

MODUL

APPLIED PHARMACY INDUSTRY III



UBAYA
UNIVERSITAS SURABAYA

**Universitas Surabaya
2023**

Daftar isi

	Hal
Lembar judul	1
Daftar isi	2
Kata pengantar	3
Tata tertib	4
Modul	
1. Bioavailabilitas, Bioekuivalensi, dan Uji Disolusi Terbanding	5
2. Validasi dan pengembangannya	8
3. <i>Research and development</i>	10
4. <i>Analytical Development</i>	11
5. Manajemen farmasi Industri	12
6. Registrasi obat-obatan	13

PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur kepada Tuhan YME, akhirnya modul *Applied Pharmacy Practice III* dapat diselesaikan. Dalam modul *Applied Pharmacy Practice III* ini diberikan pengenalan akan hal-hal yang banyak dilakukan di industri farmasi dan peraturan terkait yang dikeluarkan oleh suatu badan regulator. Ucapkan terima kasih disampaikan kepada rekan-rekan yang membantu menyiapkan modul ini secara riil dan moril.

Kritik dan saran atas modul ini terbuka lebar demi kemajuan dan perbaikan modul *Applied Pharmacy Practice* ke depan *III*. Akhir kata, semoga modul ini dapat bermanfaat.

Hormat saya,

Krisyanti Budipramana

TATA TERTIB

1. Mahasiswa harus bersedia ditempatkan PKP di seluruh Indonesia.
2. Mahasiswa:
 - a. Diharuskan menjaga kerahasiaan industri tempat PKP baik selama PKP maupun sesudah PKP. Mahasiswa dilarang menceritakan secara lisan / tertulis kepada orang lain perihal apa yang terjadi di dalam industri tempat PKP.
 - b. Dilarang mengambil foto / gambar di industri tempat PKP & menyebarkan baik di media elektronik / non-elektronik tanpa seijin pimpinan industri.
 - c. Bagi mahasiswa yang melanggar pasal 2 butir a dan b akan dikenai surat teguran 3 (ST 3).
3. Biaya transportasi, penginapan, dan lain-lain yang dikeluarkan selama PKP ditanggung oleh mahasiswa.
4. Mahasiswa harus membawa kartu tanda penduduk (KTP) pada saat PKP yang akan ditukarkan dengan kartu identitas masing-masing industri. Tidak diperkenankan identitas lain selain KTP.
5. Mahasiswa tidak boleh menghilangkan kartu identitas yang dipinjamkan oleh masing-masing industri saat PKP. Penghilangan kartu identitas industri tempat PKP akan dikenakan surat teguran 1 (ST 1).
6. Mahasiswa harus bertanya terlebih dahulu kepada pemilik ruangan apakah boleh memasuki ruangan tertentu.
7. Apabila pada jam istirahat mahasiswa hendak meninggalkan sebentar industri tempat PKP hendaknya meminta ijin terlebih dahulu kepada pimpinan industri. Demikian juga pada saat akan pulang meninggalkan industri mahasiswa diharapkan pamit terlebih dahulu.
8. Mahasiswa dilarang makan, minum, dan merokok di area industri. Bagi mahasiswa yang melanggar akan dikenai sanksi berupa surat teguran 2 (ST 2).
9. Mahasiswa mempraktekkan 5S (Senyum, salam, sapa, sopan, dan santun) di lingkungan masing-masing industri & universitas.
10. Hal-hal lain yang belum diatur dalam tata tertib ini selanjutnya dapat ditambahkan

Bioavailabilitas, Bioekuivalensi, dan Uji Disolusi Terbanding

1. Latar belakang:

Produk obat baru yang mengandung zat kimia baru atau disebut juga "new chemical entity = NCE" harus diuji keamanan, efikasi, dan mutunya secara lengkap salah satunya adalah uji bioavailabilitas. Penemuan obat baru NCE ini dipatenkan oleh industri penemu sehingga obat baru ini lazim disebut juga "obat innovator". Industri lain yang akan memproduksi obat yang sama dengan obat innovator disebut "obat copy" atau "me too drug".

Produk "obat copy" tidak dipersyaratkan diuji bioavailabilitas melainkan cukup dengan uji bioekuivalensi untuk menjamin kesamaan standar mutu yang dihasilkan antara obat copy dengan obat innovator sebagai "pembanding / reference product".

