember 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	v
BAB 1 PENGANTAR PERKEMBANGAN OBAT	1
1.1 Sejarah Perkembangan Obat	1
1.2 Farmasi dan Ilmu Terkait.....	4
1.3 Perkembangan Obat di Era Modern	6
1.4 Fase Pengembangan Obat dan Paradigma Pengembangan Obat	8
1.5 Tahapan Perkembangan.....	9
DAFTAR PUSTAKA	13
BAB 2 PENELITIAN DASAR DALAM PENGEMBANGAN OBAT	15
2.1 Pendahuluan	15
2.1.1 Pengertian Penelitian Menurut Para Ahli.....	15
2.2 Penelitian Dasar dalam Pengembangan Obat.....	17
2.2.1 Prinsip-Prinsip dasar penelitian dalam Pengembangan obat	17
2.2.2 Langkah awal penelitian dasar dalam pengembangan obat	18
DAFTAR PUSTAKA	26
BAB 3 UJI KLINIK DAN REGULASI	27
3.1 Pendahuluan	27

3.2 Jenis Uji Klinik.....	28
3.2.1 Tahapan 1.....	28
3.2.2 Tahapan 2.....	28
3.3 Uji Klinik Herbal.....	31
3.3.1 Pelaksanaan Uji Klinik Obat Herbal.....	32
3.4 Regulasi Uji Klinik.....	33
3.4.1 Peraturan perundang-undangan	33
3.4.2 Sanksi.....	34
DAFTAR PUSTAKA.....	35
BAB 4 MANUFAKTUR DAN PRODUKSI OBAT	39
4.1 Pendahuluan.....	39
4.2 Gambaran Umum Farmasetika, Farmakokinetika, dan Farmakodinamika	40
4.2.1 Fase farmakodinamika.....	40
4.2.2 Fase farmakokinetika	41
4.2.3 Fase farmasetika.....	41
4.3 Pengembangan Formulasi	42
4.3.1 Pendekatan <i>Quality by Design</i> (QbD) dan Pengembangan Rasional	42
4.3.2 Profil <i>Quality Target Product Profile</i> (QTPP)	43
4.3.3 Pengembangan Komposisi	45
4.4 Panduan Umum Pengembangan Produk Obat	47
4.4.1 Pengembangan Pra-Klinis / Fase I	47
4.4.2 Fase II	50
4.4.3 Fase III.....	54

4.4 Prinsip Dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)	61
4.5 Tantangan dalam Menerapkan Manufaktur secara Kontinu.....	63
DAFTAR PUSTAKA	65
BAB 5 STRATEGI PEMASARAN DAN	
DISTRIBUSI OBAT	67
5.1 Pendahuluan.....	67
5.2 Strategi Pemasaran	67
5.2.1 Pemasaran Ditinjau Dari Bidang Farmasi	69
5.2.2 Orientasi Produk.....	72
5.3 Distribusi Obat.....	73
DAFTAR PUSTAKA	75
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Jenis sediaan obat. Sediaan obat mentah mempertahankan sebagian besar atau semua senyawa aktif dan tidak aktif yang terkandung dalam sumber alami dari mana ia berasal. Setelah senyawa obat murni (misalnya, morfin) diekstraksi dari sediaan obat mentah (dalam hal ini, opium), dimungkinkan untuk memproduksi sediaan farmasi yang cocok untuk pemberian dosis tertentu kepada pasien	5
Gambar 1.2. Skema dari penemuan dan pengembangan obat.....	9
Gambar 3.1. Pengelompokan Herbal	31
Gambar 4.1. Ilustrasi keterkaitan fase farmasetika, farmakokinetika, dan farmakodinamika ...	42
Gambar 4.2. Elemen pendekatan desain rasional.....	43
Gambar 4.3. Proses pengembangan obat baru	61

BAB 1

PENGANTAR PERKEMBANGAN OBAT

1.1 Sejarah Perkembangan Obat

Sejak dahulu kala, orang telah mengobati rasa sakit dan penyakit dengan zat yang berasal dari tumbuhan, hewan, dan mineral. Bahan tersebut telah digunakan untuk mengobati penyakit pada manusia dan binatang. Herbal kuno menggambarkan kekuatan terapeutik tanaman dan mineral tertentu. Awalnya, penggunaan obat untuk membantu orang sakit terdiri dari ramuan tumbuhan dan hewan diberikan secara ritualistik untuk membersihkan tubuh dari roh jahat yang diyakini menyebabkan penyakit. Efektivitas ramuan ini mungkin disebabkan oleh keyakinan atau efek plasebo seperti halnya karakteristik suatu senyawa obat dari zat yang diberikan. Banyak budaya mengandalkan seorang penyihir atau dukun untuk melakukan ritual penyembuhan. Kepercayaan pada kekuatan kuratif tanaman dan zat-zat tertentu bertumpu secara eksklusif di atas pengetahuan tradisional, yaitu informasi empiris tanpa melalui uji klinis.

Claudius Galen (129-200 M) pertama kali mencoba pertimbangkan latar belakang teoritis Farmakologi. Baik teori maupun praktis yang berkontribusi pada penggunaan obat yang rasional melalui interpretasi dari hasil pengamatan dan pengalaman.

Theophrastus von Hohenheim (1493-1541 M), mulai meragukan doktrin yang diturunkan dari zaman kuno, menuntut pengetahuan tentang bahan aktif yang menentukan pengobatan, Theophrastus menolak ramuan yang irasional dan campuran obat abad pertengahan. Dia sukses meresepkan zat yang

didefinisikan secara kimiawi, tetapi hal tersebut membuatnya dituntut sebagai peracun. Terhadap tuduhan seperti itu, dia membela diri dengan tesis yang telah menjadi aksioma Farmakologi: "Jika kamu ingin menjelaskan racun dengan benar, Apa yang bukan racun? Semua zat adalah racun, tidak ada yang tanpa racun; dosis saja yang menjadikan sesuatu tidak menjadi racun."

Awal perkembangan ilmu farmakologi modern adalah telah dilakukannya eksperimen tentang farmakologi dan toksikologi oleh Jobann Jakob Wepfer (1620-1695). Kemudian, Rudolf Buchheim (1820-1879) mendirikan Institut Farmakologi Pertama di Universitas dari Dorpat (Tartu), Estonia pada tahun 1847, mengantarkan cabang farmakologi sebagai disiplin ilmu yang berdiri sendiri. Oswald Schmiedeberg (1838-1921), bersama-sama dengan banyak murid-muridnya, membantu membangun reputasi farmakologi yang tinggi.

Konsep dasar seperti hubungan struktur dan aktivitas, reseptor obat, dan toksisitas selektif muncul dari karya, masing-masing, T. Frazer (1840-1920) di Skotlandia, J. Langley (1852-1925) di Inggris, dan P. Ehrlich (1854-1915) di Jerman. Aleksander J. Clarke (1885-1941) di Inggris pertama kali diresmikan teori reseptor pada awal 1920-an dengan menerapkan Hukum Tindakan Massa terhadap interaksi obat-reseptor.

Bersama dengan dokter penyakit dalam Bernhard Naunyn (1839-1925), Schmiedeberg mendirikan Jurnal Farmakologi pertama. "Bapak Farmakologi Amerika," John J. Abel (1857-1938) adalah salah satu orang Amerika pertama di laboratorium Schmiedeberg dan mendirikan Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (diterbitkan dari tahun 1909 - sampai sekarang).

Sebagian besar tonggak pengembangan obat telah terjadi selama seratus tahun terakhir konsisten dengan pembentukan formal industri farmasi dan komunitas regulasi global. Sudut

pandang yang lebih relevan adalah apresiasi terhadap pengembangan obat yang secara etis berusaha membawa obat-obatan baru ke pasar dalam lingkungan perawatan kesehatan yang selalu kompetitif dan kompleks.

Sejarah pengembangan obat juga bertepatan dengan sejarah peraturan tentang pengawasan. Pengakuan akan perlunya regulasi dan pengawasan datang setelah tragedi di mana kurangnya pemahaman, kelalaian, atau keserakahan memicu peristiwa yang pada akhirnya berbahaya bagi pasien.

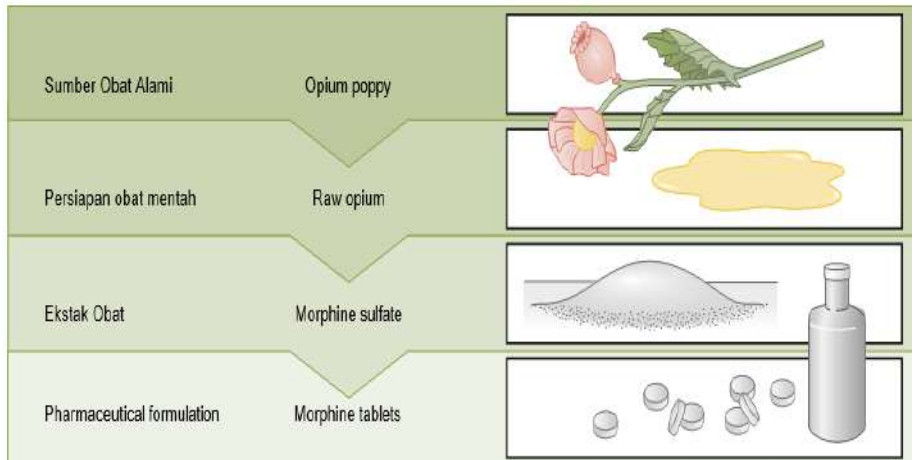
Asal usul industri farmasi modern terdiri ke dua sumber: apoteker yang memperluas ke produksi grosir obat-obatan seperti morfin, kina, dan strychnine pada pertengahan abad kesembilan belas dan perusahaan pewarna dan kimia yang mendirikan laboratorium penelitian dan menemukan aplikasi medis untuk produk mereka mulai tahun 1880-an. Merck, misalnya, dimulai sebagai apotek kecil di Darmstadt, Jerman, pada tahun 1668, baru memulai produksi grosir obat-obatan pada tahun 1840-an. Pada masa itu Apoteker adalah praktisi medis yang paling umum, menawarkan saran medis dan menjual produk obat, Silvanus Bevan membuka apotek Plough Court, sebuah toko apoteker, di London, pendahulu GlaxoSmithKline saat ini. Pada tahun 1749 Pfizer didirikan di Amerika Serikat oleh dua imigran Jerman, awalnya sebagai bisnis bahan kimia; berkembang pesat selama Perang Saudara Amerika karena permintaan obat penghilang rasa sakit dan antiseptik tumbuh. Penggambaran yang kurang ketat antara industri "farmasi" dan "kimia" digambarkan dengan sejarah pembuat pewarna Bayer (Wuppertal, Jerman) beralih ke obat-obatan dan mengkomersialkan produksi aspirin

Metode laboratorium dengan fokus pada kualitas produk obat dikembangkan oleh Edward Robinson Squibb, seorang dokter angkatan laut selama perang Meksiko-Amerika 1846–1848, beliau mendirikan laboratorium pada tahun 1858, yang

merupakan dasar untuk Bristol Myers Squibb (BMS) hari ini. Selanjutnya, perkembangan industri yang fokus pada R&D serta manufaktur dirintis oleh Kolonel Eli Lilly yang bertugas di tentara Union selama Perang Saudara, seorang ahli kimia farmasi terlatih, memulai bisnis farmasi yang menjadi Lily Pharmaceuticals.

1.2 Farmasi dan Ilmu Terkait

Farmasi adalah ilmu dan profesi yang berkaitan dengan persiapan, penyimpanan, pengeluaran, dan penggunaan produk obat yang tepat. Ilmu terkait meliputi farmakologi, kimia obat, dan kimia farmasi. Farmakognosi adalah studi tentang obat-obatan yang diisolasi dari sumber alami, termasuk tumbuhan, mikroba, jaringan hewan, dan mineral. Kimia obat adalah cabang kimia organik yang mengkhususkan diri dalam desain dan sintesis kimia obat yang digunakan dalam kedokteran. Kimia farmasi, atau farmasi, berkaitan dengan formulasi dan sifat kimia produk farmasi, seperti tablet, larutan cair dan suspensi, dan aerosol.



Gambar 1.1. Jenis sediaan obat. Sediaan obat mentah mempertahankan sebagian besar atau semua senyawa aktif dan tidak aktif yang terkandung dalam sumber alami dari mana ia berasal. Setelah senyawa obat murni (misalnya, morfin) diekstraksi dari sediaan obat mentah (dalam hal ini, opium), dimungkinkan untuk memproduksi sediaan farmasi yang cocok untuk pemberian dosis tertentu kepada pasien (Steven, 2022)

Obat dapat didefinisikan sebagai produk alami, zat kimia, atau sediaan farmasi yang dimaksudkan untuk pemberian kepada manusia atau hewan untuk mendiagnosis atau mengobati suatu penyakit. Obat juga bisa menjadi biologis (misalnya, sediaan antibodi monoklonal). Kata obat berasal dari bahasa Prancis **drogue**, yang awalnya berarti ramuan kering dan diterapkan pada ramuan di pasar yang digunakan untuk memasak daripada untuk alasan pengobatan apa pun.

Obat-obatan dapat berupa hormon, neurotransmitter, atau peptida yang diproduksi oleh tubuh; Sebaliknya, xenobiotik adalah obat yang diproduksi di luar tubuh, baik sintetis maupun alami. Racun adalah obat yang dapat membunuh, sedangkan racun adalah obat yang dapat membunuh dan diproduksi oleh

organisme hidup. Istilah obat dan, lebih jarang digunakan, obat-obatan identik dengan kata obat (Steven, 2022).

Sumber obat alami yang berasal dari tumbuhan salah satunya adalah alkaloid, yaitu zat yang mengandung gugus nitrogen dan menghasilkan reaksi basa dalam larutan berair. Contoh alkaloid termasuk morfin, kokain, atropin, dan kina. Antibiotik telah diisolasi dari berbagai mikroorganisme, termasuk spesies *Penicillium* dan *Streptomyces*. Hormon adalah jenis obat yang paling umum diperoleh dari hewan, sedangkan mineral telah menghasilkan beberapa agen terapeutik yang berguna, termasuk senyawa litium yang digunakan untuk mengobati penyakit mental bipolar.

Perkembangan Kimia modern pada abad ke-19 memungkinkan para ilmuwan untuk mensintesis senyawa baru dan memodifikasi obat-obatan alami. Aspirin, barbiturat, dan anestesi lokal (misalnya, prokain) adalah beberapa obat pertama yang disintesis di laboratorium. Turunan semisintetik dari senyawa alami telah menghasilkan obat baru dengan sifat yang berbeda, seperti turunan morfin oksikodon.

Dalam beberapa kasus, penggunaan obat baru ditemukan secara tidak sengaja ketika obat digunakan untuk tujuan lain, atau dengan cara aktif menyaring sejumlah besar molekul terkait untuk aktivitas farmakologis tertentu. Ahli kimia obat sekarang menggunakan perangkat lunak pemodelan molekuler untuk membedakan hubungan struktur-aktivitas, yang merupakan hubungan antara molekul obat, reseptor targetnya, dan aktivitas farmakologis yang dihasilkan.

1.3 Perkembangan Obat di Era Modern

Sebagian besar dari apa yang kita anggap sebagai era modern dalam pengembangan obat telah terjadi selama 100 tahun terakhir (lihat Gambar 1.2). Sejarah pengembangan obat dan industri farmasi sangat terkait dengan perlunya

memproduksi dan mendistribusikan produk obat dalam jumlah yang memadai ke negara maju (Barrett dan Heaton 2019). Secara kebetulan, regulasi proses yang mendasari R&D dan manufaktur menjadi kebutuhan yang sering kali sebagai respon terhadap tragedi (misalnya thalidomide pada wanita hamil pada tahun 1950-an) dengan pengawasan peraturan global yang akhirnya berlaku untuk negara maju.

Penemuan-penemuan utama tahun 1920-an dan 1930-an, seperti insulin dan penisilin, diproduksi dan didistribusikan secara massal, menciptakan infrastruktur untuk R&D dan manufaktur di bawah satu atap untuk beberapa perusahaan. Swiss, Jerman, dan Italia memimpin dengan perusahaan farmasi awal yang kuat, dengan Inggris, Amerika Serikat, Belgia, dan Belanda mengikuti.