Banyaknya industri farmasi yang ada di Indonesia menyebabkan banyak pula beredar obat copy dengan formulasi yang berbeda meskipun memiliki kandungan obat yang sama. Hal ini menimbulkan perhatian pemerintah agar obat-obat yang akan beredar telah memenuhi persyaratan keamanan, efektivitas, dan kualitas. Uji bioavailabilitas atau bioekuivalensi merupakan jaminan keamanan efektivitas obat copy sama dengan obat innovator.

Bioavailabilitas:

Disebut juga ketersediaan hayati, yaitu persentase dan kecepatan zat aktif dalam suatu produk obat mencapai sirkulasi sistemik dalam bentuk aktif/utuh setelah pemberian obat tersebut (BPOM, 2004). Studi bioavailabilitas dilakukan terhadap bahan obat aktif yang telah disetujui ataupun obat dengan efek terapeutik yang belum disetujui FDA (Food and Drug Administration) untuk dipasarkan (Shargel & Andrew, 2005).

Bioavailabilitas absolut: apabila digunakan pembanding berupa sediaan intravena

Bioavailabilitas relative: apabila digunakan pembanding berupa sediaan non intravena

Obat pembandingan (reference drug):

Obat innovator yang telah memiliki izin edar dinilai dari kelengkapan dossier terkait keamanan, efikasi, dan mutu. Obat pembandingan harus telah mendapat persetujuan dari Badan POM.

Obat copy:

Obat yang memiliki ekuivalensi farmasetik atau alternatif farmasetik bila dibandingkan dengan obat innovator / reference drug. Obat copy dapat diperjualbelikan dengan merek dagang tertentu atau merek generic.

Ekuivalen farmasetik:

2 produk dikatakan memiliki ekuivalensi farmasetik apabila zat aktifnya sama, jumlahnya sama, dan bentuk sediaanya sama

Alternatif farmasetik:

2 produk dikatakan alternatif farmasetik apabila mengandung zat aktif yang sama namun berbeda bentuk kimia (ester, garam, dsb) atau kekuatan atau bentuk sediaan.

Bioekuivalensi:

2 produk dikatakan bioekuivalen apabila keduanya memiliki ekuivalensi farmasetik

ATAU

Alternatif farmasetik dan pada dosis oral yang sama memberikan bioavailabilitas yang sebanding sehingga menimbulkan efek yang sama ditinjau dari keamanan dan efikasi

Ekuivalensi terapeutik:

2 produk dikatakan ekuivalen terapeutik bila keduanya memiliki ekuivalensi farmasetik atau alternatif farmasetik dan pada dosis oral yang sama menghasilkan keamanan dan efikasi klinik sebanding.

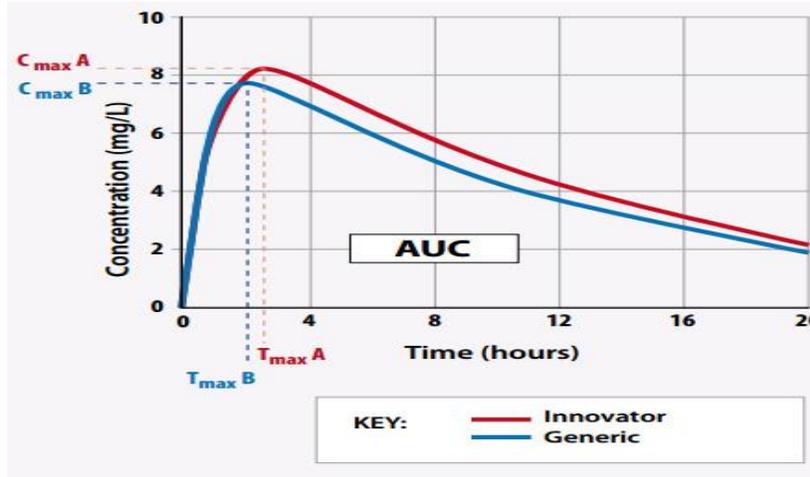
2. **Tujuan:**

Untuk menjamin mutu obat kopi yang beredar, perlu dilakukan uji ekivalensi untuk membuktikan kesetaraannya terhadap produk obat inovatornya

3. **Tugas:**

- a. Apa itu uji disolusi terbanding?
- b. Nama lain uji disolusi terbanding?
- c. Kriteria obat yang dilakukan uji disolusi terbanding?
- d. Apakah di industri tempat Anda PKP memproduksi obat innovator, obat copy, obat hasil uji disolusi terbanding? Berikan contoh apabila ada.