Pertumbuhan industri farmasi didorong oleh pengembangan pendekatan ilmiah yang sistematis, pemahaman tentang biologi manusia (termasuk penemuan DNA), dan praktik manufaktur yang canggih. Banyak obat baru dikembangkan selama tahun 1950-an dan diproduksi secara massal dan dipasarkan hingga tahun 1960-an. Valium (diazepam), ditemukan pada tahun 1960, dipasarkan dari tahun 1963 dan dengan cepat menjadi obat yang paling banyak diresepkan dalam sejarah, sebelum kontroversi tentang ketergantungan. Upaya dilakukan untuk meningkatkan regulasi dan membatasi hubungan keuangan antara perusahaan dan dokter yang meresepkan, termasuk oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA). Seruan untuk regulasi tambahan meningkat pada tahun 1960-an setelah tragedi thalidomide (cacat lahir yang parah).

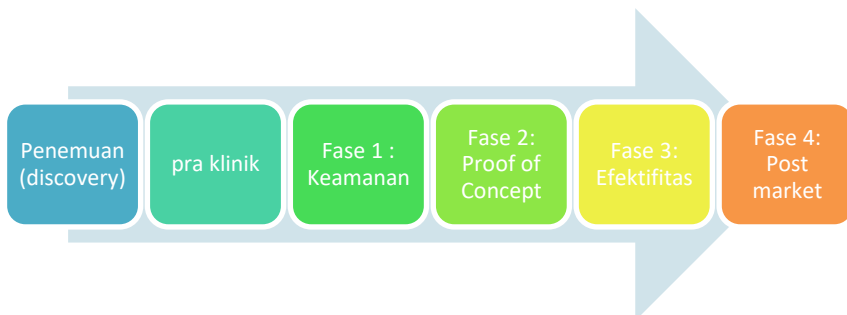
Pada tahun 1964, Asosiasi Medis Dunia mengeluarkan Deklarasi Helsinki, yang menetapkan standar untuk penelitian klinis dan menuntut agar subjek memberikan persetujuan mereka sebelum mendaftar dalam uji klinis. Perusahaan farmasi

diharuskan untuk membuktikan kemanjuran dalam uji klinis sebelum memasarkan obat sekitar waktu ini juga.

1.4 Fase Pengembangan Obat dan Paradigma Pengembangan Obat

Pengembangan obat adalah proses membawa obat-obatan baru ke pasar setelah senyawa tertentu diidentifikasi melalui proses penemuan obat, termasuk penelitian praklinis pada mikroorganisme dan hewan, pengajuan peraturan perundang-undangan, seperti melalui Badan Pengawas Obat dan Makanan (FDA misalnya) untuk investigasi obat baru dengan memulai uji klinis pada manusia, dan termasuk langkah mendapatkan persetujuan dengan aplikasi obat baru untuk memasarkan obat tersebut. Proses ini berlangsung secara berurutan, produsen obat mencoba menghasilkan data dengan cepat untuk meyakinkan regulator bahwa kandidat obat mereka aman dan berkhasiat dalam populasi target yang dituju untuk mengamankan akses pasar sambil mempertahankan sebanyak mungkin masa paten mereka.

Langkah yang paling penting adalah pembuktian konsep untuk kemanjuran, yang merupakan awal dalam pengembangan obat tetapi dapat dianggap sebagai akhir penting untuk program penemuan obat dengan durasi lima hingga tujuh tahun. Ada empat fase klinis, seperti yang disebutkan sebelumnya juga. Upaya ini merupakan rintangan besar bagi akademisi dan banyak perusahaan bioteknologi, itulah sebabnya sebagian besar kegiatan pengembangan masih berada di "dunia farmasi".



Gambar 1.2. Skema dari penemuan dan pengembangan obat

1.5 Tahapan Perkembangan

Selanjutnya, tahapan pengembangan obat meliputi penemuan, karakterisasi produk, pengembangan formulasi, pengiriman, pengembangan kemasan, farmakokinetik dan disposisi obat, evaluasi toksikologi praklinis, evaluasi praklinis tambahan yang mengarah ke aplikasi *Investigation New Drug* (IND), pengujian bioanalitik, pengembangan klinis termasuk uji klinis yang berpuncak pada pengajuan peraturan (NDA untuk USFDA) jika berhasil. Tahapan ini berbeda dengan beberapa tumpang tindih dan umumnya tetapi tidak sepenuhnya berurutan.

1. Penemuan

Identifikasi target – memilih mekanisme biokimia yang terlibat dalam kondisi penyakit. Kandidat obat yang ditemukan di laboratorium penelitian akademis dan farmasi/biotek diuji interaksinya dengan target obat. Biasanya, 5000–10.000 molekul untuk setiap kandidat obat potensial menjalani proses penyaringan yang ketat yang dapat mencakup genomik fungsional dan/atau proteomik serta metode penyaringan lainnya. Setelah interaksi dengan target obat dikonfirmasi, validasi target dengan memeriksa aktivitas versus kondisi penyakit yang sedang

dikembangkan obat terjadi. Satu atau lebih senyawa timbal biasanya dipilih.

2. Karakterisasi produk

Molekul kandidat yang menjanjikan harus dikarakterisasi baik dari segi ukuran, bentuk, kekuatan, dan kelemahan, kondisi yang disukai untuk mempertahankan fungsi, toksisitas, bioaktivitas, dan ketersediaan hayati harus ditentukan. Studi karakterisasi akan menjalani pengembangan dan validasi metode analitik. Studi farmakologi tahap awal membantu mengkarakterisasi mekanisme kerja yang mendasari senyawa tersebut.

3. Formulasi, pengiriman, pengembangan kemasan

Pengembang obat harus merancang formulasi yang memastikan pengiriman obat yang tepat. Formulator menantikan uji klinis pada fase proses pengembangan obat ini. Formulasi dan pengiriman obat disempurnakan terus menerus sampai, dan bahkan setelah, persetujuan akhir obat. Para ilmuwan menentukan stabilitas obat – dalam formulasi itu sendiri dan untuk semua parameter yang terlibat dengan penyimpanan dan pengiriman, seperti panas, cahaya, dan waktu. Formulasinya harus tetap ampuh dan steril, dan juga harus tetap aman (tidak beracun). Mungkin juga perlu untuk melakukan studi larut dan ekstraksi pada wadah atau kemasan.

4. Farmakokinetik dan disposisi obat

Studi farmakokinetik (PK) dan ADME (Penyerapan/Distribusi/Metabolisme/Ekskresi) memberikan umpan balik yang berguna bagi ilmuwan formulasi. Studi PK menghasilkan parameter seperti AUC (area di bawah kurva), C_{max} (konsentrasi maksimum obat dalam darah), dan T_{max} (waktu di mana C_{max} tercapai). Data dari studi PK hewan dibandingkan dengan data dari uji

klinis tahap awal untuk memeriksa kekuatan prediksi model hewan.

5. Pengujian toksikologi praklinis dan aplikasi IND

Pengujian praklinis menganalisis bioaktivitas, keamanan, dan kemanjuran produk obat yang diformulasikan. Pengujian ini sangat penting untuk keberhasilan obat pada akhirnya dan, dengan demikian, diteliti oleh banyak entitas pengatur. Selama tahap praklinis proses pengembangan, rencana uji klinis dan aplikasi obat baru investigasi – *Investigation New Drug* (IND) disiapkan. Studi yang berlangsung selama tahap praklinis harus dirancang untuk mendukung studi klinis yang akan mengikutinya. Tahapan utama pengujian toksikologi praklinis adalah akut, dosis ulang, toksisitas genetik, toksisitas reproduksi, karsinogenesis, dan studi toksikokinetik.

6. Pengujian bioanalitik

Pekerjaan laboratorium bioanalitik dan pengembangan metode mendukung sebagian besar kegiatan lain dalam pengembangan obat. Upaya bioanalitik adalah kunci untuk karakterisasi molekul yang tepat, pengembangan pengujian, mengembangkan metode optimal untuk kultur sel atau fermentasi, menentukan hasil proses, dan memberikan jaminan kualitas dan kontrol kualitas untuk seluruh proses pengembangan. Ini juga penting untuk mendukung pengujian toksikologi/farmakologi praklinik dan uji klinis.

7. Pengembangan klinis fase 1 (fokus pada farmakologi manusia)

Tiga puluh hari setelah produsen mengajukan IND-nya, ia dapat memulai uji klinis Fase 1 kecil kecuali FDA menunda penelitian tersebut. Studi fase 1 digunakan untuk mengevaluasi keamanan, farmakokinetik, dan toleransi, umumnya pada sukarelawan yang sehat. Studi ini meliputi

studi dosis tunggal awal, eskalasi dosis, dan studi dosis berulang jangka pendek

8. Pengembangan klinis fase 2 (eksplorasi terapeutik, POC)

Studi klinis fase 2 adalah uji coba skala kecil untuk mengevaluasi kemanjuran awal obat dan profil efek samping pada biasanya 100-250 pasien. Studi keamanan dan farmakologi klinis tambahan juga termasuk dalam kategori ini, dan tujuan utamanya adalah untuk menetapkan Proof-of-concept (POC)

9. Pengembangan klinis fase 3 (konfirmasi terapeutik)

Studi fase 3 adalah uji klinis skala besar yang dirancang untuk mengkonfirmasi keamanan dan kemanjuran pada populasi pasien yang besar. Sementara studi Fase 3 sedang berlangsung, persiapan dilakukan untuk mengajukan Aplikasi Lisensi Biologi (BLA) atau aplikasi obat baru (NDA). BLA saat ini ditinjau oleh Pusat Evaluasi dan Penelitian Biologi (CBER) FDA. NDA ditinjau oleh Pusat Evaluasi dan Penelitian Obat (CDER)

10. Fase 4 (komitmen pascapemasaran dan pengawasan)

Penelitian klinis dilakukan setelah obat disetujui. Karena ukuran program pengembangan yang sederhana, evaluasi profil toksisitas obat dan pemahaman keseluruhan tentang keamanannya hanya dapat ditentukan sebagian sebelum persetujuan. Pemahaman pada persetujuan profil toksisitas dan manfaat-risiko keseluruhan paling baik dianggap sementara. FDA sering membebankan kewajiban pada produsen obat, sebagai syarat persetujuan FDA, untuk melakukan satu atau lebih studi pasca-pemasaran Fase 4 untuk mengisi kesenjangan data yang penting.

DAFTAR PUSTAKA

- Budimarwanti, C. (2009) 'Penyediaan Senyawa Berkhasiat Obat Secara Sintesis Dengan Analisis Retrosintesis', *Prosiding Seminar Nasional Penelitian, Pendidikan dan Penerapan MIPA, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta*, pp. 158–165.
- Drews, J. (2000) 'Drug discovery: A historical perspective', *Science*, 287(5460), pp. 1960–1964. doi: 10.1126/science.287.5460.1960.
- Sandu dan Muhammad Ali (2015) 'Dasar Metodologi Penelitian', (June 2015).

BAB 2

PENELITIAN DASAR DALAM PENGEMBANGAN OBAT

2.1 Pendahuluan

Penelitian didefinisikan sebagai suatu proses investigasi sistematis yang dilakukan secara teliti dan kritis dengan tujuan mengungkap fakta atau menetapkan suatu kebenaran. Istilah “penelitian” diadaptasi dari kata “*research*” dalam bahasa Inggris, yang secara etimologis tersusun dari dua bagian: “re-” yang berarti “kembali” dan “search” yang bermakna “mencari.” Dengan demikian, research dapat dimaknai sebagai upaya eksplorasi ulang untuk menemukan atau merekonstruksi pengetahuan yang sudah ada. (Sandu dan Muhammad Ali, 2015).

2.1.1 Pengertian Penelitian Menurut Para Ahli

1. Menurut Soetrisno Hadi, penelitian ialah upaya strategis guna menjawab celah pengetahuan atau mengisi kekurangan dalam suatu bidang, memperdalam pemahaman atas sesuatu yang sudah diketahui, memperluas cakrawala pengetahuan, serta menguji validitas hal-hal yang sebelumnya dianggap meragukan kebenarannya.
2. Soerjono Soekanto mendefinisikan penelitian sebagai suatu proses ilmiah yang menggabungkan analisis kritis dan konstruksi konseptual dalam kerangka kerja yang sistematis, metodologis, dan konsisten, dengan tujuan utama mengungkapkan esensi kebenaran sebagai refleksi dari dorongan naluri manusia guna memahami realitas yang dihadapinya.

3. Sanapiah Faisal menggambarkan penelitian sebagai aktivitas terstruktur yang bertujuan untuk menganalisis dan menyelesaikan suatu permasalahan menggunakan pendekatan ilmiah yang sistematis, dengan tujuan akhir memperoleh pengetahuan baru yang kredibel dan relevan baik untuk dunia alam maupun sosial.
4. Donald Ary menyatakan bahwa penelitian ialah penerapan sistematis dari metode ilmiah untuk mengeksplorasi permasalahan, dengan harapan menghasilkan informasi yang bermanfaat serta temuan yang dapat dipertanggungjawabkan dari segi ilmiah maupun praktis.
5. Menurut Tyrus Hillway, penelitian ialah pendekatan investigatif yang bersifat mendalam dan penuh kehati-hatian, dirancang untuk memverifikasi fakta-fakta yang dapat dipercaya seputar permasalahan tertentu, sekaligus merumuskan solusi yang relevan dan dapat diterapkan.

Penelitian dasar, yang dikenal sebagai penelitian murni, yakni sebagai bentuk eksplorasi ilmiah yang berfokus pada upaya mendalam guna meningkatkan pemahaman kita tentang fenomena tertentu tanpa mempertimbangkan aplikasi praktis dari hasil yang didapatkan. Fokus utama dari penelitian dasar ini adalah untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan ilmiah dan mengembangkan teori-teori yang dapat menjelaskan berbagai aspek salah satunya dalam pengembangan obat di dunia Farmasi. Dalam hal ini, penelitian dasar dalam pengembangan obat menjadi langkah awal yang dilakukan untuk mengidentifikasi, merancang, dan menguji senyawa baru yang memiliki potensi sebagai obat.

Pengembangan obat merupakan proses berkelanjutan dimana obat yang sudah ditemukan dikembangkan lebih baik bahkan sempurna. Penemuan dan pengembangan obat baru atau obat yang sudah beredar di pasaran sehingga dapat

menghadapi tantangan dalam pelayanan kesehatan, penelitian diarahkan untuk mendukung upaya promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif. Proses pengembangan obat sendiri sebagai perjalanan yang kompleks, membutuhkan waktu yang panjang serta investasi finansial yang besar. Dari tahap awal penelitian hingga akhirnya tersedia bagi masyarakat, pengembangan obat memerlukan dedikasi bertahun-tahun untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya.

2.2 Penelitian Dasar dalam Pengembangan Obat

2.2.1 Prinsip-Prinsip dasar penelitian dalam Pengembangan obat

Ada beberapa prinsip dasar penelitian dalam pengembangan obat meliputi :

1. Bukti konsep (*Proof of Concept*) merupakan tahap awal dimana peneliti membuktikan suatu molekul, target biologi, atau pendekatan terapi memiliki potensi untuk memberikan efek terapeutik yang diinginkan.
2. Verifikasi Target bertujuan untuk lebih memastikan lagi bahwa target biologis yang diidentifikasi seperti protein, enzim, reseptor, dan jalur molekuler lainnya memiliki hubungan yang erat dengan patofisiologi penyakit yang dituju.
3. Farmakokinetik dan Farmakodinamik merupakan prinsip untuk memahami bagaimana obat menjalani proses ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi) di dalam tubuh (Farmakokinetik) serta memahami bagaimana obat mempengaruhi tubuh (Farmakodinamik)

2.2.2 Langkah awal penelitian dasar dalam pengembangan obat

Penelitian pengembangan obat adalah suatu proses yang kompleks yang sangat perlu pendekatan sistematis. Seluruh proses dalam penelitian pengembangan obat sangatlah penting dilakukan karena menentukan keberhasilan metode yang digunakan. Ada beberapa langkah awal dalam penelitian dasar pengembangan obat :

1. Penemuan Senyawa Obat

Sejak zaman dahulu, manusia telah menggunakan bahan alami yang berasal dari alam untuk mengobati berbagai penyakit. Salah satunya Ramuan herbal dan ekstrak tanaman merupakan bentuk awal dari pengobatan. Masyarakat Mesir dan Yunani Kuno telah menggunakan Willow bark (Kulit pohon willow) yang mempunyai kandungan senyawa kimia salisin dan flavonoid sebagai pengobatan, yang kemudian menjadi dasar para peneliti untuk pengembangan aspirin. Aspirin sendiri memiliki efek terapeutik sebagai antiinflamasi dan analgesik.

Penemuan obat baru selalu menjadi motivasi bagi industri farmasi untuk menciptakan obat baru dengan formulasi atau zat pembawa yang baru. Saat ini pengembangan obat baru di ikuti dengan perkembangan teknologi baru juga, salah satunya penemuan antibiotik penisilin oleh Alexander Fleming pada tahun 1928, dari hasil riset yang telah dilakukan pada saat itu, penisilin memiliki efek terapeutik yang baik dan tingkat toksisitas yang rendah. Hal ini membuka pintu menuju era baru dalam pengobatan infeksi bakteri. Dalam peran bidang ilmu biokimia juga berpengaruh dalam penelitian obat, munculnya konsep penargetan enzimatis sebagai target obat, yang menuju pada perancangan substrat enzim yang bertindak sebagai

inhibitor atau menunjukkan aksinya dengan memodifikasi mekanisme kerja.

No	Tahun Penemuan	Nama Obat	Target Terapi
1.	1806	Morfin	Hipnotik
2.	1899	Aspirin	Analgesik dan antipiretik
3.	1922	Insulin	Antidiabetik
4.	1928	Penisilin	Antibiotik
5.	1960	Chlordiazepoxide	Penenang
6.	1971	L-dopa	Anti parkinson
7.	1987	Artemisin	Antimalaria
8.	1998	Sildenafil	Pengobatan disfungsi ereksi
9.	1999	Celecoxib, Refocoxib	Penghambat COX-2 selektif
10	1999	Zanamivir, Oseltamivir	Antiinfluenza
11.	2001	Imatinib	Pengobatan leukimia

Sumber:(Drews, 2000)

2. Isolasi dan Sintesis

Sintesis atau isolasi dari berbagai sumber bahan yang berpotensi dapat digunakan sebagai marker. Sintesis obat itu

sendiri merupakan proses kimia yang digunakan untuk menggabungkan beberapa bahan kimia menjadi senyawa baru. Dalam pengembangan obat sintesis sering kali dilakukan untuk menghasilkan senyawa aktif yang memiliki potensi terapeutik. Isolasi disisi lain tertuju pada proses pemisahan senyawa dari campuran atau sumber alami seperti tumbuhan, hewan, dan juga mikroorganisme. Beberapa sumber yang dapat digunakan sebagai bahan obat yakni dari tanaman hidup (senyawa quercetin yang ditemukan dalam bawang, apel, dan teh berfungsi sebagai antioksidan), hewan (Cera alba yang berfungsi sebagai bahan dasar salep), kultur mikroba (penisilin G sebagai antibiotik), dan hasil dari gabungan disiplin ilmu Biologi dan Teknologi menjadi lebih efektif dan spesifik (Vaksin DNA dan Vaksin mRNA).

Senyawa-senyawa yang diisolasi dari sumber-sumber tersebut tentunya memerlukan ketelitian dan kecermatan tersendiri. Senyawa hasil isolasi dari tanaman umumnya diperoleh dalam jumlah yang sangat kecil. Sebagai contoh, senyawa bibenzil di alam hanya terdapat dalam jumlah terbatas pada spesies tumbuhan tertentu yang keberadaannya relatif sulit dijangkau. Proses isolasi itu sendiri tidak hanya membutuhkan sumber daya finansial yang besar, tetapi juga memakan waktu yang cukup lama, sehingga pendekatan ini dinilai kurang optimal dari segi efisiensi maupun efektivitas penyediaannya (Budimarwanti, 2009).

3. Penetapan target terapi

Penetapan target terapi bisa dimulai dengan identifikasi penyakit yang merupakan salah satu langkah penting dalam pengembangan obat. karena pemahaman yang mendalam tentang penyakit dapat membantu peneliti dalam

merancang terapi yang efektif. Proses ini melibatkan beberapa tahapan yang terstruktur, mulai dari pengenalan gejala hingga penetapan diagnosis dan pengembangan obat. Pada tahapan pertama ini, selain identifikasi penyakit kita juga dapat menarik benang merah dari studi epidemiologi. Dalam beberapa kasus, studi epidemiologi dapat mengidentifikasi pengguna baru untuk obat yang sudah beredar (*drug repurposing*). Misalnya, jika peneliti menunjukkan bahwa obat anti-inflamasi memiliki efek positif pada pasien dengan kondisi tertentu yang sebelumnya tidak ditargetkan oleh obat tersebut, maka peneliti lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengeksplorasi potensi penggunaannya. Studi epidemiologi juga membantu dalam menentukan target terapi berdasarkan karakteristik populasi yang terkena dampak. Misalnya, jika data menunjukkan bahwa suatu jenis kanker lebih umum di kalangan wanita muda, maka pengembangan obat baru dapat difokuskan pada kelompok ini dengan mempertimbangkan aspek biologis dan genetik.

4. Optimasi Senyawa

Optimasi senyawa obat bertujuan untuk meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping dari senyawa yang telah diidentifikasi sebagai kandidat obat. Optimasi obat juga mencakup evaluasi sifat fisikokimia seperti kelarutan, stabilitas, dan permeabilitas yang semuanya berkontribusi pada bioavailabilitas senyawa dalam tubuh. Saat ini banyak dikembangkan strategi dan upaya efektif bahkan ekonomis untuk peneliti dapat memprediksi interaksi obat yakni dengan memanfaatkan metode kimia komputasi (*Computational chemistry*). Metode ini memodelkan dan menstimulasi sistem kimia untuk mendapatkan informasi yang sulit diperoleh melalui eksperimen laboratorium,

dengan menggunakan perangkat lunak dan algoritme, peneliti dapat memprediksi sifat-sifat molekul, seperti energi, struktur, reaktivitas, dan interaksi antar molekul. Melalui optimasi yang sistematis dan berbasis data, diharapkan senyawa obat yang dihasilkan tidak hanya efektif dalam mengobati penyakit tetapi juga memiliki profil keamanan yang lebih baik, memberikan manfaat maksimal bagi pasien.

5. Formulasi Senyawa Obat

Formulasi senyawa obat merupakan faktor penting yang menentukan penghantaran obat secara optimal ke target terapi pada semua bentuk sediaan dan rute pemberian. Proses formulasi melibatkan pemilihan dan kombinasi bahan-bahan, termasuk eksipien, yang mendukung stabilitas, bioavailabilitas, dan kenyamanan penggunaan obat. Dalam tahap ini, peneliti harus mempertimbangkan berbagai faktor, seperti sifat fisikokimia dari senyawa aktif, metode pemberian (oral, injeksi, topikal), serta interaksi antara senyawa dengan bahan lain dalam formulasi. Selain itu, formulasi juga mencakup pengujian terhadap parameter seperti kelarutan, laju disolusi, dan stabilitas jangka panjang.

Saat ini teknologi penghantar obat tertarget dalam bentuk inhalasi mulai banyak bermunculan. Sebagai Contoh inovasi terbaru sediaan obat yang berbentuk film yang sangat tipis, ringan, dan fleksibel (*Orally Dissolving Films*). Sediaan ini mengatasi masalah kenyamanan penggunaan pada pasien dengan kondisi khusus seperti pasien geriatric dan pediatric. *Orally Dissolving Films* dapat mengandung zat aktif seperti propranolol HCl yang memiliki aktivitas farmakologi pada gangguan kardiovaskular.

6. Uji Pra Klinis

Uji pra klinik merupakan tahap penting dalam pengembangan obat yang dilakukan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas kandidat obat sebelum diuji pada manusia. Proses ini melibatkan dua jenis pengujian utama: in vitro dan in vivo. Uji in vitro dilakukan untuk menentukan khasiat obat. Pada pengujian in vitro kita dapat memprediksi afinitas dan selektivitas dari zat yang dimaksudkan untuk bekerja dengan reseptor target dapat juga terlihat mekanisme aksi dari senyawa tersebut. Tujuan utama dari eksperimen in vivo adalah untuk mendapatkan pengetahuan tentang sistem biologis dilihat dari perilaku hewan uji. Uji toksisitas juga dapat terlihat pada saat pengujian menggunakan hewan uji, untuk melihat adanya gambaran reaksi biokimia, fisiologik dan patologik pada manusia terhadap suatu sediaan uji. Selanjutnya, jika hasil in vitro menunjukkan potensi yang menjanjikan, uji in vivo dilakukan pada hewan percobaan, seperti mencit atau tikus, untuk mendapatkan informasi lebih lanjut tentang profil farmakokinetik, toksisitas, dan efek samping dari obat tersebut. Hewan yang baku digunakan adalah galur tertentu dari mencit, tikus, kelinci, marmot, hamster, anjing atau beberapa uji menggunakan primata, hewan-hewan ini sangat berjasa bagi pengembangan obat. Hasil dari uji pra klinik ini sangat penting untuk menentukan apakah kandidat obat dapat melanjutkan ke tahap uji klinis pada manusia, di mana obat tersebut akan dievaluasi secara lebih mendalam dalam konteks terapi.

7. Pengajuan Investigational New Drug (IND)

Sebelum uji klinis pada manusia, tahap penting dalam pengembangan obat adalah pengajuan obat penelitian baru (IND). Salah satu langkah dalam proses ini

adalah mengajukan permohonan kepada Food and Drug Administration (FDA) yang berisi informasi penting tentang keamanan dan efektivitas bahan yang akan diuji. Peneliti harus menyertakan hasil studi pra-klinis, seperti data toksisitas hewan, informasi tentang proses pembuatan obat, dan desain dan protokol uji klinis yang akan dilakukan, saat mengajukan IND. Setelah 30 hari, FDA mengevaluasi permohonan ini untuk memastikan bahwa rencana uji klinis tersebut aman bagi peserta. Jika ada risiko yang signifikan terhadap peserta atau jika data tidak memadai, evaluasi ini dapat menghasilkan persetujuan untuk memulai uji klinis, penundaan, atau bahkan penolakan. Pengajuan IND tidak hanya membuka pintu untuk penelitian lebih lanjut tetapi juga memastikan bahwa setiap langkah diambil untuk melindungi keselamatan subjek penelitian. Oleh karena itu, prosedur ini sangat penting dalam pengembangan obat yang bertanggung jawab dan terstandarisasi.

8. Uji Klinik

Uji klinik adalah tahap penting dalam pengembangan obat yang dilakukan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas suatu senyawa baru pada manusia. Proses ini biasanya dibagi menjadi empat fase utama. Fase I melibatkan uji coba pada sekelompok kecil sukarelawan sehat untuk menentukan keamanan, toleransi, dan profil farmakokinetik obat, serta untuk mengidentifikasi efek samping yang mungkin terjadi. Fase II dilanjutkan dengan melibatkan pasien yang memiliki kondisi medis tertentu, bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas obat dan menentukan dosis optimal yang memberikan manfaat terapeutik. Pada Fase III, uji coba dilakukan pada populasi yang lebih besar, sering kali melibatkan ribuan pasien, untuk membandingkan keamanan dan efektivitas obat baru

dengan pengobatan standar atau plasebo. Fase IV atau studi pasca-pemasaran dilakukan setelah obat diluncurkan ke pasar, bertujuan untuk memantau efek jangka panjang dan keamanan obat dalam populasi yang lebih luas. Melalui rangkaian uji klinik ini, peneliti dapat memastikan bahwa obat yang dikembangkan tidak hanya efektif tetapi juga aman bagi pasien sebelum digunakan secara luas di masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Budimarwanti, C. (2009) 'Penyediaan Senyawa Berkhasiat Obat Secara Sintesis Dengan Analisis Retrosintesis', *Prosiding Seminar Nasional Penelitian, Pendidikan dan Penerapan MIPA, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta*, pp. 158–165.
- Drews, J. (2000) 'Drug discovery: A historical perspective', *Science*, 287(5460), pp. 1960–1964. doi: 10.1126/science.287.5460.1960.
- Sandu dan Muhammad Ali (2015) 'Dasar Metodologi Penelitian', (June 2015).

BAB 3

UJI KLINIK DAN REGULASI

3.1 Pendahuluan

Kemajuan ilmiah dan inovasi penelitian kesehatan mempercepat pengembangan barang kesehatan masyarakat. Penelitian terhadap manusia harus mematuhi prinsip-prinsip ilmiah, etika, dan perundang-undangan. Dan sebagian besar penelitian dilakukan untuk memenuhi permintaan pasar. Sebelum digunakan secara luas, perawatan penelitian kesehatan manusia harus menjalani Uji Klinis untuk verifikasi ilmiah dan keamanan produk.

Uji klinis adalah eksperimen manusia. Uji klinis merawat dan mengendalikan peserta studi, kemudian mengukur dan mengevaluasi efek terapi. Dokter memerlukan data uji klinis yang asli dan dapat dipercaya untuk memilih aktivitas terapi secara objektif (Halim et al., 2019).

Sebelum penelitian klinis dimulai, semua bahaya dan ketidaknyamanan yang diprediksi harus ditimbang terhadap potensi manfaat bagi setiap pasien dan masyarakat. Uji klinis hanya boleh dimulai jika manfaatnya melebihi bahayanya. Studi klinis harus ilmiah dan didefinisikan sepenuhnya dalam protokol. Studi klinis harus mengikuti protokol yang disetujui DKI/KE (Susanti, 2017).

3.2 Jenis Uji Klinik

Uji klinik dibagi dalam 2 tahapan, yaitu :

3.2.1 Tahapan 1

Pengujian pra-klinis in vitro dilakukan menggunakan hewan percobaan. Langkah pertama ini mengumpulkan data farmakologi dan toksikologi untuk persiapan penelitian pada manusia (DR. Saiman, 2008).

3.2.2 Tahapan 2

Manusia diuji dalam studi klinis fase 2. Sasarannya membagi tahap ini menjadi empat fase :

1. Uji Klinik Fase I

Pengujian obat pertama kali pada manusia terjadi pada fase ini. Penggunaan obat yang aman pada relawan yang sehat sedang dieksplorasi. Mengidentifikasi ukuran dosis tunggal yang paling aman adalah tujuan dari fase ini. Dosis oral pertama untuk manusia umumnya 1/50 kali NOAEL dari hewan uji yang paling sensitif. Dosis Uji Klinis fase ini ditentukan oleh buklet studi. Berdasarkan data hewan, dosis berikutnya secara progresif dinaikkan dalam kelipatan dua hingga respons farmakologis atau konsekuensi yang tidak menyenangkan berkembang. Hematologi, fungsi hati, rutinitas urin, dan tes lainnya dilakukan untuk mendeteksi efek berbahaya. Dalam fase ini, peserta yang diberi obat dinilai untuk toleransi, farmakodinamik, dan farmakokinetik. Fase ini mencakup 20–100 relawan untuk mencapai deviasi standar (SD) yang rendah. Sampel yang lebih besar diperlukan untuk SD yang luas (Mahan, 2014).

Hasil studi farmakokinetik memengaruhi pemilihan dosis dalam uji coba berikutnya. Data ini juga dibandingkan dengan eksperimen hewan percobaan untuk menentukan apakah spesies hewan memiliki mekanisme farmakokinetik yang sama dengan manusia. Hewan-hewan ini menjalani

penelitian toksisitas jangka panjang jika spesies ini terdeteksi (Rahmatini, 2020).

Obat-obatan baru yang berbahaya atau kanker sedang diperiksa dalam Uji Klinis Fase I pada pasien kanker atau mereka yang memiliki kondisi obat tersebut. Fase ini memerlukan ahli farmakologi klinis dan dokter yang berkualifikasi untuk produk yang sedang dipelajari (ahli jantung, ahli onkologi). Uji Klinis Fase I ini memberikan dasar untuk uji coba di masa mendatang (Halim *et al.*, 2019).

2. Uji Klinik Fase II

Uji Klinis Fase II menguji obat-obatan pada 100–300 orang/subjek untuk menentukan efikasi dan keamanannya (Rahmatini, 2020). Fase II memerlukan pemantauan ketat. Fase II biasanya terdiri dari dua bagian, IIA dan IIB. Fase IIB memerlukan pembandingan, tetapi fase IIA tidak (Susanti, 2017). Fase IIA mengevaluasi dosis, sedangkan fase IIB mengevaluasi efektivitas obat pada dosis yang ditentukan. Kegagalan fase II dalam pengembangan obat biasanya mencakup senyawa berbahaya atau tidak berfungsi (Thorat *et al.*, 2010). Pada fase II, seorang ahli farmakologi klinis dan seorang spesialis penyakit harus mendampingi responden/pasien (Mahan, 2014).

3. Uji Klinik Fase III

Uji klinis fase III menguji khasiat dan keamanan obat terhadap obat acuan dalam kelompok besar yang terdiri dari ribuan pasien. Badan Pengawas Obat dan Makanan di Indonesia menerbitkan hasil uji dengan melampirkan data dokumen uji praklinis dan klinis yang sesuai dengan indikasi yang dituju, dan khasiat serta keamanannya harus ditentukan dari bentuk produk (tablet, kapsul, dan lain-lain)

yang memenuhi persyaratan produk melalui pengendalian mutu (BPOM, 2014).

4. Uji Klinik Fase IV

Ini disebut pengawasan obat pasca pemasaran karena melibatkan pemantauan obat yang dipasarkan. Fase ini meneliti penggunaan obat di masyarakat dan kemanjuran serta keamanannya. Tidak ada protokol studi yang mengatur pemilihan pasien, dosis, atau pemberian obat dalam survei ini. Di sini, interaksi pasien-obat menjadi masalah. Penelitian Fase IV meneliti efek samping farmakologis dan kemanjuran secara epidemiologis.

Pada fase IV, amati: 1) Efek samping yang jarang terjadi atau jangka panjang; 2) Kemanjuran obat pada pasien dengan penyakit berat atau banyak, orang muda, orang tua, atau setelah penggunaan jangka panjang; dan 3) Masalah penggunaan yang berlebihan, konteks, dan lainnya. Pengujian Fase IV juga dapat berupa Uji Klinis jangka panjang berskala besar untuk menetapkan status terapeutik obat dengan menilai morbiditas dan kematian (Rahmatini, 2020).

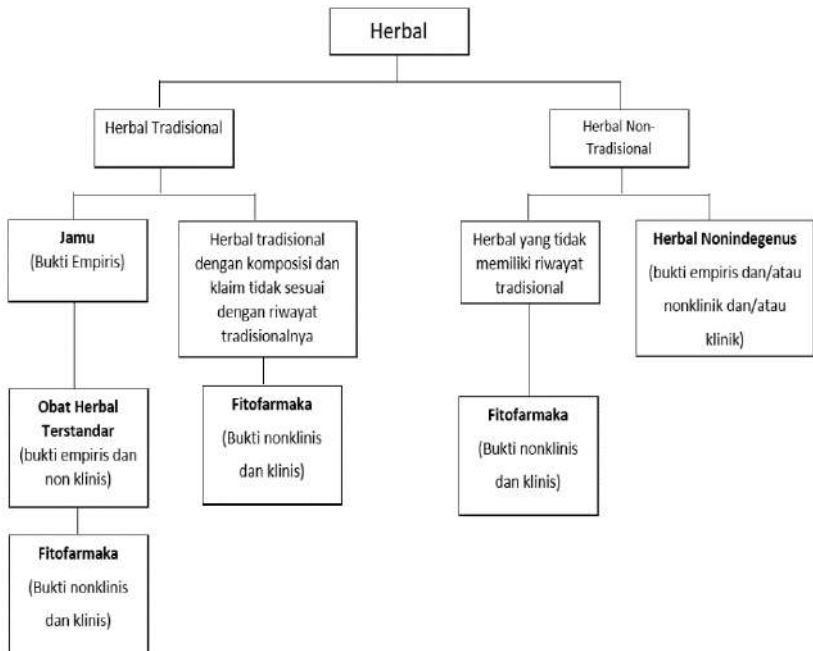
Studi Fase IV dapat berupa uji klinis jangka panjang berskala besar untuk menilai morbiditas dan mortalitas obat guna mengevaluasi status terapeutiknya. Dari sintesis kimia hingga komersialisasi, pengembangan obat mungkin memerlukan waktu 10 tahun atau lebih. Beberapa efek samping obat dapat menjadi keuntungan jika digunakan secara luas. Obat-obatan tersebut diuji ulang di klinik untuk indikasi yang berbeda tanpa studi fase I. Salisilat diidentifikasi sebagai obat antirematik dan antipiretik. Efek urikosurik dan antiplatelet ditemukan kemudian. Hipoglikemik oral ditemukan dengan cara yang sama (Susanti, 2017).

3.3 Uji Klinik Herbal

Uji klinis obat herbal mengujinya pada manusia. Uji klinis mengikuti pengujian praklinis pada hewan uji. Ada studi klinis obat herbal tradisional dan non-tradisional. Perawatan herbal tradisional dapat menjalani uji klinis tanpa studi praklinis. Obat herbal diuji dalam uji klinis praklinis, fase 1, fase 2, fase 3, dan fase 4, seperti obat potensial lainnya.

Perawatan herbal tradisional harus memiliki sejarah, bukti empiris, dan data non-klinis. Mereka juga dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka menggunakan data uji klinis. Obat herbal non-tradisional tidak memiliki sejarah tradisional. Oleh karena itu, standarisasi, data toksisitas, dan farmakodinamika terhadap molekul penanda harus dipenuhi sebelum uji klinis.

Grafik ini menunjukkan bagaimana herbal dikelompokkan berdasarkan sejarah tradisional, bukti pendukung, dan alur uji klinis.



Gambar 3.1. Pengelompokan Herbal

Sumber : (BPOM RI, 2014)

3.3.1 Pelaksanaan Uji Klinik Obat Herbal

Prinsip CUKB mengharuskan studi klinis memiliki protokol yang jelas, menyeluruh, dan lengkap. Sponsor dan peneliti harus memahami prosedur studi klinis. Agar peneliti dapat memahami protokol dan melakukan uji klinis bersama, sponsor dapat menyelenggarakan pertemuan. Tindakan berikut dapat membantu mempersiapkan uji klinis:

1. Karakteristik produk uji
Tanaman yang akan digunakan harus diidentifikasi secara akurat pada tahap ini. Herbal yang akan diuji harus dilacak dari penggunaan asli dan non-aslinya, bagian tanaman yang digunakan, komponen aktif yang diidentifikasi untuk standarisasi, dan tidak termasuk dalam daftar tanaman terlarang di Indonesia.
2. Standarisasi bahan baku dan produk uji
Proses standarisasi memastikan reproduktifitas dalam produk uji di seluruh fase. Standarisasi terdiri dari persiapan bahan baku dan produk uji, ekstraksi, dan analisis senyawa aktif atau senyawa identitas kualitatif dan kuantitatif.
3. Sponsor atau produsen harus menyadari bahwa produksi produk uji harus konsisten di setiap langkah dan mengikuti standar CPOTB.
4. Menilai data non-klinis untuk keamanan dan faktor-faktor lainnya. Bagaimana LD50, data toksisitas akut.
5. Memantau persiapan kompetensi
6. Pemilihan lokasi uji klinis, pemilihan peneliti, dan persiapan implementasi.
7. Penyusunan protokol uji klinis
8. Catatan uji tambahan untuk uji klinis
9. Jaminan mutu dalam pelaksanaan uji klinis dan akurasi data
10. Persetujuan dokumen/pelaksanaan uji klinis
11. Izin uji klinis dari komite etik dan regulator

12. Persetujuan dan perekrutan subjek. Perekrutan subjek sangat penting sebelum penelitian klinis dimulai. Dalam hal ini, calon relawan tidak boleh berpartisipasi dalam eksperimen klinis hingga menerima penjelasan dan izin tertulis
13. Memeriksa dan mendaftarkan subjek
14. Mengelola kejadian buruk dan laporan lainnya
15. Manajemen data untuk penelitian
16. Kesimpulan penelitian.

3.4 Regulasi Uji Klinik

3.4.1 Peraturan perundang-undangan

Peraturan undang-undang yang digunakan yaitu :

1. Undang-Undang Republik Indonesia nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Presiden RI, 2023).
2. Undang-Undang Republik Indonesia nomor 11 tahun 2019 tentang Sistem Nasional Ilmu Pengetahuan dan Teknologi (Indonesia, 2019).
3. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia nomor 48 tahun 2009 tentang Penelitian, Pengembangan, dan Penerapan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi yang Berisiko Tinggi dan Berbahaya (Presiden RI, 2009).
4. Peraturan Pemerintah nomor 41 tahun 2006 tentang Perizinan Melakukan Kegiatan Penelitian dan Pengembangan Bagi Perguruan Tinggi Asing, Lembaga Penelitian dan Pengembangan Asing, Badan Usaha Asing, dan Orang Asing (Peraturan Pemerintah Republik Indonesia, 2006).
5. Peraturan Pemerintah (PP) Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Pemerintah Pusat, 2024).
6. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 63 tahun 2017 tentang Cara Uji Klinik Alat Kesehatan Yang Baik (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2017).

7. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 66 tahun 2013 tentang Penyelenggaraan Registri Penelitian Klinik (Indonesia, 2013).
8. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1333/MENKES/SK/X/2002 tentang Persetujuan Penelitian Kesehatan terhadap Manusia (Indonesia, 2002).
9. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1031/MENKES/SK/VII/2005 tentang Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan (Menteri Kesehatan RI, 2005)
10. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 657/MENKES/PER/VIII/2009 tentang Pengiriman dan Penggunaan Spesimen Klinik, Materi Biologik dan Muatan Informasinya (PERMENKES RI, 2009).
11. Peraturan Menteri Negara Riset dan Teknologi Republik Indonesia nomor 59 Tahun 2015 tentang Perizinan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Yang Berisiko (PERMENKES RI, 2015).
12. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia nomor 8 tahun 2024 tentang Tata Laksana Persetujuan Uji Klinik (Pemerintah Pusat, 2024).¹⁰

3.4.2 Sanksi

Pelanggaran terhadap perizinan akan dijatuhi sanksi administratif mulai dari teguran, peringatan, pemberhentian sementara kegiatan, sampai dengan pembatalan atau pencabutan izin oleh instansi pemberi izin. Sanksi dapat juga berupa sanksi pidana penjara dan/atau denda sesuai dengan peraturan perundang-undangan terhadap Uji Klinik yang mengakibatkan bahaya bagi keselamatan manusia, kesehatan masyarakat, kelestarian fungsi lingkungan hidup, kerukunan bermasyarakat, keselamatan bangsa, dan merugikan negara (BPOM, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- BPOM (2014) 'Pedoman Uji Klinik Obat Herbal', Badan Pengawas Obat dan Makanan, pp. 1–16.
- BPOM (2024) 'Peraturan BPOM No 8 Tahun 2024 Tentang Tata Laksana Persetujuan Pelaksanaan Uji Klinik', pp. 1–121.
- BPOM RI (2014) 'Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2014', Bpom Ri, 2014, pp. 1–16.
- DR. Saiman, R. (2008) 'Metlit BAB VI.pdf', Metodologi Penelitian Biomedis. [Preprint].
- Halim, F.X.S. et al. (2019) 'Konsep Dasar Uji Klinik', Bunga Rampai Uji Klinik, (October 2022), pp. 7–28.
- Indonesia, menteri kesehatan republik (2002) 'KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 1333/MENKES/SK/X/2002 TENTANG PERSETUJUAN PENE', p. 649.
- Indonesia, M.K.R. (2013) 'PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 66 TAHUN 2013 TENTANG PENYELENGGARAAN REGISTRASI PENELITIAN KLINIK', 26(4), pp. 1–37.
- Indonesia, P.R. (2019) 'Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 11 Tahun 2019 tentang Sistem Nasional Ilmu Pengetahuan dan Teknologi', Negara Republik Indonesia, pp. 1–83. Available at: <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/117023/uu-no-11-tahun-2019>.
- Mahan, V.L. (2014) 'Clinical Trial Phases', International Journal of Clinical Medicine, 05(21), pp. 1374–1383. Available at: <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.521175>.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia (2017) 'PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 63

TAHUN 2017 TENTANG CARA UJI KLINIK ALAT KESEHATAN YANG BAIK', 11(1), pp. 92–105.

Menteri Kesehatan RI (2005) 'KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 1031/Menkes/SKA/11/2005 TENTANG PEDOMAN NASIONAL ETIK PENELITIAN KESEHATAN'.

Pemerintah Pusat (2024) 'Peraturan Pemerintah (PP) Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan', (226975), p. 656. Available at: <https://peraturan.bpk.go.id/Details/294077/pp-no-28-tahun-2024>.

Peraturan Pemerintah Republik Indonesia (2006) 'Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 41 Tahun 2006 tentang Perizinan Melakukan Kegiatan Penelitian dan Pengembangan bagi Perguruan Tinggi Asing, Lembaga Penelitian dan Pengembangan Asing, Badan Usaha Asing, dan Orang Asing', pp. 1–20. Available at: <https://peraturan.bpk.go.id/Home/Details/49180/pp-no-41-tahun-2006>.

PERMENKES RI (2009) 'PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 657/MENKES/PER/VIII/2009 TENTANG PENGIRIMAN DAN PENGGUNAAN SPESIMEN KLINIK, MATERI BIOLOGIK DAN MUATAN INFORMASINYA', pp. 1–33.

PERMENKES RI (2015) 'PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR 59 TAHUN 2015 TENTANG PERIZINAN PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN KESEHATAN YANG BERISIKO TINGGI DAN BERBAHAYA', 151, pp. 10–17.

Presiden RI (2009) 'PERATURAN PEMERINTAH REPUBLIK INDONESIA NOMOR 48 TAHUN 2009 TENTANG PERIZINAN PELAKSANAAN KEGIATAN PENELITIAN,

PENGEMBANGAN, DAN PENERAPAN ILMU PENGETAHUAN DAN TEKNOLOGI YANG BERISIKO TINGGI DAN BERBAHAYA', (Kolisch 1996), pp. 49–56.

Presiden RI (2023) 'Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2023 Tentang Kesehatan', Undang-Undang, (187315), pp. 1–300.

Rahmatini (2020) 'Evaluation and Drug Efficiency and Savety (Clinical Testing)', *Majalah Kedokteran Andalas*, 34(1), pp. 31–38.

Susanti, N. (2017) 'Bab viii uji klinik sediaan obat'.

Thorat, S.B. et al. (2010) 'Clinical trial: A review', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1(2), pp. 101–106.

BAB 4

MANUFAKTUR DAN PRODUKSI OBAT

4.1 Pendahuluan

Secara historis, banyak agen farmasi berasal dari zat kimia alami yang ditemukan secara kebetulan daripada kesengajaan. Namun, dalam beberapa dekade terakhir, para ilmuwan melakukan penelitian yang lebih sistematis dan menemukan banyak molekul dengan sifat obat yang menarik. Proses pengembangan obat menjadi sangat rumit, dimana ratusan bahkan ribuan molekul potensial diuji. Dengan kata lain, pengembangan obat berfokus pada peralihan dari penemuan obat secara kebetulan menjadi proses penelitian yang lebih sistematis. Proses pengembangan obat baru sangat kompleks dan melibatkan pengujian ribuan molekul (Turner, 2010).

Pengembangan obat penurun kolesterol merupakan contoh dari proses penelitian dan pengembangan (R&D) obat. Mevastatin, salah satu obat penurun kolesterol dari kelompok statin, berasal dari produk alami yang berasal dari metabolit jamur dan menurunkan kadar kolesterol dalam darah dengan menghambat enzim HMG CoA reduktase (Turner, 2010).

Pengembangan obat memerlukan proses panjang dan biaya yang sangat besar, mulai dari tahap penemuan senyawa baru hingga mendapatkan izin untuk dipasarkan, sehingga diperlukan manajemen yang baik dalam proses pengembangan obat untuk meminimalkan risiko kegagalan (Suresh & Basu, 2008).

Manufaktur dalam pengembangan obat sangat penting. Awalnya dibutuhkan jumlah obat yang sangat kecil, dan produksi ini biasanya dilakukan dalam skala laboratorium.

Jumlah sediaan semakin besar seiring berjalannya pengembangan klinis. Setelah obat disetujui oleh badan pengawas, maka diperlukan manufaktur komersial skala komersial.

Mulai dari identifikasi kandidat obat hingga produksi secara komersial, proses manufaktur dan produksi obat sangat kompleks dan memerlukan pertimbangan cermat. Bentuk akhir obat, seperti sediaan tablet, injeksi, sirup, dan lain-lain dapat diproduksi secara komersial dengan kualitas yang terjamin, berkhasiat, dan aman.

Pengembangan obat tidak hanya tentang menemukan molekul zat aktif yang efektif, tetapi juga memastikan bahwa obat tersebut dapat diproduksi, disimpan, dan diberikan dengan aman dan efektif kepada pasien.

Dalam pengembangan obat, tidak hanya efektivitas obat (farmakodinamika) yang penting, tetapi juga bagaimana obat tersebut berperilaku di dalam tubuh (farmakokinetika). Agar obat bekerja dengan baik, obat harus mencapai tempat kerjanya di dalam tubuh dalam bentuk sediaan yang tepat.

4.2 Gambaran Umum Farmasetika, Farmakokinetika, dan Farmakodinamika

Dalam terapi obat, ada tiga fase yang perlu diperhatikan: fase farmasetika, dimana molekul obat diberikan ke tubuh; fase farmakokinetika, dimana molekul obat bergerak di dalam tubuh menuju reseptor targetnya; dan fase farmakodinamika, dimana molekul obat berinteraksi dengan reseptor target tersebut (Turner, 2010).

4.2.1 Fase farmakodinamika

Farmakodinamika merupakan studi tentang efek yang ditimbulkan obat dalam tubuh, seperti menurunkan tekanan darah. Fase farmakodinamik dimulai ketika molekul obat mencapai reseptor targetnya sehingga menghasilkan efek

farmakologis. Ilustrasi molekul obat seperti kunci dan reseptor seperti gembok. Agar kunci bisa membuka gembok, maka bentuk kunci harus cocok dengan lubang gembok. Begitu juga dengan molekul obat dan reseptor. Molekul obat dirancang agar bentuknya cocok dengan reseptor tertentu di dalam tubuh. Ketika molekul obat berikatan dengan reseptor, akan terjadi reaksi kimia yang memicu efek terbentuk, seperti menurunkan demam atau mengurangi rasa sakit (Wijaya *et al.*, 2023).

4.2.2 Fase farmakokinetika

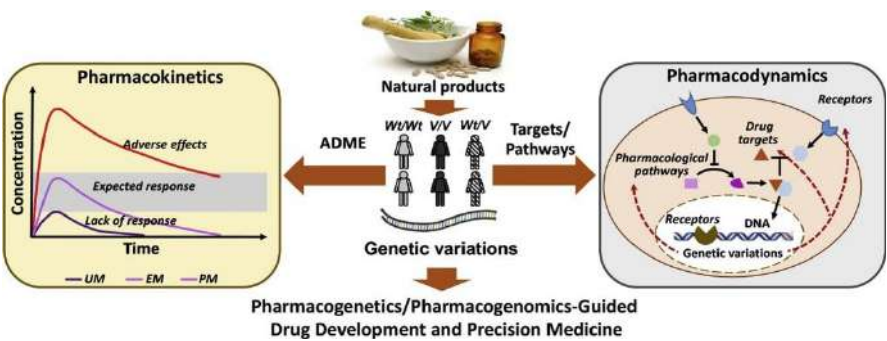
Farmakokinetika menggambarkan perjalanan obat di dalam tubuh, dimulai dari pemberian obat hingga proses pengeluarannya dari sistem tubuh. Dengan memahami fase farmakokinetika, kita dapat mengetahui bagaimana cara obat bekerja di dalam tubuh dan bagaimana mengoptimalkan penggunaan obat. Profil farmakokinetika suatu obat menentukan seberapa besar peluang obat menentukan seberapa besar peluang obat untuk memberikan efek farmakologis. Proses farmakokinetika yang menentukan konsentrasi obat adalah absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (Wijaya *et al.*, 2023).

4.2.3 Fase farmasetika

Fase farmasetika dimulai dari saat obat diberikan, misalnya dalam bentuk sediaan tablet hingga obat tersebut mulai diserap oleh tubuh. Dengan memahami fase farmasetika, kita dapat merancang formulasi obat yang efektif dan aman.

Zat aktif obat biasanya jumlahnya tidak banyak dan hanya sebagian kecil dari suatu tablet. Bahan tambahan atau eksipien juga termasuk komponen produk obat. Beberapa eksipien melindungi molekul obat dari serangan kimia potensial yang dapat merusak struktur kimia molekul saat melalui mulut, saluran pencernaan, dan cairan tubuh. Eksipien lain membantu

molekul obat bergerak melalui saluran pencernaan, lalu melepaskan zat aktif agar diserap usus halus. Pada tahap ini, zat aktif telah dilepaskan dari sediaan formulasinya (Anief, 2021).



Gambar 4.1. Ilustrasi keterkaitan fase farmasetika, farmakokinetika, dan farmakodinamika
(Sumber : Rao *et al.*, 2019)

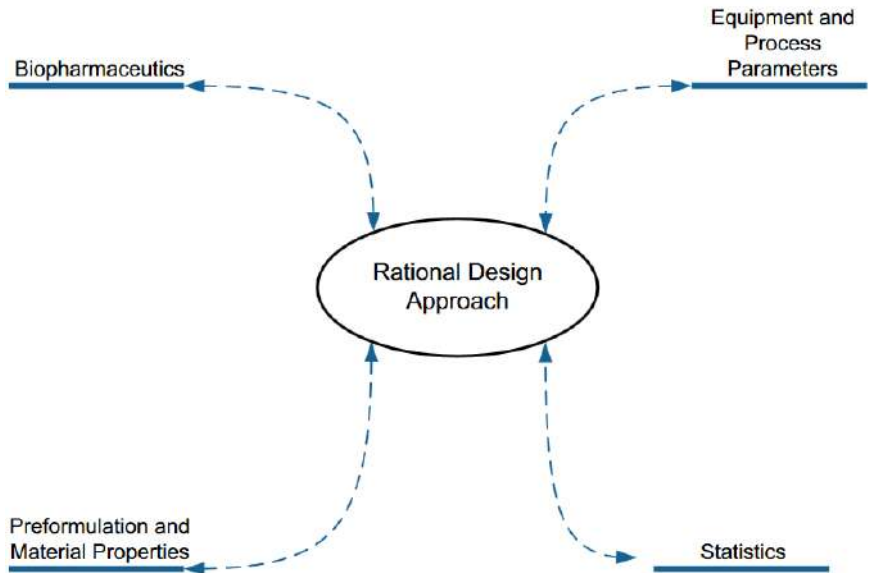
4.3 Pengembangan Formulasi

4.3.1 Pendekatan *Quality by Design* (QbD) dan Pengembangan Rasional

Perancangan obat bukanlah hal sederhana. Formulator perlu mempertimbangkan berbagai faktor, mulai dari jenis bentuk obat (misalnya sediaan padat, cair, atau semisolid), bahan tambahan atau eksipien yang digunakan, hingga kekuatan dosis. Pendekatan *Quality by Design* atau QbD merupakan pendekatan ilmiah yang sistematis untuk perancangan dan pengembangan produk yang memastikan kualitas terbangun melalui pemahaman dan pengendalian formulasi serta variabel manufaktur (Mittal, 2017). Alih-alih hanya menguji kualitas obat setelah diproduksi, QbD menekankan pada pemahaman mendalam tentang bagaimana bahan baku, proses produksi, dan berbagai faktor lainnya mempengaruhi kualitas akhir obat.

Di bawah paradigma QbD, produk dirancang untuk memenuhi kebutuhan pasien dan secara konsisten memenuhi

atribut kualitas produk yang kritis, dan dampak bahan awal serta parameter proses terhadap kualitas produk dipahami. Selain itu, sumber variasi proses yang kritis diidentifikasi dan dikendalikan, dan proses terus dipantau dan diperbarui agar kualitas konsisten dari waktu ke waktu. Pendekatan menyeluruh ini mewujudkan filosofi desain rasional.



Gambar 4.2. Elemen pendekatan desain rasional
(Sumber : Mittal, 2017)

4.3.2 Profil *Quality Target Product Profile* (QTPP)

QTPP berfokus pada aspek kualitas dari produk obat yang akan dihasilkan. Dengan kata lain, QTPP menggambarkan secara detail seperti apa kualitas obat yang diinginkan, mulai dari bentuk fisiknya (tablet, kapsul, sirup, dan lain-lain), kekuatan dosis, hingga kondisi penyimpanan dan penanganan yang tepat. QTPP menjadi penting karena alasan berikut:

1. Panduan pengembangan: QTPP menjadi peta jalan bagi tim pengembangan obat untuk memastikan bahwa produk akhir

memenuhi semua persyaratan kualitas yang telah ditetapkan.

2. Komunikasi yang efektif: QTPP memungkinkan semua pihak yang terlibat dalam pengembangan obat (ilmuwan, regulator, dan produsen) memiliki pemahaman yang sama tentang tujuan kualitas produk.
3. Pengambilan keputusan: informasi yang tercantum dalam QTPP dapat digunakan untuk mengambil keputusan yang tepat terkait pemilihan bahan baku, proses produksi, dan pengujian kualitas.

Adapun komponen utama dalam QTPP adalah

1. Bentuk sediaan dan kekuatan: menjelaskan bentuk fisik obat (tablet, kapsul, sirup, dan lain-lain) dan jumlah zat aktif dalam setiap dosis pemberian.
2. Deskripsi: memberikan deskripsi rinci tentang penampilan fisik obat, seperti warna, ukuran, bentuk, dan karakteristik lainnya.
3. Cara penyediaan/penyimpanan dan penanganan produk: menentukan kondisi penyimpanan yang optimal untuk menjaga kualitas obat, serta cara penanganan yang aman selama distribusi dan penggunaan.

Informasi dalam QTPP dapat dikaitkan dengan berbagai parameter desain yang lebih teknis, seperti pemilihan eksipien, proses pembuatan, dan pengujian stabilitas. Tabel 4.1 memberikan gambaran lebih lanjut tentang hubungan antara QTPP dan parameter desain sediaan oral padat.

Tabel 4.1. Hubungan parameter desain sediaan oral padat dengan QTPP (Mittal, 2017)

Elemen QTPP	Komponen yang dibutuhkan untuk desain bentuk sediaan padat
Bentuk sediaan dan kekuatan	• Bentuk sediaan (kapsul atau tablet) • Kekuatan dosis
Deskripsi	• Penampilan fisik obat • Ukuran bentuk sediaan • Bobot sediaan • Bahan tambahan atau eksipien
Cara penyediaan/penyimpanan dan penanganan	• Jenis kemasan primer • Kondisi penyimpanan yang tepat • Jumlah dosis dalam setiap kemasan

4.3.3 Pengembangan Komposisi

Setelah sifat-sifat zat aktif obat dipelajari dan eksipien yang diinginkan dipilih, seorang formulator perlu mengembangkan komposisi awal dan proses manufaktur. Komposisi dapat merujuk pada perpaduan antara zat aktif (obat yang memberikan efek terapi) dan eksipien (bahan tambahan yang membantu dalam pembuatan, stabilitas, atau pemberian obat). Komposisi formula dan proses manufaktur saling terkait dan bisa saja dimodifikasi untuk mencapai QTPP yang diinginkan. Berikut ini merupakan proses pengembangan komposisi:

1. Pemahaman zat aktif: sifat fisik dan kimia zat aktif penting untuk menentukan bagaimana zat tersebut akan

berinteraksi dengan eksipien lain dan bagaimana karakteristik formulasi akhir.

2. Pemilihan eksipien: eksipien dipilih berdasarkan fungsinya, seperti pengikat, pelicin, atau pengisi. Pemilihan eksipien yang tepat akan mempengaruhi sifat fisik dan kimia dari produk akhir.
3. Pengembangan komposisi awal: formulator akan merancang komposisi awal dengan menggabungkan zat aktif dan eksipien dalam proporsi yang tepat.
4. Pengembangan proses manufaktur: proses pembuatan obat dirancang untuk menghasilkan produk yang konsisten dan memenuhi spesifikasi kualitas.

Komposisi dan proses manufaktur yang dikembangkan harus selaras dengan QTPP. Jika ada ketidaksesuaian, maka komposisi atau proses perlu dimodifikasi. Sebab itu, evaluasi perlu dilakukan karena:

1. Memastikan kualitas: evaluasi memastikan bahwa komposisi dan proses yang dipilih dapat menghasilkan produk yang memenuhi semua persyaratan kualitas yang telah ditetapkan dalam QTPP.
2. Mengoptimalkan proses: evaluasi memungkinkan identifikasi dan perbaikan potensi masalah dalam formulasi atau proses produksi.
3. Mengurangi biaya: dengan melakukan evaluasi yang tepat, kita dapat menghindari pemborosan waktu dan sumber daya.

Pengembangan komposisi obat adalah langkah krusial dalam proses pembuatan obat. Proses ini melibatkan pemilihan bahan baku yang tepat, perancangan formulasi, dan pengembangan produksi yang sesuai. Semua langkah ini harus dilakukan dengan mempertimbangkan QTPP untuk memastikan

bahwa produk akhir memenuhi standar kualitas yang ditetapkan.

4.4 Panduan Umum Pengembangan Produk Obat

Produk obat harus diproduksi secara berulang dengan kualitas, efisiensi, dan biaya yang terjangkau secara konsisten. Panduan umum dapat membantu memastikan keberhasilan pengembangan obat dalam manufaktur dan produksi obat. Ada banyak tantangan dalam mengembangkan obat, termasuk formulasi, stabilitas, dan skala produksi.

Namun, tantangan ini dapat diatasi dengan pendekatan yang tepat, seperti QbD dan pengalaman dari pengembangan produk obat pada tahap klinis dan komersialisasi, panduan regulasi untuk industri dari badan regulasi di seluruh dunia, dan tinjauan terkini tentang manufaktur dan pengembangan obat. Aspek penting dari pengembangan produk obat adalah proses dan kualitas zat aktif obat yang harus dijaga sejak tahap awal pengembangan hingga komersialisasi.

Di sini akan diuraikan panduan umum yang efisien untuk formulasi, pengembangan produk obat, dan manufaktur tahap awal hingga validasi proses dan komersialisasi. Panduan ini bersifat fleksibel dan dapat disesuaikan dengan jenis obat yang sedang dikembangkan.

4.4.1 Pengembangan Pra-Klinis / Fase I

Tahap ini bertujuan mendapatkan izin untuk memulai uji klinis pada manusia (Fase I). Berbagai aktivitas dilakukan untuk memastikan bahwa obat tersebut aman dan efektif, seperti pengembangan proses produksi, pengembangan formulasi obat, pengujian keamanan pada hewan, penulisan dokumen teknis, dan pengajuan izin ke badan pengawas obat (Sampathkumar & Kerwin, 2023).

1. Pengembangan *Quality Target Product Profile* (QTPP)

Sebelum memulai aktivitas pengembangan, sangat penting untuk mendefinisikan *Quality Target Product Profile* (QTPP) atau Profil Produk Sasaran Mutu. QTPP berfungsi sebagai panduan untuk memastikan kualitas obat yang dihasilkan sesuai dengan standar yang ditetapkan. Dokumen ini mencakup semua aspek terkait kualitas obat, mulai dari bahan baku hingga produk jadi. QTPP berfokus pada atribut karakteristik mutu produk, termasuk penggunaan yang dimaksudkan dalam pengaturan klinis, rute pemberian, bentuk sediaan, sistem pengiriman, kekuatan dosis, formulasi, kondisi penyimpanan, sistem penutupan wadah, dan kriteria mutu produk obat (misalnya sterilitas, kemurnian, stabilitas, dan pelepasan obat) yang sesuai untuk produk jadi yang dimaksud.

Pentingnya QTPP dapat digunakan untuk membantu memilih modalitas dan molekul kandidat akhir selama fase pra-klinis pengembangan. Dokumen ini penting untuk membangun program pengembangan berbasis *Quality by Design* (QbD) dan digunakan sebagai panduan untuk menetapkan karakteristik produk obat yang akan diujikan program klinis. QTPP membantu dalam perencanaan, pengembangan, dan produksi obat yang efektif. QTPP pun dianggap sebagai dokumen 'hidup' yang terus diperbaharui seiring diperolehnya pengetahuan baru dari produk.

2. Pengembangan Uji Analisis

Pengembangan uji analisis untuk menentukan degradasi dan profil impuritas dari produk obat sering dilakukan bersamaan dengan pengembangan proses produksi dan formulasi. Metode analisis yang digunakan biasanya mencakup kualitas, keamanan, kuantitas, dan

kemurnian, termasuk yang terkait dengan proses dan produk.

3. Pengembangan Formulasi

Pengembangan formulasi adalah proses merancang komposisi yang tepat dari suatu produk, termasuk bahan aktif dan bahan tambahan (eksipien) yang akan digunakan. Idealnya, pengembangan formulasi dilakukan secara paralel dengan pengembangan proses manufaktur, karakterisasi entitas molekuler, dan penetapan uji analitis.

Kita juga perlu memahami dan mengendalikan profil kemurnian produk selama proses pengembangan. Profil kemurnian dapat mempengaruhi stabilitas, efektivitas, dan keamanan produk.

Partikel bisa saja terbentuk dalam suatu produk jadi dan penting mengkarakterisasi partikel tersebut. Partikel ini dapat mempengaruhi kualitas dan efektivitas obat. Dengan mengkarakterisasi partikel, kita dapat mengetahui ukuran, bentuk, dan jumlah partikel yang ada. Informasi ini penting untuk memahami penyebab terbentuknya partikel dan cara mencegahnya.

Pemilihan wadah yang tepat juga penting untuk menjaga stabilitas formulasi obat. Wadah yang telah ditentukan dan memenuhi syarat dapat mempercepat proses pengembangan dan mengurangi biaya produksi.

Perencanaan yang matang dan penggunaan bahan baku yang berkualitas penting dalam pengembangan formulasi. Tujuannya adalah untuk menghasilkan produk yang aman, efektif, dan memenuhi semua persyaratan regulasi.

4.4.2 Fase II

Setelah melewati fase I, maka dilakukan uji klinis fase II untuk mengevaluasi efektivitas obat dalam mengobati suatu penyakit. Dalam fase ini, obat diuji pada kelompok pasien yang lebih besar dan beragam untuk melihat apakah obat tersebut benar-benar bekerja.

Proses pada fase I dapat digunakan untuk studi fase II. Tujuan utama dari pengembangan fase II untuk mengumpulkan data yang cukup untuk mendukung pengajuan izin pemasaran obat. Pengembangan produk jadi tahap akhir (Fase II, Fase III, dan persiapan produksi komersial) membutuhkan lebih banyak upaya dibandingkan tahap awal. Hal ini disebabkan beberapa faktor, seperti:

1. Redesain formulasi: formulasi obat seringkali disesuaikan untuk memastikan kualitas, potensi, dan keamanan yang lebih baik.
2. Persyaratan regulasi: semakin dekat dengan peluncuran produk ke pasar, persyaratan regulasi yang harus dipenuhi semakin ketat.
3. Tuntutan pasien: obat dirancang untuk memenuhi kebutuhan pasien, seperti memudahkan penggunaan dan meminimalisir efek samping.

a. QTPP dan Metode Analisis

Persyaratan produk jadi yang tercantum dalam QTPP perlu disesuaikan dengan karakteristik terbaru untuk komersialisasi, termasuk desain akhir produk jadi. QTPP semacam "*blueprint*" produk jadi. Semua pengembangan obat harus mengikuti *blueprint* agar obat dapat dipasarkan.

b. Pengembangan Formulasi

Formulasi yang dikembangkan selama tahap pra-klinis dan Fase I mungkin tidak sesuai untuk digunakan dalam uji klinis Fase II. Hal ini dikarenakan adanya

peningkatan ekspektasi untuk produk yang berpusat pada pasien, seperti stabilitas yang lebih baik dan kemudahan penggunaan (Sampathkumar dan Kerwin, 2023).

Contohnya, untuk seberapa besar produk biologis atau vaksin, persyaratan penyimpanan menjadi lebih ketat, membutuhkan suhu 2-8°C selama minimal 2 tahun dengan stabilitas tambahan hingga satu bulan pada suhu ruang. Kondisi penyimpanan yang lebih ketat ini dapat meningkatkan kemungkinan terbentuknya partikel subvisibel dan visibel serta modifikasi pascatranslasi yang dapat mengurangi potensi atau membentuk partikel.

Kompleksitas formulasi juga akan berpengaruh. Misalnya, formulasi untuk produk biologis seringkali lebih kompleks dibandingkan obat konvensional. Hal ini karena protein dan molekul biologis sangat sensitif terhadap perubahan lingkungan seperti suhu, pH, dan interaksi dengan bahan kemasan. Perubahan kecil dalam formulasi dapat berdampak pada stabilitas produk. Pengembangan formulasi melibatkan berbagai disiplin ilmu, seperti farmasi, biologi, dan teknik. Kolaborasi antara tim formulasi, analisis, klinis, dan regulator sangat penting untuk memastikan keberhasilan pengembangan produk.

c. Studi Tambahan yang Mendukung Pengembangan Formulasi

Sejumlah studi tambahan mungkin juga diperlukan selain reformulasi, termasuk studi transportasi, studi fotostabilitas, studi stabilitas penggunaan terbaru, dan studi tambahan sistem wadah/penutup. Berikut penjelasan lebih detail mengenai masing-masing studi:

- 1) Studi transportasi: menguji bagaimana obat bergerak dalam tubuh setelah diberikan. Ini penting untuk memahami seberapa banyak obat yang mencapai target organ dan berapa lama obat bertahan dalam tubuh.
 - 2) Studi fotostabilitas: menguji bagaimana obat bereaksi terhadap cahaya. Beberapa obat bisa terurai atau berubah sifatnya jika terkena cahaya.
 - 3) Studi stabilitas penggunaan terbaru: menguji stabilitas obat selama penggunaan sehari-hari, misalnya setelah dibuka atau setelah dicampur dengan cairan infus atau pelarut.
 - 4) Studi sistem wadah/penutup: menguji kompatibilitas obat dengan wadah dan penutupnya. Beberapa bahan kemasan bisa berinteraksi dengan obat dan mengubah sifatnya.
 - 5) Pengembangan plasebo diperlukan untuk memastikan bahwa efek yang diamati pada kelompok yang diberikan obat benar-benar disebabkan oleh obat tersebut, bukan karena plasebo.
- d. Wadah atau kemasan produk

Ada banyak jenis wadah yang bisa digunakan, seperti vial kaca, plastik, *polycellonium*, dan lain-lain. Pilihan wadah yang tepat sangat mempengaruhi kualitas dan mutu obat. Bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan obat dan kemasan dapat berinteraksi satu sama lain. Interaksi ini dapat menyebabkan perubahan pada sifat obat, seperti penurunan kualitas bahkan kerusakan obat. Banyak cara untuk mengatasi masalah yang terkait dengan kemasan obat. Para ahli farmasi dapat memilih jenis wadah, penutup, dan pelapis yang paling sesuai untuk suatu jenis obat

tertentu. Pilihan kemasan yang tepat dapat memastikan bahwa obat tetap berkualitas dan aman hingga sampai ke tangan pasien.

e. Studi Ketahanan Formulasi

Studi ketahanan formulasi menggunakan desain eksperimen (DoE) akan menunjukkan hubungan antara faktor-faktor yang mempengaruhi suatu proses dan hasil luarannya, serta mengoptimalkan formulasi. Studi ketahanan ini bertujuan untuk:

- 1) Memahami hubungan sebab-akibat: menganalisis bagaimana perubahan faktor-faktor tertentu (misalnya, jenis eksipien dan suhu penyimpanan) dapat mempengaruhi kualitas dan karakteristik produk akhir.
- 2) Menentukan rentang yang dapat diterima: menentukan batas-batas yang masih dapat diterima untuk setiap variabel dalam formulasi, sehingga produk yang dihasilkan tetap konsisten dan memenuhi standar kualitas.
- 3) Mencegah masalah di masa depan: dengan memahami potensi variabilitas dalam proses produksi, masalah kualitas dapat diantisipasi dan dihindari sejak awal.

Waktu yang tepat untuk melakukan studi DoE adalah sesegera mungkin setelah formulasi dikembangkan dan bahan baku yang representatif tersedia. Hal ini memungkinkan untuk menentukan rentang eksipien dan formulasi lainnya sebelum menetapkan spesifikasi untuk *batch* produksi Fase III dan komersial. Tujuan akhir dari studi ketahanan ini adalah untuk memastikan bahwa produk obat yang dihasilkan memiliki kualitas yang konsisten, aman, dan efektif. Hasil dari studi ini

akan digunakan untuk menetapkan spesifikasi produk, prosedur produksi, dan kriteria penerimaan produk.

4.4.3 Fase III

1. Tahapan Validasi Proses

Aktivitas yang terkait dengan tahap ini diarahkan untuk mengembangkan dan finalisasi proses, formulasi, dan metode analitik lebih lanjut. Validasi proses adalah serangkaian aktivitas yang dilakukan untuk membuktikan bahwa proses produksi obat dapat secara konsisten menghasilkan produk yang berkualitas dan memenuhi standar keamanan serta kemanjuran.

Tujuan utama validasi proses adalah:

- a. Memastikan proses produksi dapat diulang secara konsisten.
- b. Membuktikan bahwa produk yang dihasilkan memenuhi persyaratan kualitas yang telah ditetapkan.
- c. Mendukung pengajuan izin edar obat kepada badan pengawas obat.

Tahapan validasi proses:

- a. Tahap 1 - Desain proses: pada tahap ini, ditentukan bagaimana proses produksi akan dilakukan secara komersial. Desain proses ini didasarkan pada hasil penelitian dan pengembangan sebelumnya.
- b. Tahap 2 - Kualifikasi proses: pada tahap ini bertujuan untuk membuktikan bahwa desain proses yang telah dibuat dapat dijalankan secara konsisten dan menghasilkan produk yang berkualitas. Biasanya, dilakukan beberapa kali produksi untuk membuktikan konsistensi proses.
- c. Tahap 3 - Verifikasi Proses Berkelanjutan: Setelah proses produksi didesain dan diuji (tahap 1 dan tahap 2), tahap ketiga ini memastikan bahwa proses tersebut

tetap terkendali dan konsisten dalam jangka panjang. Jaminan berkelanjutan bermakna bahwa perusahaan terus memantau dan mengevaluasi proses produksi secara berkala, bahkan setelah proses dinyatakan valid. Semua parameter dan variabel dalam proses produksi tetap berada dalam batas yang telah ditetapkan. Tidak ada deviasi atau penyimpangan proses yang signifikan dan produksi berjalan sesuai prosedur. Semua data yang diperoleh dari proses produksi harus berada dalam rentang yang telah ditentukan.

Dengan melakukan validasi proses, perusahaan farmasi dapat:

- a. Menjamin keamanan dan kemanjuran produk obat.
- b. Memenuhi persyaratan regulasi yang berlaku.
- c. Meningkatkan kepercayaan konsumen terhadap produk.

2. Menyempurnakan QTPP untuk komersialisasi material

Setelah menyelesaikan studi klinis Fase II, tim peneliti akan melakukan penyempurnaan terhadap QTPP. Penyempurnaan ini didasarkan pada data yang diperoleh dari studi klinis. Beberapa parameter yang bisa saja diperbarui dalam QTPP seperti profil stabilitas, hasil klinis, keamanan, kemanjuran, dan imunogenisitas, bentuk sediaan dan kemasan.

Penyempurnaan QTPP merupakan langkah penting karena menjadi acuan dalam proses produksi dan pengembangan produk selanjutnya. QTPP yang telah disempurnakan akan memastikan bahwa produk yang dihasilkan sesuai dengan standar kualitas yang telah ditetapkan. QTPP juga akan mencakup metode analisis yang diperlukan untuk menguji kualitas produk.

3. Manufaktur Internal

Proses produksi, baik yang dilakukan sendiri atau kerja sama produksi dengan perusahaan lain (*toll manufacturing*), harus selaras untuk memastikan kualitas dan efisiensi. Perusahaan perlu memiliki kriteria yang jelas untuk memilih perusahaan *toll manufacturing* yang tepat. Kesesuaian fasilitas dengan QTPP dapat menjadi panduan dalam memilih. Selain QTPP, faktor lain yang perlu dipertimbangkan sebagai berikut:

- a. Persyaratan teknis: fasilitas harus memenuhi persyaratan teknis yang diperlukan untuk produksi obat.
- b. Kapasitas produksi: fasilitas harus mampu memproduksi obat dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan komersial.
- c. Biaya produksi yang efisien.
- d. Fasilitas produksi memadai dan manajemen kualitas yang baik agar memastikan kualitas produk.
- e. Memiliki izin dan sertifikasi yang diperlukan untuk produksi obat.

Idealnya, bahan uji klinis akhir dan produksi komersial harus diproduksi di tempat yang sama untuk memastikan kesamaan produk.

4. Studi Kompatibilitas Penggunaan

Studi ini bertujuan untuk memastikan bahwa produk obat yang sedang dikembangkan dapat berinteraksi secara aman dan efektif dengan berbagai peralatan medis yang akan digunakan selama pemberian obat kepada pasien.

5. Produksi Skala Kecil

Ini merupakan tahap awal dalam produksi obat, dimana proses produksi diuji dan dioptimalkan pada skala

lebih kecil sebelum dilakukan produksi skala besar. Tujuannya untuk memastikan semua langkah dalam proses produksi berjalan dengan benar dan menghasilkan produk yang berkualitas. Adapun hasil yang diharapkan dari tahapan ini adalah laporan transfer teknologi (informasi yang diperlukan untuk memindahkan proses produksi ke fasilitas produksi komersial) dan data proses yang digunakan untuk menyusun standar prosedur operasional dan protokol produksi.

6. Produksi Obat Sesuai Cara Pembuatan Obat yang Baik

Produksi obat yang memenuhi standar pembuatan obat yang baik dan digunakan untuk uji klinis. Sebelum memulai produksi *batch*, tim akan mengevaluasi hasil dari *batch* uji coba sebelumnya untuk memastikan proses produksi berjalan dengan baik dan produk memenuhi standar kualitas. Semua tahapan produksi akan dilakukan pengujian untuk memastikan kualitas produk sesuai dengan standar. Hasil dari setiap *batch* produksi akan digunakan untuk terus memperbaiki proses produksi agar lebih efisien dan menghasilkan produk yang berkualitas. Proses produksi harus mengikuti regulasi yang berlaku.

7. Proses Pengkajian Risiko (*Risk Assessment*)

Pengkajian risiko merupakan suatu metode yang digunakan untuk mengidentifikasi, menganalisis, dan mengevaluasi potensi risiko yang dapat terjadi selama proses produksi suatu produk, khususnya dalam industri farmasi. Langkah-langkah umum dalam proses *risk assessment* sebagai berikut:

- a. Identifikasi potensi kegagalan: mengidentifikasi semua kemungkinan masalah atau kesalahan yang dapat terjadi pada setiap proses produksi.

- b. Analisis *Failure Mode and Effects Analysis*/FMEA: menganalisis setiap potensi kegagalan, penyebabnya, dan dampaknya terhadap produk akhir.
- c. Evaluasi risiko: menilai tingkat keparahan dan kemungkinan terjadinya setiap risiko.
- d. Mitigasi risiko: mengembangkan tindakan pencegahan atau perbaikan untuk mengurangi risiko.

Dalam konteks pembuatan produk obat, proses *risk assessment* sangat penting untuk memastikan bahwa produk yang dihasilkan aman dan efektif untuk digunakan oleh pasien. Beberapa hal yang perlu diperhatikan:

- a. Karakteristik proses: proses produksi perlu dikarakterisasi secara detail untuk memahami setiap langkah dan potensi risikonya.
- b. Penilaian risiko: penilaian risiko dilakukan untuk mengidentifikasi risiko yang paling signifikan dan membutuhkan perhatian khusus.
- c. Metode FMEA digunakan sebagai alat yang efektif untuk mengidentifikasi dan menganalisis potensi kegagalan dalam proses produksi.
- d. Parameter kritis: hasil dari proses *risk assessment* digunakan untuk menentukan parameter proses kritis (CPP) yang harus dikontrol secara ketat untuk memastikan kualitas produk.

Adapun manfaat proses *risk assessment* adalah:

- a. Meningkatkan kualitas produk: dengan mengidentifikasi dan mengatasi risiko, kualitas produk dapat ditingkatkan secara signifikan.
- b. Mencegah kegagalan produksi: proses *risk assessment* membantu mencegah terjadinya masalah produksi yang dapat menyebabkan kerugian finansial dan reputasi.
- c. Memenuhi regulasi: proses ini membantuk perusahaan memenuhi persyaratan regulasi yang berlaku.

- d. Meningkatkan efisiensi: dengan mengidentifikasi area yang perlu perbaikan, proses produksi dapat menjadi lebih efisien.

8. Studi Karakterisasi Proses

Studi karakterisasi proses adalah serangkaian eksperimen yang dilakukan untuk memahami bagaimana perubahan pada kondisi proses, seperti suhu, waktu, dan tekanan dapat mempengaruhi kualitas produk akhir. Tujuan utama studi karakterisasi proses adalah:

- a. Mengidentifikasi parameter kritis: menentukan faktor-faktor yang paling berpengaruh terhadap kualitas produk.
- b. Menentukan rentang operasi: menentukan batas-batas kondisi proses yang masih menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi.
- c. Membangun model proses: mengembangkan model matematis yang dapat memprediksi perilaku proses dan kualitas produk.
- d. Memvalidasi metode analisis: memastikan bahwa metode analisis yang digunakan untuk mengukur kualitas produk akurat dan andal.

Adapun langkah-langkah umum dalam studi karakterisasi proses:

- a. Perencanaan: menentukan tujuan studi, memilih parameter yang akan dipelajari, dan merancang eksperimen.
- b. Pelaksanaan: melakukan eksperimen dengan mengubah-ubah parameter proses yang telah dipilih.
- c. Analisis data: menganalisis data yang diperoleh dari eksperimen untuk mengidentifikasi hubungan antara parameter proses dan kualitas produk.

- d. Validasi model: memvalidasi model proses yang telah dibangun dengan data eksperimental yang baru.

9. Studi Transportasi

Studi transportasi adalah serangkaian pengujian yang dilakukan untuk mensimulasikan kondisi transportasi yang akan dialami oleh suatu produk, khususnya produk farmasi. Tujuan utama dari studi ini adalah untuk memastikan bahwa produk tetap stabil dan aman selama proses pengiriman dari pabrik hingga ke tangan konsumen. Hal-hal yang diuji selama studi transportasi yakni:

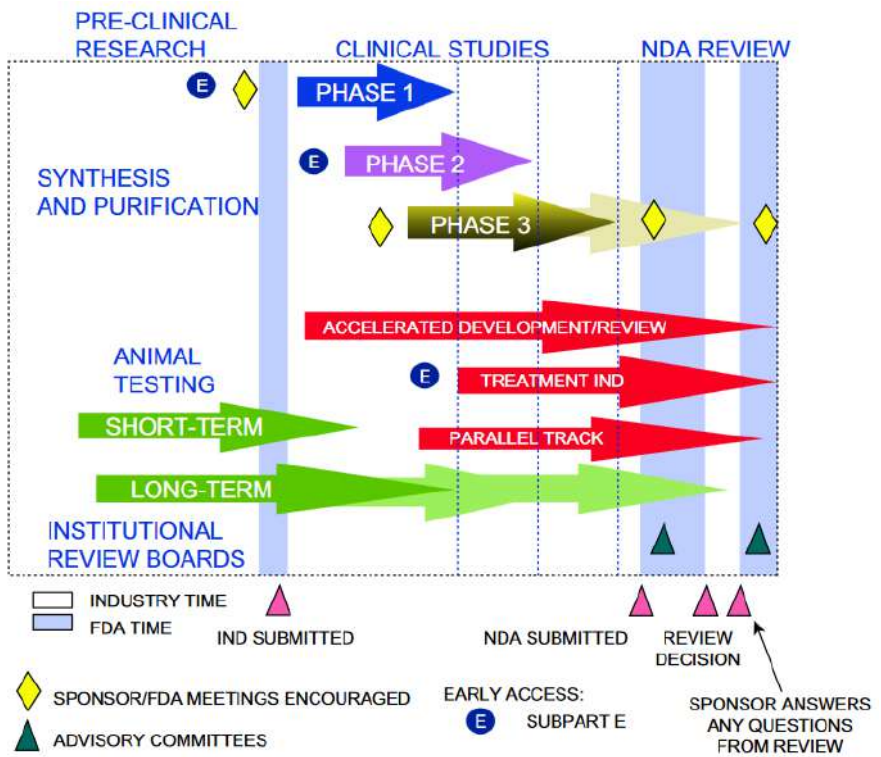
- a. Efek getaran atau guncangan: produk akan dikenai getaran dan guncangan yang disimulasikan untuk meniru kondisi selama pengiriman.
- b. Efek suhu: produk akan disimpan pada berbagai suhu untuk mensimulasikan kondisi iklim yang berbeda.
- c. Efek tekanan: produk akan dikenai tekanan untuk mensimulasikan perubahan tekanan udara selama penerbangan.

Hal-hal yang akan dicari dalam studi transportasi adalah kerusakan fisik, seperti kerusakan pada kemasan (retak atau pecah); perubahan fisikokimia, seperti perubahan warna, bau, atau viskositas; kontaminasi, dan penurunan atau hilangnya potensi.

Jika ditemukan masalah dalam studi transportasi, maka produsen perlu melakukan tindakan perbaikan, seperti:

- a. Memperbaiki formulasi: mengubah komposisi atau formula produk untuk meningkatkan stabilitasnya.
- b. Memperbaiki kemasan: menggunakan bahan kemasan yang lebih kuat atau menambahkan lapisan pelindung.

- c. Mengubah kondisi pengiriman: mengubah kondisi pengiriman, seperti menggunakan kemasan khusus atau rute pengiriman yang lebih aman.



Gambar 4.3. Proses pengembangan obat baru
(Sumber : Mittal, 2017)

4.4 Prinsip Dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

Produk farmasi hanya dapat diproduksi oleh industri farmasi yang memiliki izin untuk melakukan kegiatan pembuatan obat sesuai perundang-undangan yang berlaku. Berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan RI No. 7 tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik, CPOB adalah suatu cara pembuatan produk obat dan/atau

produk obat yang bertujuan untuk menjamin mutu produk produk obat dan/atau produk obat yang dihasilkan memenuhi persyaratan dan tujuan penggunaan.

Produk obat dirancang dan dikembangkan dengan memenuhi persyaratan CPOB. Adapun prinsip dasar CPOB sebagai berikut:

1. Seluruh proses manufaktur farmasi ditetapkan dengan jelas dan baik, ditinjau secara sistematis berdasarkan pengalaman, dan terbukti mampu menghasilkan produk farmasi yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang ditetapkan secara seragam.
2. Langkah-langkah penting dan kritis dalam proses pembuatan dan perubahan signifikan dalam proses tersebut telah diverifikasi.
3. Tersedia fasilitas CPOB yang diperlukan mencakup personil yang terqualifikasi dan terlatih; bangunan dan fasilitas yang memadai; peralatan dan sarana penunjang yang sesuai; bahan, wadah, dan label yang benar; prosedur dan instruksi yang telah disetujui; dan tempat penyimpanan serta transportasi memadai.
4. Prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada fasilitas yang tersedia.
5. Prosedur dan instruksi dilaksanakan dengan benar dan operator diberi pelatihan untuk menerapkannya
6. Pencatatan dilakukan selama pembuatan yang menunjukkan langkah pembuatan dalam prosedur ditetapkan telah dilaksanakan.
7. Penyimpangan dicatat dengan lengkap, diinvestigasi untuk menentukan akar masalah, dan pelaksanaan tindakan korektif dan tindakan pencegahan yang tepat agar mencegah kejadian berulang.

8. Catatan pembuatan, termasuk distribusi obat dan ketertelusuran riwayat produk perlu disimpan dan mudah akses.
9. Cara distribusi obat yang baik memperkecil risiko yang berdampak pada mutu produk.
10. Keluhan terhadap produk obat yang beredar perlu dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi, dan mencegah kejadian berulang.

4.5 Tantangan dalam Menerapkan Manufaktur secara Kontinu

Manufaktur kontinu adalah sebuah metode produksi dimana bahan baku terus menerus mengalir melalui berbagai tahap proses tanpa henti. Berbeda dengan metode *batch* tradisional, dimana bahan baku diproses dalam *batch* atau kelompok (O'Connor & Lee, 2017). Meskipun metode ini memiliki banyak keuntungan, seperti peningkatan efisiensi dan kualitas produk, terdapat beberapa tantangan yang perlu diatasi, seperti:

1. Penanganan material: bahan baku yang berbentuk partikel kecil yang sering digunakan dalam industri farmasi memiliki sifat fisik kompleks yang dapat mempengaruhi aliran dan distribusi material dalam proses produksi kontinu.
2. Teknologi Analisis Proses/*Process Analytical Technology* (PAT) digunakan untuk memantau proses produksi secara *real-time*. Namun, menerapkan PAT dalam sistem manufaktur kontinu, terutama untuk bahan baku heterogen, bisa sangat menantang.
3. Fleksibilitas proses: proses manufaktur kontinu harus cukup fleksibel untuk mengakomodasi perubahan produk atau kondisi proses tanpa mengganggu operasi.
4. Model proses: membangun model matematis yang akurat untuk memprediksi perilaku proses dan mengoptimalkan

kinerja merupakan tantangan tersendiri. Model proses dapat digunakan untuk mengevaluasi desain proses dengan cara memilih konfigurasi peralatan dan parameter operasi yang optimal; mengurangi penggunaan bahan baku, waktu, dan biaya pengembangan; dan meningkatkan pemahaman proses yang lebih mendalam tentang variabel mempengaruhi hasil akhir.

5. Permulaan dan penghentian proses: memulai dan menghentikan proses manufaktur kontinu tanpa mempengaruhi kualitas produk juga memerlukan pertimbangan yang cermat.

Meskipun terdapat beberapa tantangan, manufaktur kontinu menawarkan banyak potensi untuk meningkatkan efisiensi, kualitas, dan fleksibilitas dalam produksi obat. Penggunaan model proses merupakan alat yang sangat berharga untuk mengatasi tantangan-tantangan ini dan mencapai tujuan pengembangan produk.

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. (2021). *Prinsip Umum dan Dasar Farmakologi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Badan POM RI. (2024). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan No. 7 tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik. Dapat diakses <https://klikcpob.pom.go.id/pedoman-cpob/>
- Mittal, B. (2017). *Rules of Drug Product Development. How to Develop Robust Solid Oral Dosage Forms from Conception to Post-Approval*. Elsevier Inc.
- Namjoshi, S., Dabbaghi, M., Roberts, M.S., Grice, J.E., & Mohammed, Y. (2020). Quality by Design: Development of the Quality Target Product Profile (QTPP) for Semisolid Topical Products. *Pharmaceutics*, 12(3), 287. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030287>
- O'Connor, T., & Lee, S. (2017). *Emerging Technology for Modernizing Pharmaceutical Production. Developing Solid Oral Dosage Forms*. Academic Press. 1031–1046. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802447->
- Pebrianti, A.S., Megantara, S., & Wijayanti, R. (2022). Tinjauan Critical Quality Attributes (CQA) Dan Critical Process Parameter (CPP) Sebagai Bagian dari Pendekatan Quality by Design dalam Proses Pengembangan Tablet Salut Selaput Film. *Majalah Farmasetika*, 7(4), 255-269. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v7i4.38841>
- Rao, T., Tan, Z., Peng, J., Guo, Y., Chen, Y., Zhou, H., & Ouyang, D. (2019). The pharmacogenetics of natural products: A pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Pharmacological Research*, 146, 104283. <https://doi.org/10.1016/j.PHRS.2019.104283>
- Suresh, P. & Basu, P.K. (2008). Improving Pharmaceutical Product Development and Manufacturing: Impact on Cost

of Drug Development and Cost of Goods Sold of Pharmaceutical. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 3(1), 175-187. <https://doi.org/10.1007/s12247-008-9043-1>

Tukan, M.Y. (2015). Evaluasi Pemilihan Rekan Toll Manufacturing Dalam Pengembangan Produk Obat Generik Injeksi Meropenem Di Sebuah Perusahaan Farmasi Di Jakarta. *MIX: Jurnal Ilmiah Manajemen*, 5(1), 90-107.

Turner, J. R. (2010). *New drug development: An introduction to clinical trials: Second edition. In New Drug Development: An Introduction to Clinical Trials: Second Edition*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6418-2>

Wijaya, H *et al.* (2023). FARMASETIKA: DASAR-DASAR ILMU FARMASI. Jambi: Sonpedia Publishing Indonesia.

World Health Organization. (2006). Pemastian Mutu Obat: Kompedium Pedoman dan Bahan-bahan Terkait, Vol. 2 *Good Manufacturing Practices* dan Inspeksi (Hutabarat, F, Penerjemah). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

BAB 5

STRATEGI PEMASARAN DAN DISTRIBUSI OBAT

5.1 Pendahuluan

Perkembangan Pedagang Besar Farmasi (PBF) didasarkan pada sejarah industri farmasi dan importir. Sektor farmasi dengan fasilitas produksi modern berkembang pada tahun 1970-an. Penemuan obat-obatan baru dilakukan saat mengembangkan PBF dan memenuhi permintaan medis masyarakat, yang membutuhkan pemasaran. Strategi pemasaran sangat penting untuk mengembangkan sektor farmasi. Strategi ini melibatkan penerapan pola strategi dan metode untuk meningkatkan penjualan suatu produk atau layanan. Nilai ekonomi produk bergantung pada strategi pemasaran. Ketertarikan seseorang pada barang atau layanan tertentu mungkin dimulai dengan jumlah informasi yang mereka dapatkan. Strategi pemasaran menentukan harga dan nilai layanan perusahaan, sehingga menjadi hal yang penting. (Kejariwal *et al.*, 2022)

5.2 Strategi Pemasaran

Produksi, pemasaran, dan konsumsi adalah komponen yang menentukan harga barang dan jasa. Di antara definisi strategi marketing yang diberikan oleh ahli adalah:

1. Kurtz

Strategi pemasaran adalah rencana perusahaan untuk mencapai tujuan pasar dan memuaskan pelanggan melalui produk, distribusi, promosi, dan harga.

2. *American Marketing Association (AMA)*

Pemasaran menghasilkan, mengomunikasikan, dan menyediakan nilai kepada pelanggan dan memelihara hubungan pelanggan untuk memberi manfaat bagi perusahaan dan pemangku kepentingannya.

Pemasaran membantu perusahaan untuk bertahan dan berkembang. Pemasaran merupakan salah satu kegiatan perusahaan yang berhubungan langsung dengan pelanggan, sehingga dapat dikatakan sebagai suatu kegiatan manusia yang berkembang sesuai dengan tuntutan pasar. (Kurniawan 2018)

Produk dan jasa dipasarkan dengan menggunakan berbagai teknik. Strategi pemasaran memiliki empat fungsi utama, yaitu :

a. Meningkatkan Motivasi

Tujuannya adalah untuk membantu manajemen perusahaan berinovasi untuk masa depan. Berinovasi dan berpikir di luar kebiasaan diperlukan untuk menjaga perusahaan tetap hidup dan memenuhi permintaan pasar.

b. Koordinasi Pemasaran

Tim dan unit memiliki strategi pemasaran yang beragam, sehingga tujuan harus dikoordinasikan agar dapat dicapai secara efisien.

c. Merumuskan Tujuan Perusahaan

Buat strategi pemasaran yang menyeluruh untuk setiap unit dengan mendefinisikan tujuan jangka pendek, menengah, dan panjang perusahaan.

d. Pengawasan Kegiatan Pemasaran

Perencanaan dan strategi pemasaran memungkinkan manajemen untuk mengawasi kinerja tim. (Putri *et al.*, 2023)

Strategi pemasaran berfungsi sebagai acuan dalam pengambilan keputusan, penetapan standar pencapaian, peningkatan kemampuan beradaptasi, dan peningkatan koordinasi (Firmansyah, 2018). Cara menerapkan strategi pemasaran :

1. Periklanan (*Advertising*)

Pemasaran nonpribadi atas ide atau layanan oleh sponsor. Kepentingan perusahaan dan persyaratan pelanggan selaras dengan calon pembeli mungkin mendapatkan pamflet.

2. Penjualan personal (*Personal Selling*)

Penjualan melibatkan percakapan langsung antara penjual dan pelanggan untuk menjelaskan dan memahami barang, yang mengarah pada konfirmasi pembeli. Tenaga penjual perusahaan dapat menggunakan ini untuk meningkatkan penjualan dan membangun hubungan dengan pelanggan.

3. Publisitas (*Publicity*)

Memakai pertimbangan inisiatif promosi, seperti pameran atau layanan sosial, untuk menarik konsumen. Publisitas mencoba meningkatkan reputasi perusahaan di antara konsumen, termasuk citra produk (Rayhani, 2015)

5.2.1 Pemasaran Ditinjau Dari Bidang Farmasi

Layanan kefarmasian, atau *Pharmaceutical Care*, mencakup pemasaran. Pemasaran dapat menangani berbagai masalah praktik kefarmasian seperti penetapan harga obat resep, apakah rumah sakit memerlukan layanan pemantauan farmakokinetik untuk peracikan, dan apakah akan mempekerjakan perantara atau membeli langsung dari produsen.

Dokter salah satu penentu dalam pemilihan obat, sementara di negara berkembang seperti AS, konsumen, dokter, perusahaan asuransi kesehatan, dan apotek menentukan permintaan farmasi. Meskipun memiliki otoritas ilmiah atau

profesional, apoteker Indonesia memilih obat etis. Meskipun membayar 100% biaya perawatan, konsumen/pasien jarang memiliki pilihan farmakologis. Dengan ciri-ciri ini, pemasaran obat etis berbeda dari barang komersial. Barang farmasi, terutama yang etis, memiliki permintaan yang berbeda dari produk komoditas.

Dokter, bukan pasien, yang menetapkan etika produk farmasi berdasarkan kesehatan. Hal ini memiliki konsekuensi signifikan terhadap strategi pemasaran farmasi, penargetan pasar, penempatan, dan pelaksanaan "bauran pemasaran" (Kurniawan, 2018). Enam faktor pemasaran penting dibahas, yaitu :

1. Pemasaran mempertimbangkan kebutuhan dan keinginan klien. Pemasaran yang sukses memerlukan pengetahuan tentang perilaku dan tuntutan pelanggan.
2. Dalam pemasaran, pasar dan pelanggan saling bertukar nilai untuk saling menguntungkan. Pemasar menawarkan barang dan jasa, berkomunikasi, dan mengirimkannya. Pelanggan mengakhiri perdagangan dengan membayar jumlah yang disepakati dan memberikan informasi penting untuk pertukaran di masa mendatang.
3. Keputusan pemasaran mencakup 4P (produk, tempat, harga, dan promosi) untuk produk fisik seperti obat-obatan, alat kesehatan, kosmetik, dll. dan 7P (produk, harga, tempat, promosi, orang, proses, dan bukti fisik) untuk layanan seperti informasi obat, konseling obat, dll. Bauran pemasaran 4P dan 7P adalah serangkaian tindakan yang dikendalikan perusahaan untuk memenuhi kebutuhan pasar sasaran.
4. Individu atau kelompok dapat memasarkan.
5. Pemasaran terjadi dalam berbagai skenario. Organisasi bisnis dan nirlaba mempromosikan produk, layanan, atau

- non-tradisional (orang, tempat, tujuan, acara, dan organisasi) yang nyata secara daring dan luring.
6. Pemasaran membantu menciptakan nilai konsumen. Nilai adalah hubungan antara manfaat dan biaya, atau apa yang diperoleh seseorang atas kontribusinya. Suatu produk dianggap bernilai jika manfaatnya lebih besar daripada biayanya.

Barang atau jasa, khususnya obat-obatan, memerlukan pemasaran karena menguntungkan perusahaan, konsumen, dan masyarakat. Pemasaran membantu organisasi memahami keinginan dan preferensi konsumen secara metodis. Pemasaran membangun hubungan klien yang menguntungkan dan berjangka panjang. Pemasaran memperlancar aliran produk dari sumber daya mentah ke pelanggan. Dalam organisasi internal, pemasaran mengatur dan menggabungkan dengan aktivitas lain untuk membuat, mengomunikasikan, memberi harga, mengemas, dan mendistribusikan produk. Melalui penjualan produk dan jasa, pemasaran menghasilkan pendapatan dan laba bagi perusahaan.

Pemasaran membantu orang membeli dengan menawarkan berbagai produk dan jasa serta informasi. Produk di tempat fisik dan/atau virtual yang praktis, pra-beli, selama pembelian, dan layanan purnajual. Keahlian pemasaran juga membantu orang menjadi manajer merek, manajer produk, manajer penjualan, manajer periklanan, manajer hubungan masyarakat, manajer riset pasar, sejarawan pemasaran, dan lain-lain. Pemasaran juga menguntungkan masyarakat melalui tanggung jawab sosial perusahaan. Karyawan, pelanggan, dan masyarakat mendapat manfaat dari kontribusi ini. (Fawzi, 2022)

5.2.2 Orientasi Produk

Pemasaran obat memiliki ciri-ciri. Media cetak dan elektronik dapat menjual obat-obatan yang tersedia secara bebas kepada masyarakat. Layanan BPF juga dapat digunakan untuk pemasaran. Dengan harga yang murah dan distribusi massal, sektor ini akan meningkatkan produksi. Dengan demikian, distribusi dan harga mendominasi sudut pandang ini. Obat-obatan baru lebih berfokus pada penjualan apa yang dapat diciptakan dan memenuhi permintaan pasar.

Orientasi konsumen bergantung pada target pasar, permintaan pelanggan, pemasaran terpadu, dan profitabilitas. Target pasar adalah klien yang dipilih untuk program pemasaran yang disesuaikan. Mengapa target pasar? Karena pelanggan memiliki berbagai macam permintaan dan keinginan. Sulit, jika tidak mustahil, untuk memuaskan semua konsumen. Dengan demikian, sebagian besar pemasar menargetkan tipe konsumen yang berbeda. Kemampuan bisnis farmasi untuk mengidentifikasi lima persyaratan juga memengaruhi kinerja pemasaran :

1. *Stated needs* (konsumen menginginkan obat generik murah dengan logo).
2. *Real needs* (contohnya, konsumen membutuhkan OGB yang biaya pengoperasionalnya murah).
3. *Unstated needs* (konsumen ingin melihat rekan-rekan mereka sebagai pembeli produk yang bijak).
4. *Secret needs* (perusahaan farmasi harus memberikan diskon pembelian OGB yang substansial).
5. *Delight needs* Orientasi konsumen menempatkan konsumen di pusat semua aktivitas perusahaan dan memerlukan integrasi antara fungsi pemasaran (periklanan, layanan pelanggan, riset pemasaran) dan departemen.

Pemasaran farmasi bergantung pada empat dimensi utama: pemasaran internal, pemasaran terpadu, pemasaran hubungan, dan pemasaran kinerja. Perusahaan dan bisnis farmasi menggunakan pemasaran internal untuk menjamin bahwa semua karyawan dan tim menyerap dan menggunakan ide pemasaran farmasi. Perekrutan, seleksi, perekrutan, pelatihan, dan motivasi personel yang berfokus pada pelanggan merupakan tujuan utama. Integrasikan kekuatan pemasaran untuk menyelaraskan produk, harga, promosi, kuantitas, dan waktu pemasaran (Kurniawan, 2018).

5.3 Distribusi Obat

Cara Penyaluran Obat yang Baik (CPOB) merupakan standar penting dalam penyaluran obat di setiap rantai penyaluran, mulai dari industri hingga fasilitas pelayanan kefarmasian seperti apotek, rumah sakit, klinik, puskesmas, dan toko obat. Pengawasan pemasaran memastikan penerapan CPOB untuk menjaga mutu, efektivitas, dan keamanan obat selama proses penyaluran (BPOM, 2020). Penyaluran obat meliputi pengadaan, penyimpanan, penyerahan, penerimaan, pendataan, dan pemusnahan. Penyaluran obat memastikan masyarakat memperoleh obat dalam jumlah dan mutu yang sesuai.

Produsen kesulitan untuk memberikan hasil obat kepada pelanggan dengan menempatkan di lokasi yang ramah bagi konsumen. Produsen secara konvensional menjual berbagai barang secara langsung kepada pelanggan atau melalui jalur industri. Lokasi membantu manajemen pemasaran. Karena banyak komoditas yang tidak dapat dikirim dan ditempatkan secara strategis, lokasi penjualan harus mudah diakses oleh konsumen (Fawzi, 2022). Setelah didistribusikan oleh produsen, BPOM mengajukan permohonan. Izin registrasi dan izin edar memungkinkan industri untuk mendistribusikan obat melalui Pedagang Besar Farmasi (PBF) ke pengecer. Distribusi PBF dari

produsen ke pengencer dapat dilakukan melalui apotek atau toko obat, sehingga memudahkan pelanggan untuk mendapatkan barang tersebut.

Keterbatasan Perbekalan Kesehatan mendistribusikan obat, komponen obat, dan alat kesehatan melalui PBF. Fasilitas pelayanan kesehatan meliputi apotek, rumah sakit, toko obat, pedagang besar, dan institusi kesehatan lain yang ditunjuk Kementerian Kesehatan. Menteri Kesehatan menerbitkan izin pedagang besar farmasi. Berlaku di seluruh Indonesia sepanjang perusahaan grosir farmasi tersebut terus beroperasi. Pedagang besar obat keras hanya dapat menjual kepada pedagang besar lain, apotek, dan institusi yang disetujui oleh Kementerian Kesehatan. PBF juga melarang penjualan barang farmasi secara eceran, baik di tempat kerja maupun di tempat lain; melayani resep dokter; dan pengadaan, penyimpanan, dan penyaluran obat tanpa izin Kementerian Kesehatan. (Maximillian, 2008)

Dalam alur distribusi obat beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah :

1. Cara Distribusi Obat yang Baik (CDOB) berlaku untuk pengadaan, penyimpanan, distribusi, dan pengembalian obat.
2. Semua pihak yang terlibat dalam distribusi obat harus memastikan integritas rantai distribusi dan obat secara bersama-sama.
3. Semua pihak distribusi harus menggunakan uji tuntas.
4. Kontainer obat yang dikirim harus disegel.
5. Menurut undang-undang, pengiriman obat harus ditujukan kepada klien yang memiliki izin.
6. Pengiriman dan penyimpanan harus memenuhi standar industri farmasi.
7. Memelihara maupun tertelusur pada dokumentasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Adin Hakim Kurniawan, Y. S., 2018. *Pemasaran Farmasi*. Medan: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Firmansyah, M. A., 2018. *Perilaku Konsumen (Sikap dan Pemasaran)*. Yogyakarta: Deepublish Publisher.
- Kejariwal, 2022. Marketing Strategies For Pharmaceutical Industry. *Journal of Pharmaceutical Negative*, Issue DOI : 10.47750/pnr.2022.13.S08.446.
- Marissa Grace Haque-Fawzi, A. S. I. H. E. N. D. S., 2022. *STRATEGI PEMASARAN Konsep, Teori dan Implementasi Penulis*. Tangerang Selatan: Pascal Books.
- Maximillian, 2008. Strategi Marketing dan Distribusi Obat.
- Putri, 2023. Pemasaran Obat Dalam Usaha Farmasi: Persoalan Profesionalisme dan Etika Bisnis. *Jurnal Kajian Kontemporer Hukum dan Masyarakat (2023)*, pp. 1-25.
- Rayhani, H. L., 2015. ANALISIS STRATEGI PEMASARAN UNTUK MENINGKATKAN PENJUALAN PADA TOKO GRAHA HERBALMART BANJARMASI. *Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad AlBanjar*.

BIODATA PENULIS



apt. Masyitah Novia Yanti, S.Farm., M.Farm

Dosen Program Studi D3 Farmasi
Stikes Hang Tuah Tanjungpinang

Penulis lahir di Tanjungpinang tanggal 24 Mei 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi, Stikes Hang Tuah Tanjungpinang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi Sains dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Sains dan Profesi Apoteker di Universitas Setia Budi Surakarta. Selain menjadi dosen penulis juga berkerja sebagai Apoteker Di Apotek Fikran Farma Tanjungpinang serta aktif melakukan penelitian dan publikasi karya ilmiah Di bidang Farmasi.

BIODATA PENULIS



Rika Arfiana Safitri, M.Farm.

Dosen Program Studi D-III Farmasi
Fakultas Ilmu Kesehatan

Penulis lahir di Karanganyar tanggal 08 Februari 1996. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D-III Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Sains. Dalam karier akademisnya, penulis aktif dalam penelitian dan pengabdian masyarakat, dengan fokus pada pemanfaatan tanaman obat dan inovasi dalam bidang farmasi. Selain mengajar, penulis juga menekuni bidang penulisan ilmiah, berkontribusi dalam berbagai publikasi terkait penelitian farmasi dan kesehatan. penulis memiliki komitmen untuk meningkatkan kualitas pendidikan Farmasi dan berkontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan melalui penelitian yang relevan dan aplikatif.

BIODATA PENULIS



apt. Annora Rizky Amalia, M. Farm

Dosen Program Studi Farmasi
Politeknik Indonusa Surakarta

Penulis lahir di Samarinda tanggal 3 April 1996. Penulis adalah Dosen tetap pada Program Studi Farmasi, Politeknik Indonusa Surakarta. Menyelesaikan pendidikan S1 dan S2 pada Jurusan Farmasi, kemudian melanjutkan studi profesi Apoteker pada Universitas Setia Budi Surakarta. Selama menjadi dosen penulis aktif melakukan penelitian dan publikasi karya dalam bidang Farmasi Klinik maupun Biologi Farmasi.

Karir profesional penulis dimulai sebagai Apoteker Pengelola Apotek Wirun Sehat Sukoharjo. Dalam peran ini penulis bertanggung jawab atas pengelolaan apotek dan memberikan layanan farmasi yang berkualitas kepada masyarakat. Dengan ditulisnya buku ini, penulis berharap dapat memberikan manfaat kepada mahasiswa, pengajar atau pihak lain sebagai pembaca.

BIODATA PENULIS



Apt. Arsiaty Sumule, S.Farm., M.Farm.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Kesehatan Universitas Efarina

Penulis lahir di Ambon tanggal 06 September 1993. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Kesehatan, Universitas Efarina. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi tahun 2015, Profesi Apoteker tahun 2016, dan S2 Farmasi tahun 2020 di Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulis memiliki pengalaman kerja di industri farmasi PT. Zenith Pharmaceuticals Semarang sebagai Staff Validasi & Kalibrasi, Departemen Pemastian Mutu (QA) selama 6 tahun. Sejak tahun 2022, penulis bergabung di Universitas Efarina sebagai dosen tetap Program Studi S1 Farmasi.

BIODATA PENULIS



Tika Indrasari, S.Farm.,M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
Poltekkes Bhakti Mulia

Penulis lahir di Ngawi tanggal 17 Februari 1996. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi, Poltekkes Bhakti Mulia. Menyelesaikan pendidikan S1 dan S2 pada Jurusan Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Selama menjadi dosen penulis aktif melakukan penelitian dan publikasi karya dalam bidang farmasi.