- e. Berdasarkan gambar 1 di bawah ini perhitungan apa saja yang harus terdapat pada obat inventer dan obat copy?
- f. Apa syarat lembaga/badan pengujian yang boleh melakukan uji bioavailabilitas & bioekuivalensi? Berikan contohnya.



Gambar 1. Perbandingan obat inventer dengan obat copy

4. **Pustaka:**

- a. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI No: HK. 00.05.3.1818 Tentang Pedoman Uji Bioekuivalensi tahun 2005
- b. Permenkes No. 1010 tahun 2008

Validasi dan Pengembangannya

1. Latar belakang

Validasi adalah “*is the process by which it is established, by laboratory studies, that the performance characteristics of the procedure meet the requirements for the intended analytical applications* (tabel 1) atau proses konfirmasi melalui pengujian dan pengadaaan bukti objektif bahwa persyaratan tertentu untuk maksud tertentu telah dipenuhi (Chan, 2011).

Tabel 1. Tipikal karakteristik analisis yang digunakan dalam metode validasi (ICH, 2022)

Analytical Procedure Performance Characteristics to be demonstrated (2)	Type of measured product attribute	IDENTITY	IMPURITY (PURITY) Other quantitative measurements (1)		ASSAY content/potency Other quantitative measurements (1)
			Quantitative	Limit	
Specificity (3) Specificity Test		+	+	+	+
Working Range Suitability of Calibration model		-	+	-	+
Lower Range Limit verification		-	QL (DL)	DL	-
Accuracy (4) Accuracy Test		-	+	-	+
Precision (4) Repeatability Test		-	+	-	+
Intermediate Precision Test		-	+(5)	-	+(5)

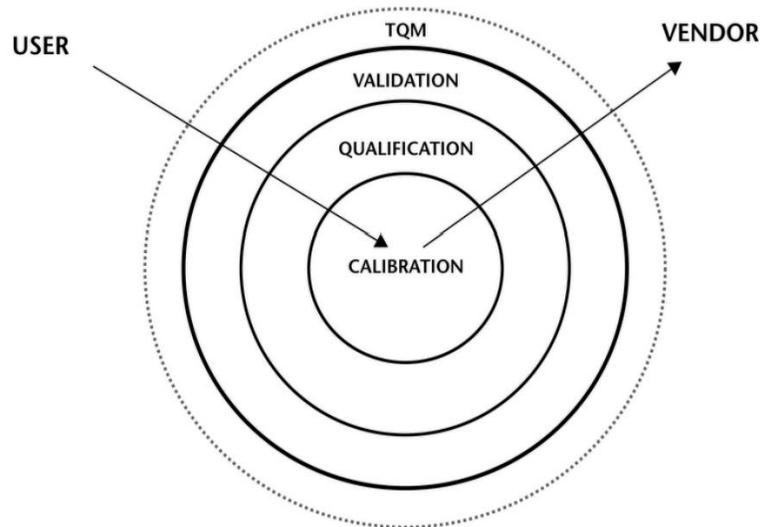
2. Tujuan

Tujuan dilakukan validasi agar hasil percobaan atau penelitian dapat memberikan hasil yang:

- a. Valid
- b. Dapat dipertanggung jawabkan secara ilmiah
- c. Dapat dipercaya
- d. Sesuai dengan tujuan

3. Tugas

- a. Acuan metode dari mana saja yang dapat digunakan untuk memvalidasi suatu metode?
- b. Berapa rentang %recovery untuk obat - obat sintetis yang bersifat non life-threatening ? Beri masing-masing contoh obat yg diproduksi di industri tempat Saudara PKP
B1. Berapa %recovery untuk obat bahan alam (Contoh: boleh fitofarmaka / OHT / obat asing yang terbuat dari herbal).
- c. Beri contoh metode obat yang diverifikasi dan alat yang dikalibrasi di tempat Saudara PKP
- d. Apa beda kalibrasi, kualifikasi, verifikasi, dan validasi? Gunakan gambar 2 sebagai bantuan



Gambar 2. Posisi kalibrasi, kualifikasi, validasi, dan total quality management (TQM)

4. Pustaka

- a. ICH guideline Q2(R2) on validation of analytical procedures
- b. Chan, C.C. 2011. Principles and practices of analytical method validation: Validation of analytical methods is time consuming but essential. The Quality Assurance Journal (14): 61-4. DOI: 10.1002/qaj.477

Research and Development

1. Latar belakang

Di setiap industri farmasi memiliki memiliki departemen yang disebut *research and development* (R&D) yang berfungsi untuk penemuan dan pengembangan obat baru atau obat yang lebih baru / modern. Departemen R&D seringkali dikatakan sebagai inti (*core*) dari industri karena industri unggul dilahirkan dari personalia R&D yang inovatif dan kreatif. Produk obat atau jasa dapat dihasilkan dari kerjasama antara departemen R&D yang menggabungkan antara penemuan dan teknologi yang berasal dari universitas atau laboratorium mereka sendiri serta kebijakan-kebijakan yang diterapkan oleh pemerintah.

2. Tugas

- a. Pertimbangan apa saja yang diperlukan dalam mengembangkan obat baru?
 - A1. Apakah industri tempat Saudara PKP melakukan R&D setiap tahun?
- b. Jelaskan tahapan penemuan suatu obat? Sesuaikan dengan tempat PKP di masing-masing industri
- c. Jelaskan tahapan uji klinik?
 - C1. Apabila salah 1 komposisi di dalam 1 formula obat atau kosmetika diganti apakah perlu dilakukan uji klinik ulang?
 - C2. Berapa perkiraan biaya yang diperlukan untuk melakukan uji klinik?
 - C3. Apa beda placebo VS nocebo?
- d. Kriteria personel yang boleh bekerja di bagian R&D ? Manager R&D, General Manager dan Direktur di industri dipegang oleh lulusan dari bidang apa?

3. Pustaka

Membangun Kemandirian Industri Farmasi Nasional-Buku Analisis Pembangunan Industri-Ed II. 2021
Sampurno, 2007. Kapabilitas teknologi dan penguatan R&D: tantangan industri farmasi Indonesia. Majalah Farmasi Indonesia 18(4): 199-209.

Analytical Development

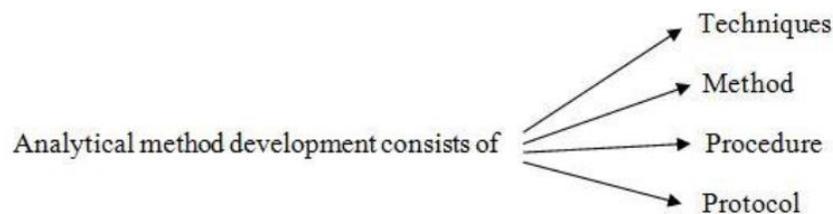
1. Latar belakang

Pengembangan metode analisis memegang peranan yang besar dalam menjaga mutu dari *raw materials* dan obat yang hasil formulasi. Perkembangan dan produksi jenis obat-obatan yang sangat cepat dalam industri farmasi di dunia menuntut berkembang pula metode analisis. Pengembangan metode analisis dan instruments telah terbukti mengurangi waktu analisis, meningkatkan presisi dan akurasi, serta mengurangi biaya analisis. Sebagai konsekuensi, banyak industri farmasi yang menanam modal besar pada laboratorium analisis yang telah tersertifikasi.

2. Tujuan

Teknik analisis dikembangkan dan divalidasi untuk menganalisis bahan aktif, eksipien, produk obat, produk hasil degradasi, *minor compounds*, sisa pelarut, pengotor, dan lain-lain. Metode-metode yang dikembangkan bertujuan untuk penjaminan mutu dari kebenaran identitas, keamanan, kemurnian, efikasi dari produk obat yang dihasilkan.

3. Tugas



Gambar 3. Pembagian analytical method

- a. *Analytical method development* dibagi menjadi 4 sesuai gambar 3. Berikan contoh masing-masing sesuai industri tempat Anda PKP
- b. Pilihlah 1 bahan aktif dan sebutkan instrument-instrument yang digunakan oleh industri tempat Anda PKP untuk memproduksi formula dengan bahan aktif tersebut.
 - b1. Apakah ada alternatif instrument lain juga dapat digunakan untuk analisis bahan aktif tersebut? Jelaskan alasan Anda
- c. Apa tugas bagian analytical development di tempat Anda PKP?

4. Pustaka

Encyclopedia of Analytical Science. 3rd Ed. 2019. Elsevier

Manajemen Farmasi Industri

1. Latar belakang

Masyarakat menginginkan harga obat semurah mungkin namun dengan kualitas yang tetap terjaga. Hal ini menyebabkan makin tingginya persaingan diantara sesama industri farmasi dalam memproduksi suatu obat. Efektivitas dan efisiensi kinerja di suatu industri memegang peranan yang sangat strategis agar dapat unggul dalam persaingan ini.

Ada 5 faktor utama yang mempengaruhi harga jual suatu obat:

- a. Biaya bahan baku (*starting materials*) & bahan pengemas
- b. Biaya operasional pabrik (*manufacturing cost*)
- c. Biaya promosi (*promotion cost*)
- d. Biaya distribusi (*distribution cost*)
- e. Biaya retailer (*retailer cost*)

Strategi dan taktik dalam manajemen farmasi industri sangat memegang peranan agar dapat menjadi industri farmasi yang unggul dan berbeda.

2. Tugas (semua soal disesuaikan dengan industri tempat PKP)

- a. Ada berapa departemen secara garis besar ? Jelaskan masing-masing fungsinya.
- b. Bagaimanan sistem pengadaan bahan baku? Apakah diperoleh dari luar negeri atau dalam negeri? Apakah melalui penunjukan langsung atau tender?
- c. Dari 5 faktor utama yang mempengaruhi harga jual obat, faktor mana yang mendominasi biaya paling besar? Kira-kira berapa besar nilai investasinya? Apabila dilakukan penghematan biaya sebesar 10% pada faktor tersebut prediksikan apa dampaknya?
- d. Siapa saja departemen yang terlibat di dalam forecasting tersebut?
- e. Bagaimana *system forecasting* di tempat industri Saudara PKP?
- f. Metode *forecasting* apa saja yang paling banyak diterapkan hampir di semua produk obat yang diproduksi (dapat dibuat peringkat)?

3. Pustaka

Manajemen Farmasi Industri – Bambang Priyambodo

Registrasi obat-obatan

1. Latar belakang

Registrasi obat-obatan merupakan proses yang wajib dilakukan oleh setiap industri farmasi dalam rangka melindungi masyarakat dari peredaran obat yang tidak aman, mutu terjamin, dan efikasi terjaga sesuai dengan persyaratan CPOB.

2. Tugas

- a. Apakah industri tempat Saudara PKP pernah mengalami kesulitan dalam registrasi obat-obatan? Apabila pihak industri berkenan / memberikan ijin silahkan dikaji dan dipelajari lebih dalam. Mahasiswa diperkenankan membantu apabila pihak industri memberikan ijin secara tertulis.
- b. Ada berapa jenis dokumentasi registrasi secara garis besar?
- c. Jelaskan yang dimaksud dengan *Good Registration Management (GRM)*, *Good Review Practice (GRevP)*, dan *Good Submission Practice (GSubP)*. Bagian mana yang dilakukan oleh pendaftar dan pihak evaluator?
- d. Sinonim dari nomor registrasi obat? Terdiri dari berapa digit nomor registrasi obat tersebut? Jelaskan makna dari masing-masing digit angka.
- e. Apa yang dimaksud dengan registrasi obat baru VS registrasi variasi? Ada berapa kategori di masing-masing?
- f. Apakah industri tempat Saudara PKP melakukan perubahan formula terkait marak-nya larangan bahan tambahan etilen glikol, polietilenglikol, dan sorbitol? Apakah produk baru yang telah diubah formula-nya diganti merek obat baru atau tetap? Bagaimana ijin registrasi-nya?
- g. Apakah industri tempat Saudara PKP ada yang menjual obat-obatan dengan bahan tambahan alcohol? Berapa % alcohol yang diperbolehkan ditambahkan ke dalam formula? Bagaimana ijin registrasi-nya?

3. Pustaka

Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan RI No. HK.00.05.3.1950 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat