

**DIKTAT
PENGEMBANGAN, PENGUJIAN DAN
PENDAFTARAN OBAT/OBAT BAHAN
ALAM**



Prof. Tjie Kok, Ph.D.

**FAKULTAS TEKNOBIOLOGI
UNIVERSITAS SURABAYA**

NOVEMBER 2024

KATA PENGANTAR

Diktat ini disusun untuk memberikan gambaran kepada pembaca tentang pengembangan, pengujian dan pendaftaran obat/obat bahan alam, diawali dengan proses sintesis senyawa atau isolasi bahan alam, pengujian, dan pendaftaran obat pada lembaga yang berwenang.

Setelah senyawa baru disintesis di laboratorium atau diisolasi dari bahan alam, dijalankan serangkaian proses pengujian sampai obat/obat bahan alam dapat didaftarkan pada lembaga yang berwenang serta dipasarkan untuk penggunaan publik. Langkah-langkah pengujian yang dilalui meliputi: pengujian praklinis (*preclinical testing*), pendaftaran izin edar, uji coba klinis (*clinical trials*), pendaftaran obat baru (*new drug application*), persetujuan (*approval*) dari lembaga yang berwenang, dan aktivitas pasca persetujuan obat (*post drug-approval activities*).

Semoga diktat ini dapat memberikan pemahaman ringkas tetapi komprehensif bagi pembaca tentang pengembangan obat/obat bahan alam baru.

November 2024

Penyusun,

Prof. Tjie Kok, Ph.D.

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| Halaman judul | 1 |
| KATA PENGANTAR | 2 |
| DAFTAR ISI | 3 |
| BAB I PENGEMBANGAN OBAT/OBAT BAHAN ALAM | 5 |
| BAB II PENGUJIAN PRAKLINIS (<i>PRECLINICAL TESTING</i>) | 4 |
| II.1. STUDI FARMAKOLOGI | 4 |
| II.2. STUDI TOKSIKOLOGI | 5 |
| II.3. STUDI PRAFORMULASI | 5 |
| II.3.1. Penentuan Kelarutan | 5 |
| II.3.2. Penentuan pKa | 6 |
| II.3.3. Koefisien Partisi | 6 |
| II.3.4. Profil Stabilitas Kimia | 7 |
| II.3.4.1. <i>Stabilitas Bentuk Padat</i> | 7 |
| II.3.4.2. <i>Stabilitas Fasa Larutan</i> | 12 |
| II.3.4.3. <i>Studi Ketercampuran (Compatibility Study)</i> | 13 |
| II.3.5. Sifat-Sifat Kristal dan Polimorfisme | 13 |
| II.3.6. Ukuran Partikel, Bentuk, dan Luas Permukaan | 13 |
| II.3.6.1. <i>Penentuan Ukuran Partikel</i> | 14 |
| II.3.6.2. <i>Penentuan Luas Permukaan</i> | 15 |
| II.4. STUDI FORMULASI | 16 |
| II.5. ANALISIS | 22 |
| II.6. STUDI FARMAKOKINETIK | 22 |
| BAB III PENDAFTARAN IZIN EDAR | 23 |
| BAB IV UJI COBA KLINIS (<i>CLINICAL TRIAL</i>) | 24 |
| IV.1. UJI COBA KLINIS (<i>CLINICAL TRIAL</i>) FASE I | 25 |
| IV.2. UJI COBA KLINIS (<i>CLINICAL TRIAL</i>) FASE II | 26 |
| IV.3. UJI COBA KLINIS (<i>CLINICAL TRIAL</i>) FASE III | 27 |

| | | |
|---------|--|----|
| BAB V | PENDAFTARAN OBAT BARU | 28 |
| BAB VI | PERSETUJUAN (<i>APPROVAL</i>) | 30 |
| BAB VII | AKTIVITAS PASCA PERSETUJUAN OBAT (<i>POST DRUG-APPROVAL ACTIVITIES</i>) | 31 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 34 |

BAB I

PENGEMBANGAN OBAT/OBAT BAHAN ALAM

Dengan dibekali oleh pengetahuan mengenai bagaimana penyakit terjadi, langkah pertama dalam merancang pembuatan obat baru adalah mengidentifikasi suatu target spesifik yang merupakan titik sasaran dari suatu obat/obat bahan alam yang memberikan harapan, sebagai contoh suatu molekul protein yang memegang peranan penting dalam suatu penyakit. Fase awal penemuan obat/obat bahan alam meliputi identifikasi atau penciptaan bahan aktif yang dapat mengatasi gejala atau penyebab suatu penyakit.^{1,2}

Penemuan obat/obat bahan alam baru dapat dilakukan melalui proses:

- Sintesis
- Semi sintesis
- Isolasi
- Fermentasi
- Enzimatis
- Rekayasa genetik (rekombinan DNA)

Tim-tim yang terdiri dari ahli-ahli kimia, farmakologi, dan biologi kemudian menyeleksi ribuan senyawa. Beberapa metode dapat diterapkan untuk mengembangkan bahan aktif dalam penemuan obat. Metode-metode ini meliputi mulai dari skrining acak terhadap koleksi banyak senyawa hingga skrining koleksi senyawa terfokus dan metode disain berbasis struktur. Skrining acak terhadap koleksi banyak senyawa biasanya meliputi lingkup kimia yang luas dan memungkinkan identifikasi senyawa potensial dan senyawa utama yang unik. Skrining koleksi senyawa terfokus memungkinkan eksplorasi yang lebih mendalam terhadap lingkup kimia yang telah ditentukan sebelumnya. Ini memungkinkan skrining variasi substitusi yang luas di sekitar kerangka yang memiliki aktivitas yang telah diketahui. Oleh karena itu, metode ini meliputi lingkup kimia yang lebih kecil tetapi memungkinkan eksplorasi yang lebih mendalam terhadap lingkup kimia di sekitar kerangka yang telah dikenal. Kekurangan dari metode ini adalah tidak memungkinkan identifikasi bahan aktif dengan kerangka yang unik.³

Berbeda dengan metode skrining, disain berbasis struktur memberikan kemungkinan untuk eksplorasi yang terarah terhadap hubungan struktur-aktivitas. Disain berbasis struktur memerlukan kerangka bahan aktif yang telah diketahui dan dikristalisasi dengan target untuk memberikan dasar struktural eksperimental dalam disain bahan aktif. Dengan melakukan variasi sistematis pada posisi tertentu dalam molekul bahan aktif, lingkup pengikatan dalam kaitan dengan struktur target dapat dieksplorasi secara sistematis. Tujuannya adalah untuk mengoptimalkan potensi dan selektivitas bahan aktif. Metode ini sering diterapkan dalam kombinasi dengan metode skrining untuk menghasilkan senyawa potensial yang kemudian dioptimalkan menggunakan disain berbasis struktur. Molekul-molekul senyawa yang mempunyai sifat yang diinginkan dimodifikasi untuk meningkatkan aktivitas atau meminimalkan efek samping; proses ini

disebut sebagai “*lead optimization*”. Melalui proses ini dihasilkan bahan aktif obat potensial.⁴

Dalam memilih senyawa-senyawa untuk pengujian selanjutnya para peneliti harus memikirkan beberapa pertimbangan, yaitu:^{1,2}

- Apakah senyawa obat tersebut akan lebih efektif daripada terapi saat ini?
- Apakah obat tersebut mungkin diproduksi (skala besar, aman, dengan spesifikasi yang sesuai)?
- Apakah obat tersebut mempunyai rentang dosis dan sistem pemberian (oral, inhalasi, dan lain-lain) yang masuk akal?

Bahkan setelah suatu bahan aktif obat ditemukan, tim-tim yang terdiri dari para ahli di bidang yang relevan membutuhkan waktu yang panjang untuk merancang bagaimana memproduksi obat secara massal (skala besar) dan melakukan pengujian-pengujian yang diperlukan untuk menjamin keamanan dan keefektifan sebelum dapat dipasarkan untuk penggunaan publik.

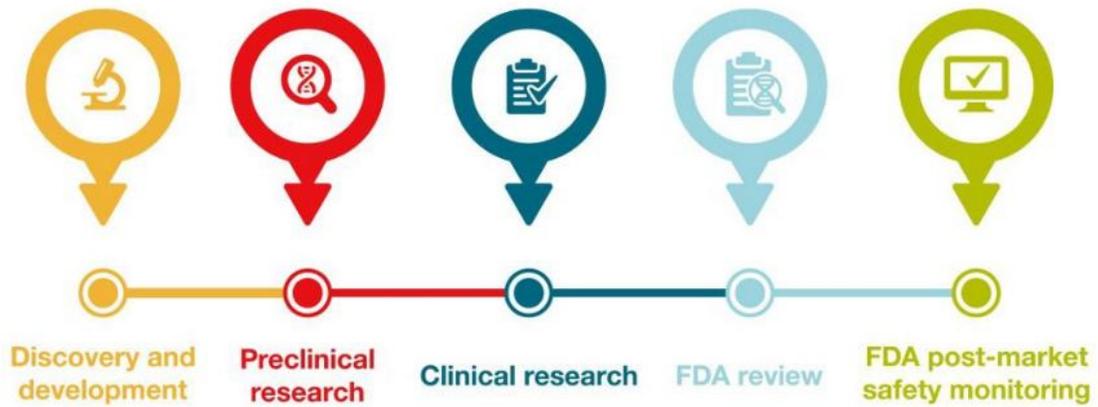
Perjalanan suatu bahan aktif obat baru dari laboratorium sampai ke pasien merupakan proses yang panjang dan mahal. Rata-rata hal ini membutuhkan waktu 10–15 tahun dan dana triliunan.

Langkah-langkah pengembangan obat adalah sebagai berikut (Gambar 1):^{1,2}

1. Pengujian Praklinis (*Preclinical Testing*)
2. Pendaftaran Izin Edar
3. Uji Coba Klinis (*Clinical Trials*)
4. Pendaftaran Obat Baru (*New Drug Application/NDA*)
5. Persetujuan (*Approval*)

Setelah mendapatkan persetujuan, masih ada aktivitas pasca persetujuan (*post drug-approval activities*) yang masih harus dilakukan.

Berikut adalah diagram proses pengembangan obat baru:^{1,2}



Gambar 1. Diagram Proses Pengembangan Obat Baru

BAB II

PENGUJIAN PRAKLINIS (*PRECLINICAL TESTING*)

Pada tahap ini senyawa obat diuji untuk keamanan dan keefektifannya pada studi laboratorium dan hewan (pengujian biologi).⁵ Juga dilakukan studi praformulasi yang meliputi karakterisasi fisika dan kimia (kemurnian, stabilitas, dan waktu edar) dari senyawa tersebut. Tujuan utama dari studi praklinis ini adalah untuk memperkirakan secara ketat tentang keamanan dari obat sebelum dimulai pengujian pada manusia.

Pengujian Praklinis (*Preclinical testing*) meliputi studi tentang:

1. Farmakologi
2. Toksikologi
3. Praformulasi
4. Formulasi
5. Analisis
6. Farmakokinetik

II.1. STUDI FARMAKOLOGI

Studi farmakologi dilakukan dengan urutan sebagai berikut, dengan farmakodinamik ED₅₀ dalam studi mengenai rentang dosis obat yang mengawali studi tentang mekanisme aksi obat pada masing-masing bagian:⁶

1. Efek yang berkaitan dengan indikasi terapeutik:
 - Aktivitas primer
 - Aktivitas-aktivitas sekunder
2. Efek yang berkaitan dengan reaksi merugikan yang mungkin timbul
3. Interaksi dengan obat-obat lain

Dalam kategori di atas, data dikelompokkan dengan urutan berikut:

Neurofarmakologik
Kardiovaskular/respiratori
Gastrointestinal
Genitourinari
Endokrin
Anti-inflamatori
Imunoaktif
Kemoterapeutik
Efek enzim
Lain-lain (disebutkan)

II.2. STUDI TOKSIKOLOGI

Studi toksikologi pada tahap praklinis dilakukan untuk:⁷

1. Menentukan perjalanan waktu dari obat
 - laju absorpsi dan sampainya obat ke dalam sirkulasi sistemik
 - laju eliminasi oleh proses metabolik atau ekskresi
2. Menentukan konsentrasi metabolit utama di dalam darah dan di dalam kompartemen tubuh lainnya.

Studi dasar toksikologi meliputi:⁸

1. Mutagenesitas –tes *in vitro*
2. Penemuan-penemuan rentang waktu satu-minggu atau dua-minggu pada tikus, anjing, atau primata
3. Dosis toleransi maksimum
4. Efek total, kimia klinis
5. Efek patologi total untuk mengindikasikan organ target
6. Rasio terapi yang memuaskan terhadap studi keefektifan hewan

II.3. STUDI PRAFORMULASI

Studi praformulasi meliputi penerapan prinsip biofarmasetika pada parameter-parameter fisikokimia dari suatu obat dengan tujuan untuk merancang sistem pemberian obat yang optimum. Karakterisasi dari molekul obat adalah langkah yang sangat penting pada tahap praformulasi dalam pengembangan produk. Studi berikut dilakukan sebagai studi praformulasi dasar:^{9,10}

1. Penentuan kelarutan
2. Penentuan pK_a
3. Koefisien partisi
4. Profil stabilitas kimia
5. Sifat-sifat kristal dan polimorfisme
6. Ukuran partikel, bentuk dan luas permukaan

Sedangkan studi khusus dilakukan tergantung pada tipe dari bentuk sediaan dan tipe dari molekul obat.

II.3.1. Penentuan Kelarutan

Kelarutan dari obat adalah sifat fisikokimia yang penting karena mempengaruhi ketersediaan biologi (bioavailabilitas) dari obat, laju pelepasan obat ke dalam medium disolusi, dan tentunya keefektifan terapi dari produk farmasetik.

Kelarutan suatu molekul dalam berbagai macam pelarut ditentukan sebagai langkah awal. Informasi ini penting untuk pengembangan suatu formulasi. Kelarutan pada umumnya ditentukan dalam berbagai macam pelarut yang umum digunakan dan dalam beberapa

minyak jika molekul tersebut lipofilik. Kelarutan dari suatu bahan umumnya ditentukan dengan metoda kelarutan kesetimbangan, yang memakai suatu larutan jenuh dari bahan tersebut yang diperoleh dengan cara mengaduk jumlah yang berlebih dari bahan tersebut dalam pelarut selama rentang waktu yang relatif panjang sampai tercapai kesetimbangan.

Pelarut-pelarut yang umum digunakan untuk penentuan kesetimbangan adalah air, polietilen glikol, propilen glikol, gliserin, sorbitol, etil alkohol, metanol, benzil alkohol, isopropil alkohol, tween, polisorbitat, minyak jarak, minyak kacang, minyak wijen, serta dapat dengan berbagai pH

II.3.2. Penentuan pKa

Penentuan tetapan disosiasi untuk suatu obat yang dapat terionisasi pada rentang pH 1 sampai 10 adalah penting, sebab besarnya kelarutan dan absorpsi dapat berubah besarnya dengan perubahan pH. Persamaan Henderson-Hasselbalch memberikan perkiraan dari konsentrasi obat yang terionkan dan tak terionkan pada pH tertentu.

Untuk senyawa-senyawa asam:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left(\frac{[\text{obat terionkan}]}{[\text{obat tak terionkan}]} \right)$$

Untuk senyawa basa:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \left(\frac{[\text{obat tak terionkan}]}{[\text{obat terionkan}]} \right)$$

Jadi, pKa dari suatu senyawa adalah ukuran dari obat yang tak terionkan pada pH tertentu.

$\text{pK}_a = -\log K_a$, di mana K_a adalah tetapan keasaman atau tetapan ionisasi dari asam lemah.

Untuk suatu basa lemah, $K_a = K_w/K_b$, di mana K_w adalah hasil kali ionik dari air ($K_w = [\text{H}_3\text{O}^+] \times [\text{OH}^-]$) dan K_b adalah tetapan kebasan atau tetapan ionisasi dari basa lemah.

II.3.3. Koefisien Partisi

Koefisien partisi (minyak/air) adalah ukuran dari lipofilisitas obat dan petunjuk dari kemampuan obat tersebut untuk menembus membran sel. Koefisien ini didefinisikan sebagai perbandingan dari obat tak terionkan yang terdistribusi di antara fasa organik dan air pada kesetimbangan.

$$P_{o/w} = (C_{\text{minyak}}/C_{\text{air}}) \text{ kesetimbangan}$$

Untuk sederet senyawa, koefisien partisi dapat memberikan gambaran untuk penanganan empirik dalam seleksi terhadap beberapa sifat biologis. Dalam pemberian obat, kesetimbangan lipofilik/hidrofilik telah terbukti merupakan faktor yang memberikan kontribusi pada laju dan besarnya penyerapan obat. Walaupun data koefisien partisi saja tidak cukup untuk memberikan gambaran tentang absorpsi *in vivo*, namun koefisien tersebut merupakan cara untuk karakterisasi sifat lipofilik/hidrofilik dari obat.

Karena membran biologis adalah bersifat lipoid, laju transfer obat yang diserap secara pasif berkaitan langsung dengan lipofilisitas dari molekul. Koefisien partisi umumnya ditentukan dengan menggunakan oktanol atau kloroform sebagai fasa minyak dan air.

Obat-obat yang mempunyai nilai P jauh lebih besar dari satu digolongkan sebagai lipofilik, sedangkan yang mempunyai nilai P jauh lebih kecil dari satu merupakan obat-obat hidrofilik.

Sekalipun tampak bahwa koefisien partisi mungkin merupakan prediksi yang terbaik untuk laju absorpsi, namun pengaruh dari laju reaksi, pK_a , dan kelarutan terhadap absorpsi tidak boleh diabaikan.

II.3.4. Profil Stabilitas Kimia

Studi stabilitas praformulasi umumnya merupakan perkiraan kuantitatif awal dari stabilitas kimia dari suatu obat baru. Studi-studi ini meliputi baik eksperimen bentuk padat maupun larutan pada kondisi khusus dalam penanganan (*handling*), formulasi, penyimpanan, dan administrasi suatu calon obat dan juga stabilitas dengan keberadaan bahan pembawa (eksipien) yang lain.

Faktor-faktor yang mempengaruhi stabilitas kimia yang kritis dalam perancangan bentuk sediaan secara rasional meliputi suhu, pH, dan pengencer bentuk sediaan.

Profil stabilitas kimia meliputi:

- Stabilitas bentuk padat
- Stabilitas fasa larutan
- Studi ketercampuran (kompatibilitas): stabilitas dengan keberadaan bahan pembawa (eksipien)

II.3.4.1. Stabilitas Bentuk Padat

Tujuan utama dari investigasi ini adalah untuk identifikasi kondisi penyimpanan yang stabil untuk obat dalam bentuk padat dan identifikasi bahan pembawa (eksipien) yang kompatibel untuk formulasi (Tabel 1). Studi bentuk padat dapat sangat dipengaruhi oleh perubahan dalam kemurnian dan kristalinitas, yang seringkali dihasilkan dari perbaikan proses. Uji berulang kali dari bagian dalam jumlah besar dari bahan awal yang paralel dengan bagian dalam jumlah besar dari bahan yang lebih baru diharapkan dapat dilakukan, dan untuk keperluan ini harus disisihkan bahan dalam jumlah yang cukup.

Pada umumnya, reaksi-reaksi bahan padat jauh lebih lambat dan lebih sulit diinterpretasikan dibandingkan dengan reaksi-reaksi bahan larutan, dan untuk pemeriksaan stabilitas dari bahan padat umumnya digunakan kondisi stres tertentu. Data yang diperoleh pada kondisi stres ini kemudian diekstrapolasi untuk membuat suatu prediksi stabilitas pada kondisi penyimpanan yang sesuai.

Kondisi stres yang sering digunakan adalah:

- Studi suhu yang dinaikkan (*elevated temperature study*)
- Stabilitas pada kondisi kelembaban tinggi
- Stabilitas fotolitik
- Stabilitas oksidatif

Studi Suhu yang Dinaikkan (Elevated Temperature Study)

Suhu yang dinaikkan yang umum digunakan adalah 40 °C, 50 °C, dan 60 °C dengan kelembaban sekitar. Kadang-kadang, digunakan suhu yang lebih tinggi. Cuplikan yang disimpan pada suhu tertinggi hendaknya dapat diamati perubahan fisika dan kimianya dalam interval waktu mingguan, dan setiap perubahan, yang dibandingkan dengan pembanding/kontrol yang sesuai (umumnya cuplikan yang disimpan pada suhu 5 °C), hendaknya dapat diamati. Jika teramati perubahan yang substansial, maka cuplikan yang disimpan pada suhu yang lebih rendah diamati. Jika tidak tampak perubahan selama 30 hari pada 60 °C, prognosis stabilitasnya adalah baik. Bukti yang nyata harus diperoleh dengan mengamati cuplikan yang disimpan pada suhu yang lebih rendah selama rentang waktu yang lebih lama. Cuplikan yang disimpan pada suhu ruangan dan pada 5 °C dapat diikuti selama 6 bulan. Data yang diperoleh pada suhu yang dinaikkan dapat diekstrapolasi dengan menggunakan perlakuan Arrhenius untuk menentukan laju degradasi pada suhu yang lebih rendah.

Tidak semua reaksi bahan padat mengikuti perlakuan Arrhenius. Sifat mereka yang heterogen membuat elusidasi dari orde reaksi dan prediksi menjadi sulit. Oleh karenanya studi jangka waktu lama pada suhu yang lebih rendah merupakan bagian esensial dari program stabilitas yang baik.

Kondisi Kelembaban Tinggi

Dengan keberadaan uap air, banyak substansi obat terhidrolisis, bereaksi dengan bahan pembawa lain, atau teroksidasi. Reaksi-reaksi ini dapat dipercepat dengan pemajanan obat padat tersebut pada kondisi kelembaban relatif yang berbeda. Lingkungan yang kelembabannya dikontrol dapat dengan mudah didapatkan dengan menggunakan desikator yang mengandung larutan jenuh dari berbagai garam.

Tabel 1. Pengujian Stabilitas Obat Baru (*Stability Testing of New Drug*)

General Case for Drug Substances

| <i>Study</i> | <i>Storage Condition</i> | <i>Minimum time period at submission</i> |
|---------------------|---|--|
| <i>Long Term</i> | $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | <i>12 months</i> |
| <i>Intermediate</i> | $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | <i>6 months</i> |
| <i>Accelerated</i> | $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | <i>6 months</i> |

Drug Substances Intended for Storage in a Refrigerator

| <i>Study</i> | <i>Storage Condition</i> | <i>Minimum time period at submission</i> |
|--------------------|---|--|
| <i>Long Term</i> | $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ | <i>12 months</i> |
| <i>Accelerated</i> | $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | <i>6 months</i> |

Drug Substances Intended for Storage in a Freezer

| <i>Study</i> | <i>Storage Condition</i> | <i>Minimum time period at submission</i> |
|------------------|---|--|
| <i>Long Term</i> | $-20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ | <i>12 months</i> |

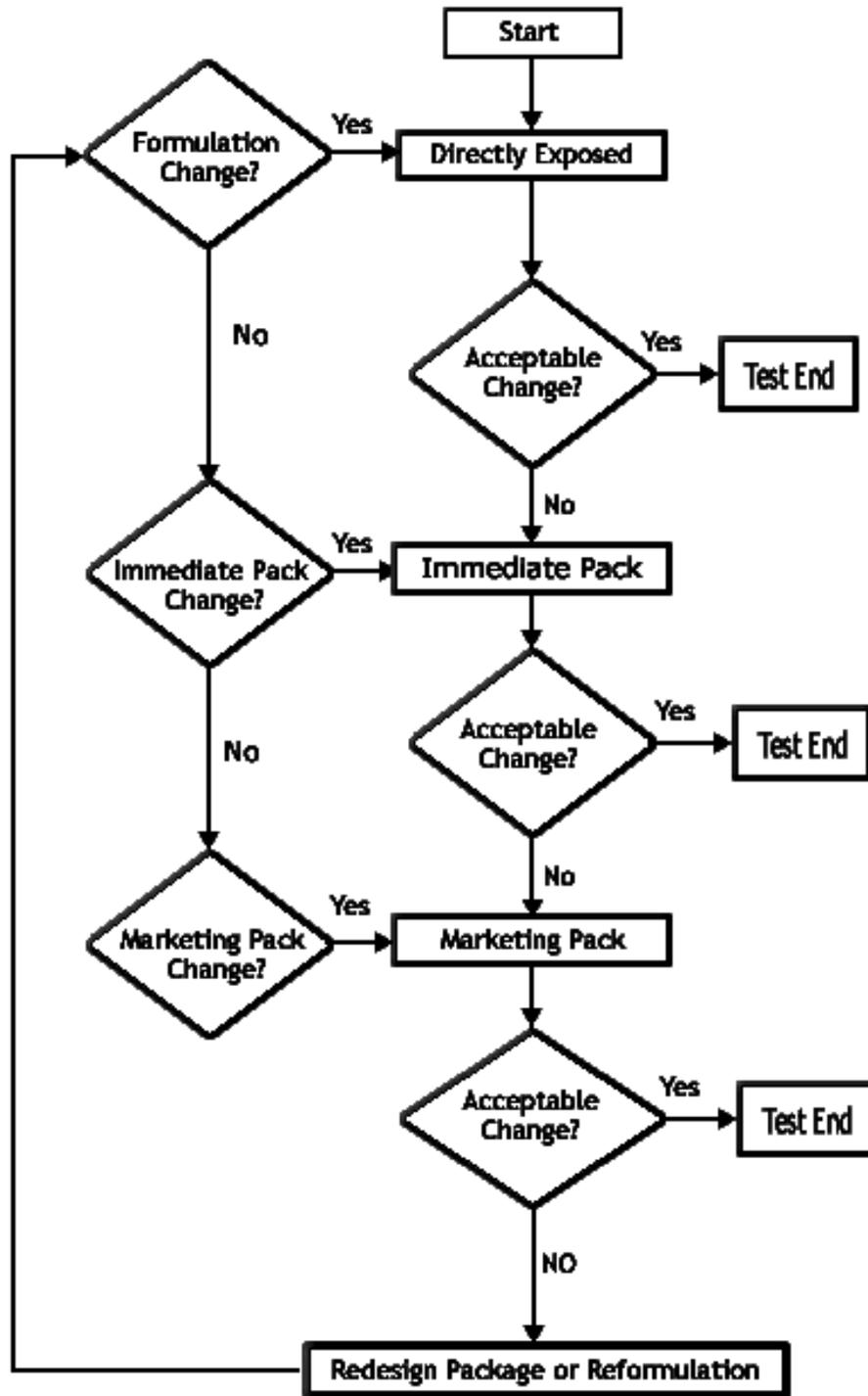
General Case for Drug Substances

| <i>Study</i> | <i>Storage Condition</i> | <i>Minimum time period at submission</i> |
|---------------------|---|--|
| <i>Long Term</i> | $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | <i>12 months</i> |
| <i>Intermediate</i> | $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | <i>6 months</i> |
| <i>Accelerated</i> | $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ | <i>6 months</i> |

Stabilitas Fotolitik (Gambar 2)

Banyak substansi obat memudar atau menjadi gelap jika terpajani cahaya. Umumnya degradasi adalah tidak banyak dan terbatas pada daerah permukaan yang terpajani saja.

Pemajanan substansi obat pada pencahayaan 400 dan 900 *footcandles* masing-masing selama rentang waktu 4 dan 2 minggu, cukup untuk memberikan perkiraan fotosensitivitas. Pengamatan terhadap perubahan penampakan (*appearance*) dan pengurangan kandungan kimia (*chemical lost*) pada cuplikan perlu seringkali dilakukan dalam jangka waktu yang lebih lama dan hal tersebut kemudian dibandingkan dengan cuplikan yang disimpan pada kondisi yang sama tetapi dilindungi terhadap cahaya.



Gambar 2. Alur Pengujian Stabilitas Fotolitik Produk Obat

Stabilitas Oksidatif

Sensitivitas obat padat terhadap oksidasi dapat dievaluasi dengan mengamati stabilitasnya pada atmosfer dengan tekanan oksigen tinggi. Atmosfer dengan oksigen 40% umumnya digunakan untuk memberikan evaluasi yang cepat. Hasil-hasil yang diperoleh kemudian dibandingkan dengan hasil-hasil yang didapatkan pada atmosfer sekitar atau atmosfer inert.

II.3.4.2. Stabilitas Fasa Larutan

Tujuan utama dari tahap penelitian praformulasi ini adalah untuk identifikasi terhadap kondisi yang diperlukan untuk membuat larutan yang stabil. Studi ini meliputi pengaruh pH, kekuatan ionik, kosolven, cahaya, suhu, dan oksigen.

Pemeriksaan stabilitas larutan umumnya dilakukan dengan eksperimen untuk menentukan kerusakan pada pH dan suhu ekstrem (misalnya HCl 0,1 N, air, dan NaOH 0,1 N, semuanya pada 90 °C). Cuplikan yang didegradasi dengan sengaja ini dapat digunakan untuk menentukan kespesifikan *assay* dan untuk memberikan perkiraan laju maksimum degradasi. Eksperimen awal ini hendaknya diikuti dengan pembuatan profil pH-laju yang lengkap untuk mengidentifikasi pH dari stabilitas maksimum. Larutan-larutan dapar dalam air digunakan untuk menghasilkan larutan-larutan dengan rentang nilai pH yang lebar dengan kandungan obat, kosolven, dan kekuatan ion yang tetap.

Reaksi-reaksi dalam larutan berlangsung jauh lebih cepat dibandingkan dengan reaksi-reaksi sejenis pada bentuk padat. Dengan demikian degradasi dalam larutan memberikan metoda yang cepat untuk pembuatan produk terdegradasi. Produk terdegradasi seringkali diperlukan untuk keperluan identifikasi (untuk studi toksisitas) dan untuk pengembangan metoda-metoda analisis.

Bahkan terhadap suatu substansi obat yang dimaksudkan untuk diformulasikan menjadi bentuk sediaan padat seperti tablet, studi stabilitas fasa larutan yang terbatas harus dilakukan. Di antara yang lain, studi-studi ini adalah perlu untuk menjamin bahwa substansi obat tidak terdegradasi secara tidak tertolerir ketika masuk ke dalam cairan pencernaan. Jadi, stabilitas dari obat pada dapar dengan rentang pH dari 1 sampai dengan 8 perlu diperiksa.

Ketersediaan data profil pH-laju kadang-kadang berguna untuk memperkirakan stabilitas bentuk padat dari bentuk-bentuk garam atau stabilitas dari suatu obat dengan keberadaan bahan pembawa (eksipien) yang bersifat asam dan basa.

Stabilitas Cahaya

Beberapa cuplikan larutan hendaknya diuji stabilitas cahayanya, yang juga meliputi pengemasan protektif dalam wadah gelas warna amber. Cuplikan kontrol untuk uji cahaya ini dapat disimpan dalam kemasan kardus/karton atau dibungkus dengan *aluminum foil*.

Oksidasi

Beberapa cuplikan larutan hendaknya diuji lebih lanjut dengan:

- Lingkungan dengan oksigen berlebih
- Lingkungan dengan gas inert seperti helium atau nitrogen
- Antioksidan anorganik seperti natrium metabisulfid
- Antioksidan organik seperti hidroksitoluen terbutilasi-BHT

Analisis dari cuplikan-cuplikan ini akan memberikan perkiraan terhadap potensial oksidasi dari obat.

Profil pH-laju

Untuk membuat suatu profil pH-laju, data stabilitas yang dihasilkan pada masing-masing kondisi pH dan suhu dianalisis secara kinetik untuk menghasilkan tetapan laju kerusakan nyata (*apparent decay rate constant*). Semua tetapan laju pada suhu tunggal kemudian diplot sebagai fungsi pH. Titik minimum pada kurva ini merupakan pH dari stabilitas maksimum.

Suatu plot Arrhenius dibuat dengan mengalurkan logaritma dari tetapan laju kerusakan nyata lawan kebalikan dari suhu mutlak pada mana masing-masing larutan dapat disimpan selama uji stabilitas. Jika hubungannya linier, maka dapat diasumsikan terdapat suatu mekanisme kerusakan yang konstan sepanjang rentang suhu ini dan energi aktivasi (E_a) dapat dihitung melalui slop ($-E_a/R$) dari garis yang mempunyai persamaan:

$$\ln k = - (E_a/R) (1/T) + C$$

di mana C adalah konstanta integrasi dan R adalah tetapan gas.

Plot Arrhenius yang patah atau nonlinier menggambarkan suatu perubahan dalam langkah penentu laju reaksi atau perubahan dalam mekanisme kerusakan, sehingga dalam hal ini ekstrapolasi tidak dapat dilakukan.

II.3.4.3. Studi Ketercampuran (*Compatibility Study*)

Dalam bentuk sediaan tablet, obat berada dalam kontak yang dekat dengan satu atau lebih bahan pembawa (eksipien); bahan-bahan pembawa tersebut dapat mempengaruhi stabilitas dari obat. Oleh karenanya pengetahuan mengenai interaksi obat-eksipien adalah sangat penting bagi formulator untuk memilih eksipien yang cocok.

II.3.5. Sifat-Sifat Kristal dan Polimorfisme

Banyak substansi obat yang dapat berada dalam lebih dari satu bentuk kristal dengan susunan kisi ruang yang berbeda. Sifat ini dikenal sebagai polimorfisme. Polimorf umumnya mempunyai titik leleh, pola difraksi sinar X, dan kelarutan yang berbeda, sekalipun mereka identik secara kimia.

Walaupun substansi obat dapat berada dalam dua atau lebih bentuk polimorf, hanya ada satu bentuk yang stabil secara termodinamika pada suhu dan tekanan tertentu. Bentuk yang lain akan berubah menjadi bentuk yang stabil tersebut dengan perjalanan waktu. Umumnya, polimorf yang stabil menunjukkan titik leleh yang tertinggi, kelarutan yang terendah, dan stabilitas kimia yang maksimum.

Berbagai teknik tersedia untuk pemeriksaan bentuk padat. Teknik ini meliputi mikroskopi (termasuk *hot-stage microscopy*), spektrofotometri inframerah, sinar X kristal tunggal, difraksi serbuk sinar X, analisis termal, dan dilatometri.

II.3.6. Ukuran Partikel, Bentuk, dan Luas Permukaan

Proses yang dipengaruhi oleh aliran bahan, heterogenitas formulasi, dan luas permukaan (misalnya pelarutan dan reaktivitas kimia) dipengaruhi secara langsung oleh ukuran, bentuk, dan morfologi dari partikel-partikel obat. Pada umumnya, masing-masing calon obat baru perlu diuji selama praformulasi dengan menggunakan ukuran partikel terkecil, karena hal ini praktis untuk membuat cuplikan homogen dan memaksimalkan luas permukaan obat yang tersedia untuk interaksi.

Berbagai sifat kimia dan fisika dari substansi obat dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel dan bentuk partikelnya. Hal ini tidak hanya mempengaruhi sifat-sifat fisika dari obat padat, tetapi juga dalam beberapa kasus berpengaruh pada perilaku biofarmasetiknya. Hal ini umumnya dapat diketahui dari obat-obat yang sukar larut yang mempunyai langkah penentu laju pelarutan (*dissolution-rate limiting step*) pada proses absorpsinya, yang menunjukkan ketersediaan biologi yang lebih cepat apabila diberikan dalam keadaan yang lebih halus dibandingkan dengan bahan kasarnya yang mempunyai ukuran partikel yang lebih besar.

II.3.6.1. Penentuan Ukuran Partikel

Metode klasik untuk menentukan ukuran partikel adalah

- Mikroskopi
- Pengayakan (*sieving* atau *screening*)
- Sedimentasi

Mikroskopi

Mikroskop optis umumnya digunakan sebagai alat pertama untuk melihat dan menentukan ukuran partikel dari rentang ukuran 0,2 mikron sampai dengan 100 mikron.

Pengayaan (sieving atau screening)

- Metoda ini menggunakan serangkaian ayakan standar yang dikalibrasi oleh *National Bureau of Standards*.
- Ayakan umumnya digunakan untuk memilah partikel yang lebih kasar.
- Saat ini tersedia ayakan yang dihasilkan dari teknik *photoetching* dan *electroforming* dengan besar lubang dari 90 mikron sampai yang terkecil 5 mikron.

Cara (berdasarkan metoda dari *U.S. Pharmacopoeia* untuk pengukuran kehalusan serbuk):

Sejumlah massa tertentu dari cuplikan ditempatkan dalam ayakan yang sesuai pada penggetar mekanik (*mechanical shaker*). Serbuk tersebut kemudian digetar selama rentang waktu tertentu, dan bahan yang melewati satu ayakan dan ditahan pada ayakan berikutnya yang lebih halus, dikumpulkan dan ditimbang.

Sedimentasi

Dikenal sejumlah teknik klasik yang didasarkan pada metoda sedimentasi, dengan menggunakan alat-alat seperti pipet *Andreasen* atau timbangan pencatat yang secara kontinu mengumpulkan suspensi yang mengendap. Namun, pada saat ini teknik tersebut tidak disenangi karena melelahkan/membosankan.

Alat-alat yang umum digunakan untuk metode sedimentasi:

- Royco (berdasarkan hamburan cahaya)
- Hiac (berdasarkan halangan terhadap cahaya)
- Coulter Counter (berdasarkan halangan terhadap jalur konduktivitas listrik)

II.3.6.2. Penentuan Luas Permukaan

Penentuan luas permukaan dari serbuk-serbuk mendapatkan perhatian yang meningkat pada akhir-akhir ini. Teknik-teknik yang digunakan adalah relatif sederhana dan enak dipakai, dan data yang diperoleh mencerminkan ukuran partikel. Hubungan di antara kedua parameter ini adalah berbanding terbalik; penggilingan/penggerusan akan memperkecil ukuran partikel, dan mengakibatkan peningkatan luas permukaan.

Dua metode yang umumnya dipakai untuk menentukan luas permukaan adalah:

- Metoda adsorpsi
- Metoda permeabilitas udara

Metoda Adsorpsi

Metoda ini didasarkan pada teori adsorpsi Brunauer, Emmett, Teller (BET). Teori tersebut menyatakan bahwa kebanyakan substansi akan menyerap lapisan monomolekular dari gas pada kondisi tekanan parsial gas dan suhu tertentu.

Dengan mengetahui kapasitas lapisan monomolekular dari adsorben (yaitu jumlah adsorbat yang dapat diserap sebagai lapisan tunggal pada permukaan suatu adsorben padatan) dan luas molekul adsorbat, maka luas permukaan secara prinsip dapat dihitung.

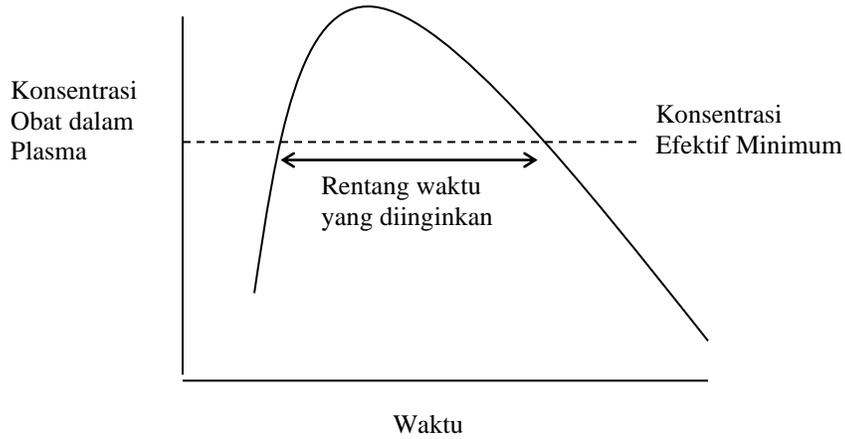
Metoda Permeabilitas Udara

Resistansi prinsip terhadap aliran dari suatu fluida, seperti udara, melalui sumbatan dari serbuk yang dikompakkan merupakan luas permukaan dari serbuk. Dengan semakin besarnya luas permukaan per gram serbuk maka semakin besar pula resistansi dari suatu fluida untuk mengalir. Oleh karena itu permeabilitas, yang diukur dengan penurunan tekanan tertentu setelah melewati sumbatan, adalah berbanding terbalik dengan luas permukaan spesifik; pengukuran dari permeabilitas merupakan cara untuk memperkirakan parameter luas permukaan.

Karena kesederhanaan instrumentasi dan kecepatan penentuannya, metoda permeabilitas banyak digunakan secara farmasetik untuk penentuan luas permukaan spesifik, khususnya dengan tujuan untuk mengontrol variasi dari *batch* ke *batch*. Sebelum menggunakan teknik ini untuk keperluan studi yang lebih mendasar, perlu dilakukan kalibrasi alat.

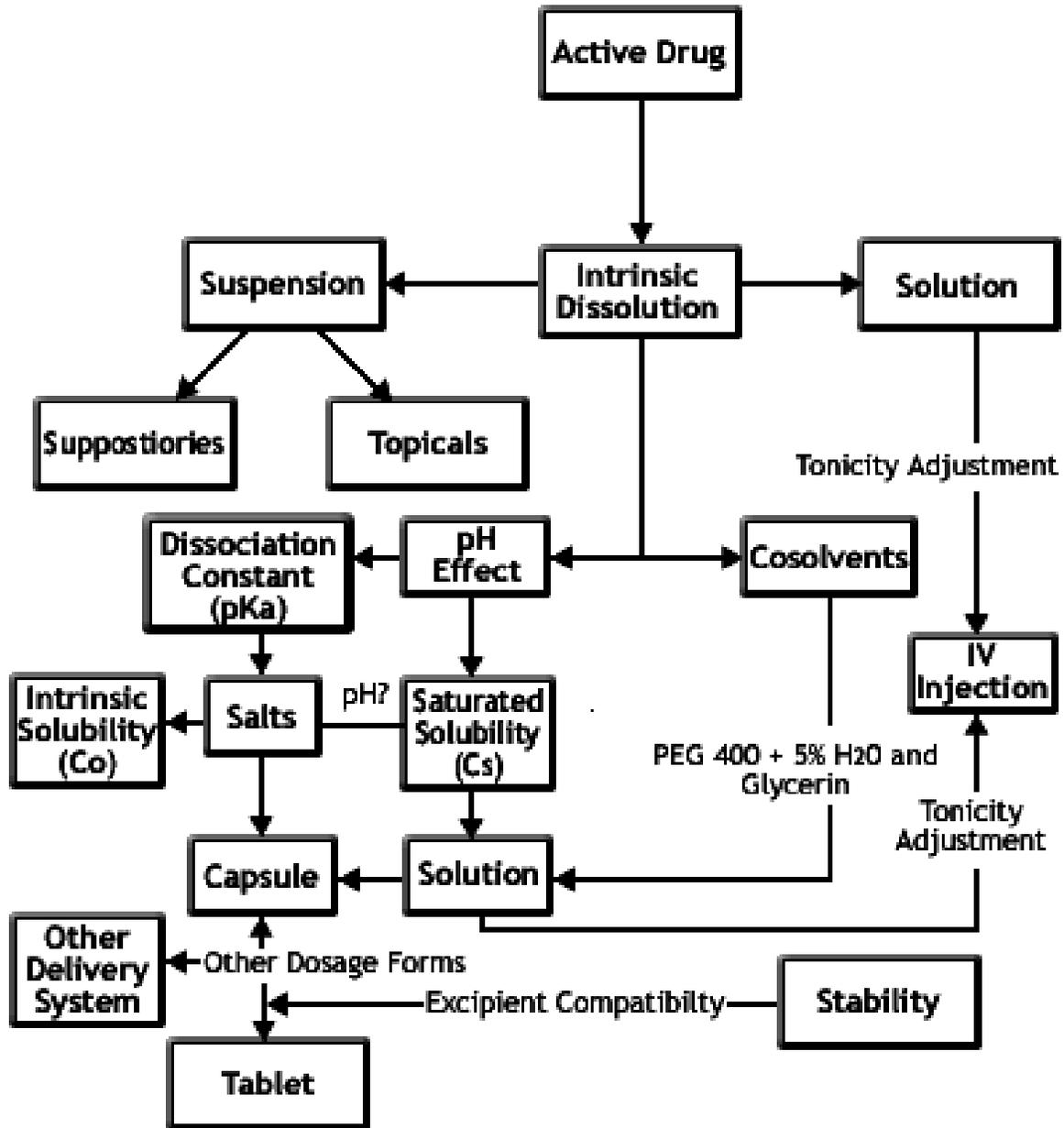
II.4. STUDI FORMULASI

Pengembangan *formulasi* dimulai segera setelah atau bersamaan dengan studi praformulasi. Tujuan utama dari *studi formulasi* adalah untuk menjamin bahwa jumlah yang sesuai dari bahan aktif dapat mencapai tempat yang sesuai di dalam tubuh, selama rentang waktu yang diharapkan^{11,12} (Gambar 3).



Gambar 3. Konsentrasi Obat dalam Plasma lawan Waktu

Diagram pengembangan bentuk sediaan pada studi formulasi adalah (Gambar 4):



Gambar 4. Diagram Pengembangan Bentuk Sediaan pada Studi Formulasi

Bentuk sediaan padat meliputi:

- Tablet
- Kapsul
- Supositoria

Bentuk sediaan cair meliputi:

- Parenteral
- Emulsi dan suspensi
- Larutan

Bentuk sediaan semisolid meliputi:

- Krim
- Gel
- Ointment

Teknologi pemberian obat khusus (*special drug delivery technologies*) meliputi:

- Pemberian optalmik
- Pemberian nasal
- Pemberian transdermal
- Mikroenkapsulasi
- Bentuk sediaan dengan pelepasan dimodifikasi (*modified-release dosage form*)

Konsep Pembuatan Bentuk Sediaan dalam Formulasi dengan Menggunakan Pertimbangan Studi Praformulasi

Metoda sterilisasi dari produk-produk *parenteral* akan sangat tergantung pada informasi mengenai stabilitas suhu dari obat, yang didapat dari studi praformulasi. Obat-obat yang stabilitasnya turun pada suhu yang dinaikkan tidak dapat disterilkan dengan autoklaf, tetapi harus disterilkan dengan cara lain, misalnya filtrasi. Pengaruh pH pada stabilitas obat adalah penting dalam pengembangan baik untuk bentuk sediaan *oral* maupun *parenteral*; obat-obat yang labil terhadap asam tetapi ditujukan untuk pemberian *oral* harus dilindungi dari lingkungan yang sangat asam di lambung. Pemilihan dapar untuk bentuk sediaan *parenteral* sangat tergantung pada karakteristik stabilitas dari obat.

Data praformulasi tentang sifat obat pada kondisi kelembaban yang tinggi berguna untuk menentukan apakah bahan tersebut perlu dilindungi dan disimpan pada lingkungan dengan kelembaban rendah yang dikontrol, atau apakah pemakaian sistem *granulasi basah* untuk bentuk sediaan padat sebaiknya dihindari. Hal ini juga dapat merupakan peringatan terhadap penggunaan bahan pembawa (eksipien) yang menyerap uap air secara signifikan.

Pada studi praformulasi, banyak substansi obat memudar atau menjadi gelap jika terpajani oleh cahaya. Namun, pada umumnya degradasi adalah tidak banyak dan terbatas pada daerah permukaan yang terpajani. Hal ini dapat dikontrol dengan menggunakan gelas berwarna amber atau wadah yang buram, atau dengan memberikan suatu warna pada produk untuk menutupi perubahan warna (jika kasusnya hanya *estetika*).

Sensitivitas dari masing-masing kandungan obat baru terhadap oksigen atmosferik harus dievaluasi pada tahap praformulasi untuk menetapkan apakah produk akhir sebaiknya

dikemas pada kondisi atmosferik inert dan apakah bahan tersebut sebaiknya mengandung antioksidan.

Jika suatu obat teramati terdegradasi dengan cepat di dalam larutan asam, maka *bentuk yang kurang larut* atau *bentuk kimia yang kurang peka terhadap asam* dapat memberikan ketersediaan biologi yang relatif lebih tinggi. Atau sebagai alternatif, untuk senyawa seperti itu dapat direkomendasikan *bentuk sediaan enterik*.

Jika suatu obat dipastikan tidak stabil secara fisika atau kimia jika terpajani oleh uap air, maka *kompresi langsung (direct compression)* atau *prosedur granulasi pelarut-bukan air* dapat direkomendasikan untuk pembuatan *tablet*. Sebelum menggunakan pelarut-bukan air untuk tujuan ini, stabilitas obat tersebut dalam pelarut itu harus diuji.

Pengetahuan mengenai interaksi obat-eksipien yang didapat pada studi praformulasi adalah sangat penting bagi formulator dalam memilih eksipien yang cocok untuk bentuk sediaan *tablet*.

Contoh:

Suatu tablet tertentu mengandung bahan pengikat (*binder*), *disintegran*, *lubrikan*, dan bahan pengisi (*filler*). Skrining kompatibilitas untuk suatu obat baru harus mempertimbangkan dua atau lebih eksipien dari masing-masing kelompok.

Perbedaan dalam laju pelarutan dan dalam kelarutan dari bentuk polimorfis yang berbeda dari obat adalah sangat umum diamati. Jika absorpsi dari suatu obat terbatas oleh laju pelarutan, maka bentuk yang lebih larut dan lebih cepat melarut dapat digunakan untuk memperbaiki laju dan besarnya ketersediaan biologi.

Untuk obat-obat yang dalam bentuk padatnya cenderung terdegradasi, bentuk fisik dari obat mempengaruhi besarnya degradasi. Pemilihan polimorf yang secara kimia lebih stabil merupakan penyelesaian dalam banyak hal.

Polimorf yang berbeda juga menyebabkan perbedaan morfologi, kekuatan peregangan (*tensile strength*), dan densitas dari butiran serbuk, yang kesemuanya memberikan kontribusi pada *karakteristik kompresi* dari bahan. Beberapa pemeriksaan polimorfisme dan perilaku kristal (*crystal habit*) dari suatu obat –karena hal ini berkaitan dengan proses farmasetik– perlu dilakukan pada tahap evaluasi praformulasi sebelumnya, khususnya jika bahan aktifnya diharapkan untuk menyusun bentuk/besarnya massa tablet.

Dalam hal *tablet*, ukuran dan bentuk partikel mempengaruhi efisiensi aliran dan pencampuran dari serbuk dan granul. Ukuran juga merupakan faktor yang mempengaruhi stabilitas; bahan yang halus relatif lebih terbuka terhadap serangan dari oksigen atmosfer, kelembaban, dan eksipien yang berinteraksi, daripada bahan-bahan yang lebih kasar (ukuran partikel lebih besar).

Pengembangan Proses

Tidak peduli bagaimana baiknya formulasi dari suatu produk farmasetik, produk tersebut akan berhasil hanya jika dilakukan proses manufaktur secara terpercaya, ekonomis, dan aman. Transfer produk dari laboratorium formulasi ke pabrik dikenal sebagai *pengembangan proses*, yang meliputi aktivitas seperti *validasi* dan *optimasi*.

Validasi proses diperlukan untuk meyakinkan bahwa variabel-variabel proses (prosedur, proses, peralatan, bahan, aktivitas, dan sistem) sudah cukup didefinisikan –sesuai dengan prinsip pembuatan obat yang baik (*good manufacturing practice*) – untuk memastikan bahwa produk dibuat secara konsisten sesuai dengan spesifikasi dan karakteristik kualitas yang telah ditentukan sebelumnya. *Optimasi* diperlukan agar keseluruhan proses manufaktur untuk menghasilkan produk dilakukan secara optimal.

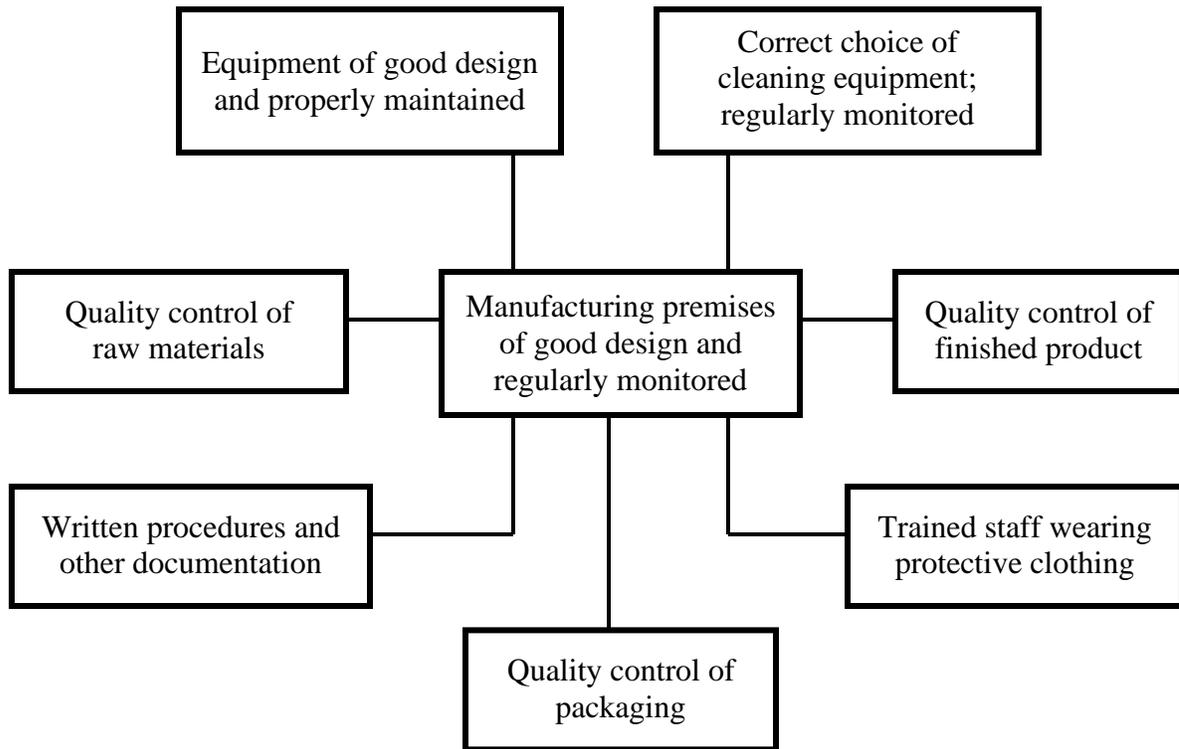
Keperluan untuk pengembangan proses dari suatu produk tertentu tergantung pada sejumlah faktor, meliputi sifat dari bentuk sediaan, karakteristik dari bahan aktif, peralatan yang tersedia, dan lokasi tempat pembuatan. Sebagai contoh, untuk pengembangan proses granulasi dari skala laboratorium ke skala pabrik mungkin dapat melibatkan perubahan disain alat pencampur (*mixer*) dan penentuan waktu serta kecepatan pencampuran, untuk memastikan bahwa granul mempunyai karakteristik yang sesuai untuk proses selanjutnya.

Aspek-aspek pengaturan untuk pengembangan proses antara lain meliputi *in-process test* (*in-proces control*) yang diperlukan untuk memastikan bahwa semua proses berlangsung sebagaimana yang diharapkan, validasi peralatan untuk memastikan kualitas dari produk, dan penentuan ukuran *batch*.

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) / Good Manufacturing Practice (GMP)

GMP terdiri dari bagian-bagian dari jaminan kualitas (*quality assurance*) yang ditujukan untuk memastikan bahwa suatu produk dibuat secara konsisten untuk mendapatkan kualitas sesuai dengan penggunaan yang diinginkan. *GMP* mensyaratkan bahwa proses manufaktur harus didefinisikan secara lengkap sebelum proses tersebut dimulai dan bahwa semua fasilitas yang diperlukan harus tersedia.

Komponen-komponen dari *Good Manufacturing Practice (GMP)* adalah (Gambar 5):



Gambar 5. Komponen-komponen dari *Good Manufacturing Practice (GMP)*

II.5. ANALISIS

Kimia analisis merupakan bagian yang tak terpisahkan dari keseluruhan proses pengembangan obat. Tujuan dari *studi analisis* ini adalah untuk mengidentifikasi, melakukan kuantifikasi, dan karakterisasi dari substansi obat (produk) sesuai dengan persyaratan FDA. Analisis ini meliputi:¹³

- Analisis farmasetikal: karakterisasi standar rujukan, bahan aktif farmasetik, dan bahan pembawa/eksipien
- Pengembangan dan validasi metode analisis
- Verifikasi dosis untuk studi *Good Laboratory Practice (GLP)*: konsentrasi, homogenitas, stabilitas
- Aktivitas kontrol kualitas untuk bahan-bahan *clinical trial* dalam *current Good Manufacturing Practice (cGMP)*
- Studi stabilitas dan penyimpanan: kondisi umum, fotostabilitas

Peralatan-peralatan yang diperlukan meliputi kromatografi (*HPLC, GC*), spektroskopi (*FTIR, UV, NMR, ICP, FAA*), elektroforesis dan *immunoassay (CE, SDS PAGE, Western Blot, ELISA)*, *LC/MS*, peralatan untuk pengujian disolusi dan disintegrasi, analisis Karl Fischer, polarimetri, peralatan untuk pengujian viskositas dan pengujian yang lain.

II.6. STUDI FARMAKOKINETIK

Tujuan utama dari *studi farmakokinetik* adalah untuk melakukan kuantifikasi dari proses absorpsi, distribusi, biotransformasi, dan ekskresi obat. Berdasarkan farmakokinetik:¹⁴

- dapat dievaluasi kinerja dari bentuk sediaan dalam hal laju dan jumlah obat yang sampai ke darah
- dapat dilakukan penyesuaian dosis obat untuk menghasilkan dan mempertahankan konsentrasi obat dalam darah yang efektif secara terapeutik dengan sedikit atau tanpa toksisitas

Studi farmakokinetik pada hewan dalam tahap praklinis meliputi karakterisasi dari ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi) untuk senyawa tunggal. *Studi farmakokinetik* yang dilakukan pada tahap ini terdiri dari:

- Studi kesetimbangan massa (*radiolabeled drug*) pada spesies toksikologi: distribusi dan akumulasi pada jaringan
- Kinetika proporsional terhadap dosis untuk mendukung toksikologi dari dosis yang ditetapkan
 - konsentrasi plasma meningkat secara linier terhadap dosis
 - ambang batas konsentrasi plasma lebih rendah dan lebih tinggi (*lower and upper limit threshold*)
 - ikatan protein plasma –% terikat lawan konsentrasi plasma
- Kinetika dosis multipel pada spesies toksikologi (*toxicokinetics*): akumulasi dalam plasma dan atau jaringan dengan dosis multipel

BAB III

PENDAFTARAN IZIN EDAR

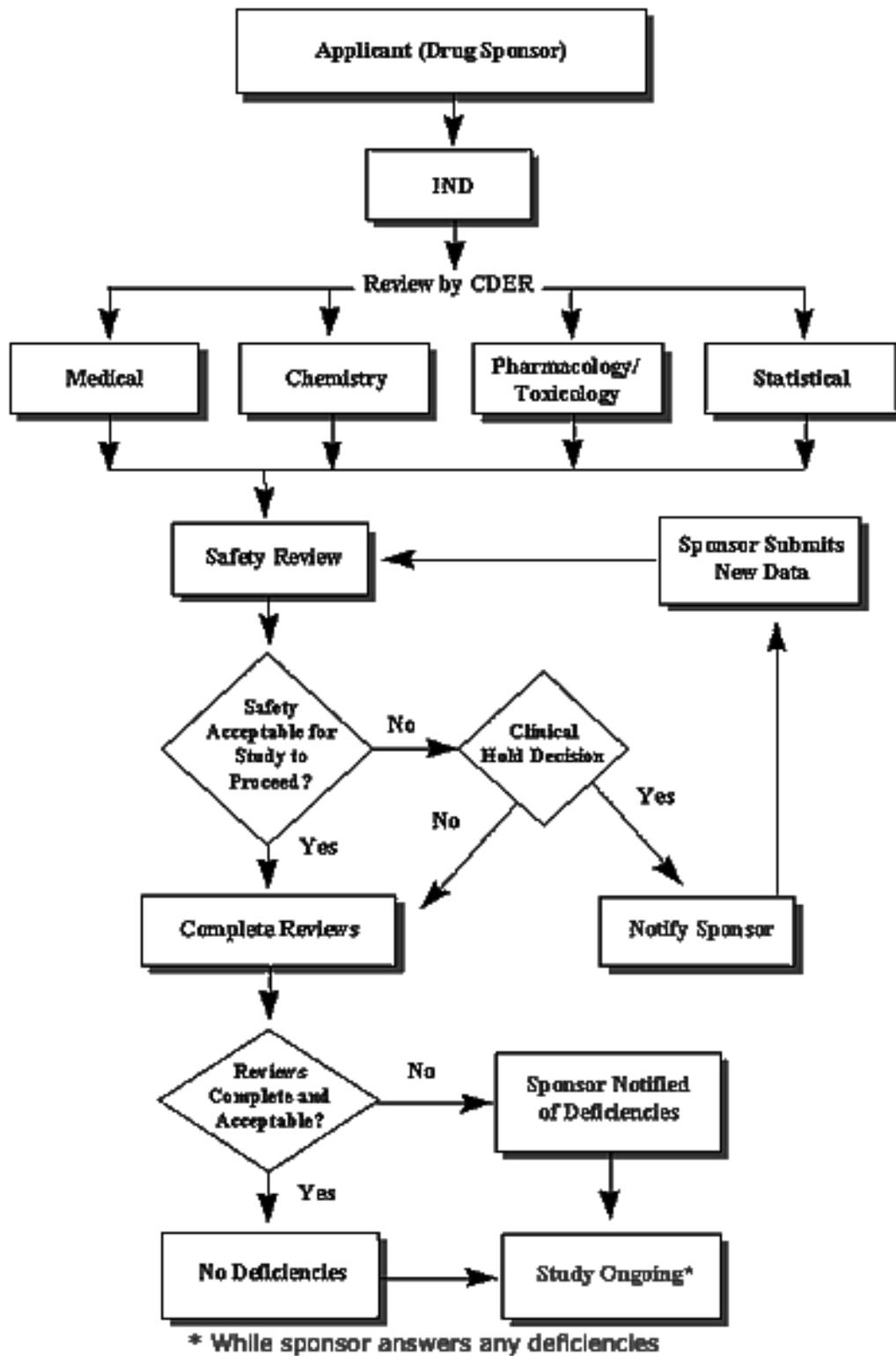
Untuk obat modern, diberikan uraian pendaftaran izin edar pada U.S. *Food and Drug Administration (FDA)*.

Setelah menyelesaikan uji praklinis, suatu perusahaan menyusun *Investigational New Drug Application (IND)* dengan U.S. *Food and Drug Administration (FDA)* untuk memulai pengujian obat pada manusia¹⁵ (Gambar 6).

Pendaftaran tersebut harus mencantumkan hasil-hasil dari eksperimen praklinis, struktur kimia dari senyawa obat, bagaimana senyawa tersebut bekerja di dalam tubuh, efek samping yang diketemukan pada pengujian dengan hewan, dan bagaimana obat tersebut diproduksi.

IND tersebut juga harus meliputi rencana uji coba klinis (*clinical trial*) yang terperinci, termasuk bagaimana, di mana, dan oleh siapa studi tersebut dilakukan. Semua uji coba klinis harus ditelusuri dan disetujui oleh *Institutional Review Board (IRB)* di mana uji coba-uji coba tersebut dilakukan. Laporan perkembangan (*progress report*) pada *clinical trial* harus diserahkan minimal setahun sekali kepada FDA dan IRB.

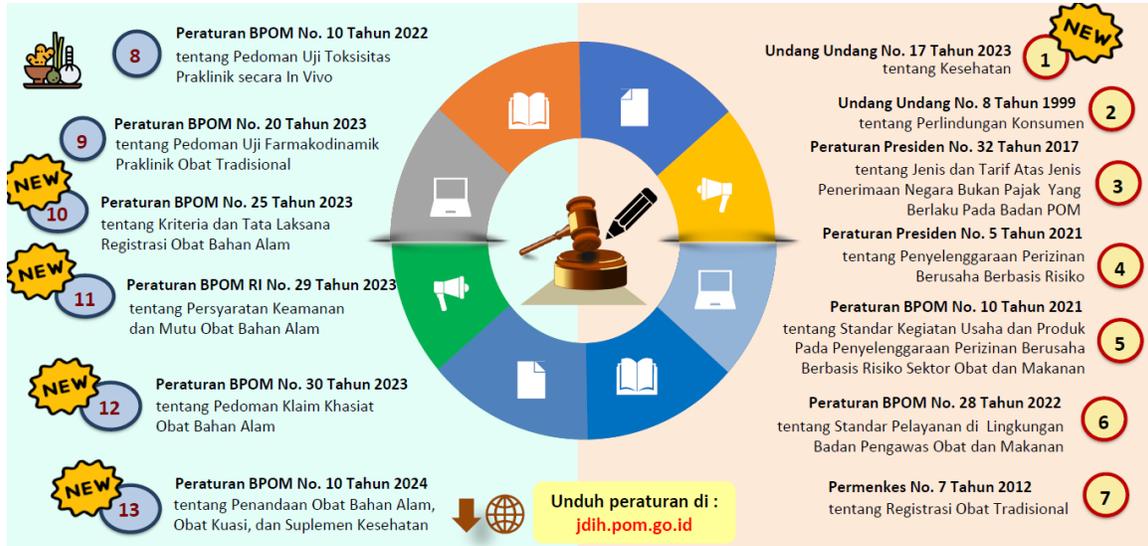
Uji coba klinis (*clinical trial*) dapat dilakukan 30 hari setelah penyusunan dokumen, kecuali jika FDA menahan proposal tersebut karena sebab tertentu.



Gambar 6. Alur Proses *Investigational New Drug Application (IND)*

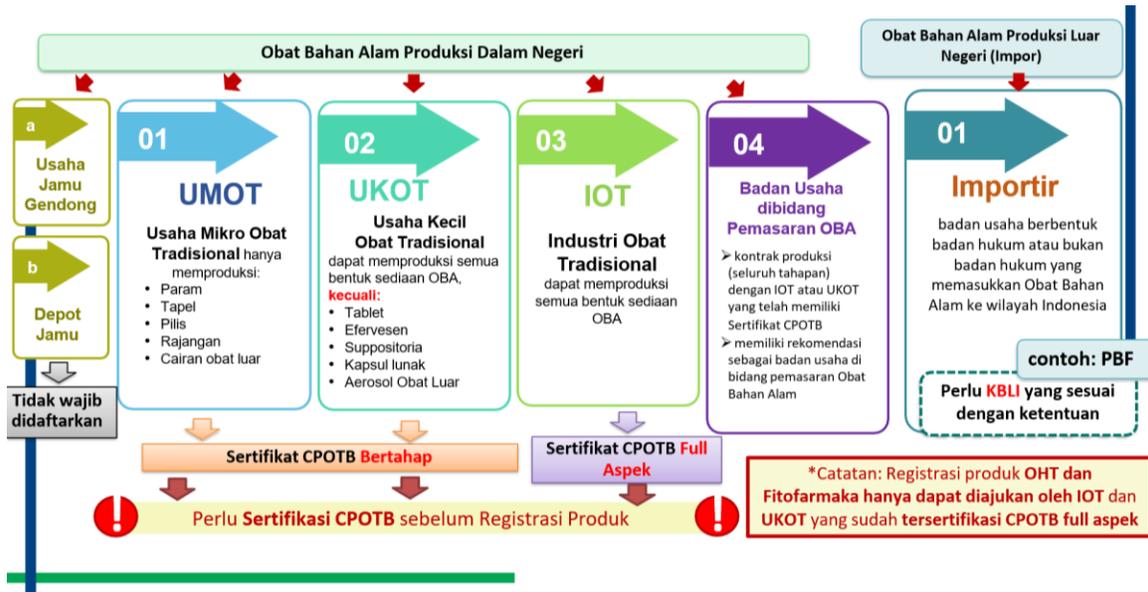
Untuk obat bahan alam, diberikan uraian pendaftaran izin edar pada Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM)¹⁶.

Regulasi yang terkait dengan pendaftaran obat bahan alam adalah (Gambar 7)



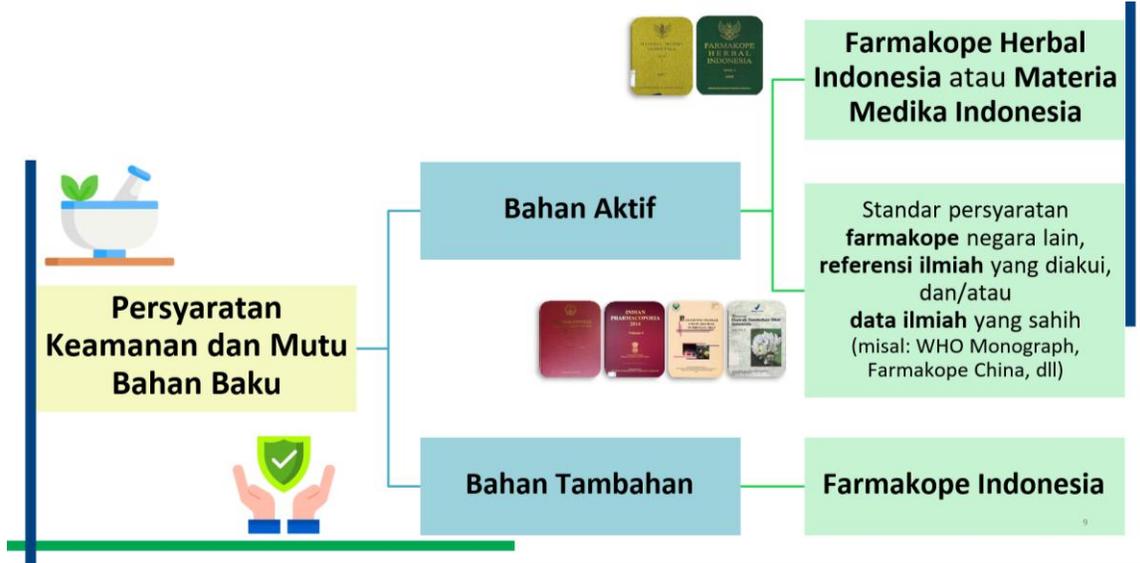
Gambar 7. Regulasi terkait Pendaftaran Obat Bahan Alam

Dan pengajuan registrasinya adalah (Gambar 8):



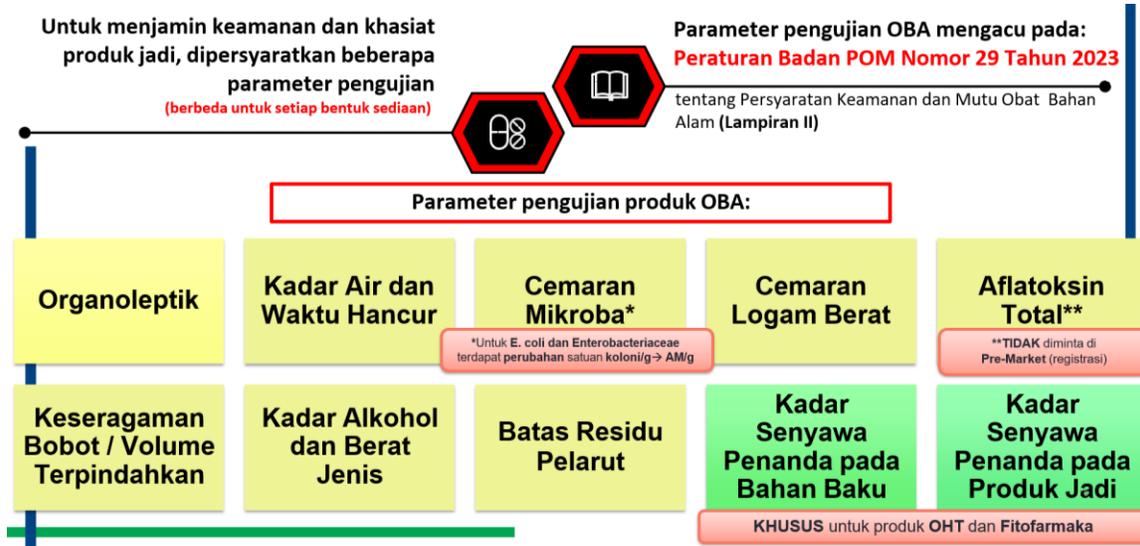
Gambar 8. Pengajuan Registrasi Obat Bahan Alam

Adapun persyaratan keamanan dan mutu bahan baku adalah (Gambar 9):



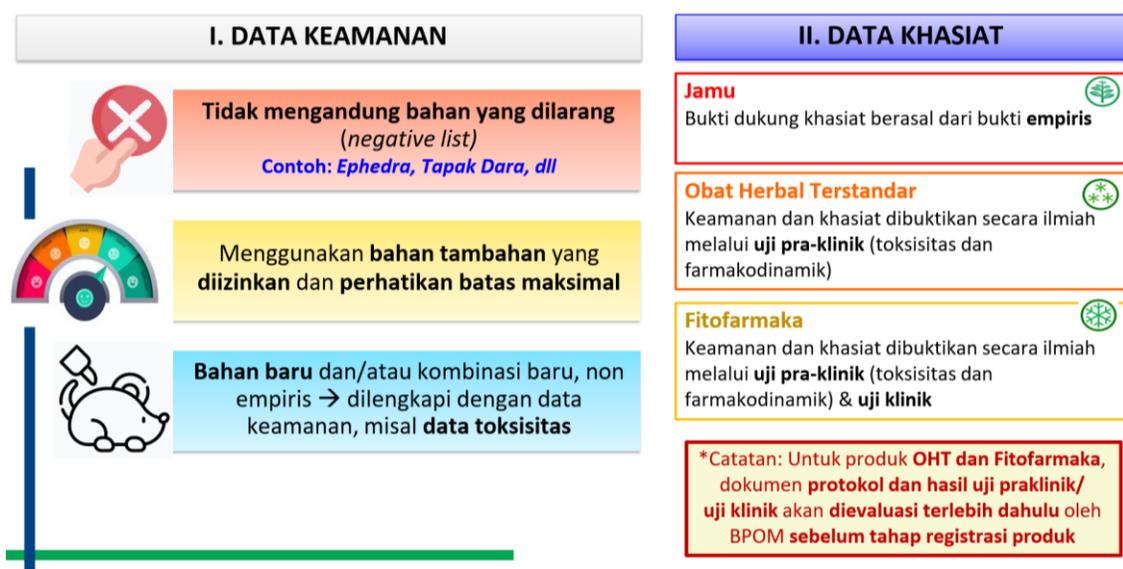
Gambar 9. Persyaratan Keamanan dan Mutu Bahan Baku

Dan persyaratan mutu produk jadi adalah (Gambar 10):



Gambar 10. Persyaratan Mutu Produk Jadi

Dan persyaratan keamanan dan khasiat obat jadi adalah (Gambar 11):



Gambar 11. Persyaratan Keamanan dan Khasiat Obat Jadi

BAB IV

UJI COBA KLINIS (*CLINICAL TRIAL*)

Pada *clinical trial*, tim yang terdiri dari para ahli yang terkait melakukan studi yang bertujuan untuk menentukan apakah obat tersebut aman untuk manusia dan merupakan obat yang efektif untuk mengobati penyakit yang dituju^{17,18}.

Uji coba klinis (*clinical trial*) pada manusia meliputi serangkaian tahap berikut (Tabel 2):

Tabel 2. Tahap-Tahap Uji Coba Klinis (*Clinical Trial*)

| | Jumlah Pasien | Jangka Waktu | Tujuan |
|-----------------|---|-------------------------------|--|
| Fase I | 20 – 100 orang | Beberapa bulan | Terutama keamanan |
| Fase II | Sampai beberapa ratus orang | Beberapa bulan sampai 2 tahun | Beberapa keamanan jangka pendek, tetapi terutama keefektifan |
| Fase III | Beberapa ratus sampai beberapa ribu orang | 1 – 4 tahun | Keamanan, keefektifan, dosis |
| Fase IV | Pengawasan setelah pemasaran (<i>post-marketing surveillance</i>) | | |

IV.1. UJI COBA KLINIS (*CLINICAL TRIAL*) FASE I

Clinical trial fase I adalah untuk menentukan keamanan dari kandungan obat baru, termasuk rentang dosis aman.

Fase I meliputi pemberian awal dari obat baru dan pemeriksaannya pada manusia. Studi-studi ini dimonitor secara ketat dan dapat dilakukan pada pasien, tetapi pada umumnya dilakukan pada subyek sukarelawan yang sehat, dan secara tipikal berlangsung selama 3–6 bulan. Studi-studi ini dirancang untuk menentukan aksi metabolik dan farmakologik dari obat pada manusia, efek samping yang dikaitkan dengan peningkatan dosis, dan jika mungkin, untuk mendapatkan bukti awal tentang keefektifan obat tersebut. Selama fase I, perlu diperoleh informasi yang cukup tentang farmakokinetika dari obat dan efek farmakologiknya, untuk merancang studi fase II yang terkontrol dengan baik dan valid secara saintifik.

Studi fase I juga mengevaluasi metabolisme obat, hubungan struktur-aktivitas, dan mekanisme aksi obat pada manusia. Studi-studi ini juga menentukan mana di antara obat-obat yang diperiksa yang dapat digunakan sebagai alat riset untuk mengeksplorasi fenomena biologi atau proses penyakit. Jumlah total subyek yang terlibat dalam studi fase I bervariasi dengan obat, tetapi umumnya dalam kisaran 20 – 80 orang.

Dalam studi fase I, *Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* dapat memberikan *clinical hold* (yaitu melarang dilangsungkannya studi atau menghentikan suatu uji coba yang telah dimulai) karena alasan keamanan, atau karena kegagalan sponsor/perusahaan dalam membeberkan secara akurat resiko dari studi tersebut kepada pemeriksa. Walaupun CDER secara rutin memberikan saran dalam studi ini, pemeriksa dari lembaga yang berwenang dapat memilih untuk mengabaikan semua saran yang berkenaan dengan rancangan studi fase I kecuali dalam hal keamanan pasien.

IV.2. UJI COBA KLINIS (*CLINICAL TRIAL*) FASE II

Clinical trial fase II memperkirakan keefektifan obat.

Fase II ini meliputi studi klinis awal yang dikontrol, yang dilakukan untuk memperoleh beberapa data awal tentang keefektifan obat untuk indikasi atau indikasi-indikasi khusus pada pasien dengan penyakit atau kondisi tertentu. Tahap pengujian ini juga membantu dalam penentuan efek samping jangka pendek yang umum dan resiko yang berkaitan dengan obat. Studi fase II secara khusus dikontrol dengan baik, dimonitor secara ketat, dan dilakukan pada pasien dengan jumlah relatif sedikit, umumnya melibatkan beberapa ratus orang.

Uji coba fase II dapat berlangsung selama enam bulan sampai dua tahun. Uji coba ini dapat dilakukan dengan *blind* atau *non-blind manner*.

IV.3. UJI COBA KLINIS (*CLINICAL TRIAL*) FASE III

Clinical trial fase III merupakan uji coba yang dikontrol dan tidak dikontrol yang diperlama. Ini dilakukan setelah bukti awal yang menunjukkan keefektifan obat tersebut telah diperoleh pada fase II, dan selanjutnya diinginkan untuk mengumpulkan informasi tambahan mengenai keefektifan dan keamanan yang diperlukan untuk mengevaluasi hubungan manfaat-resiko secara keseluruhan dari obat. Studi fase III juga memberikan dasar yang cukup untuk mengekstrapolasi hasil-hasil untuk populasi umum dan meneruskan informasi tersebut untuk keperluan pelabelan yang sesuai. Studi fase III umumnya melibatkan beberapa ratus sampai beberapa ribu orang.

Baik pada fase II maupun fase III, CDER dapat memberikan suatu *clinical hold* jika suatu studi tidak aman (seperti pada fase I), atau jika protokol jelas-jelas kurang dalam memenuhi tujuan yang telah dinyatakan. Perhatian yang besar diberikan untuk

meyakinkan bahwa penetapan ini tidak dibuat untuk pengisolasian, tetapi dapat mencerminkan pengetahuan keilmuan masa kini, pengalaman badan/lembaga dalam rancangan uji coba klinis, dan pengalaman dengan kelas obat yang sedang diperiksa.

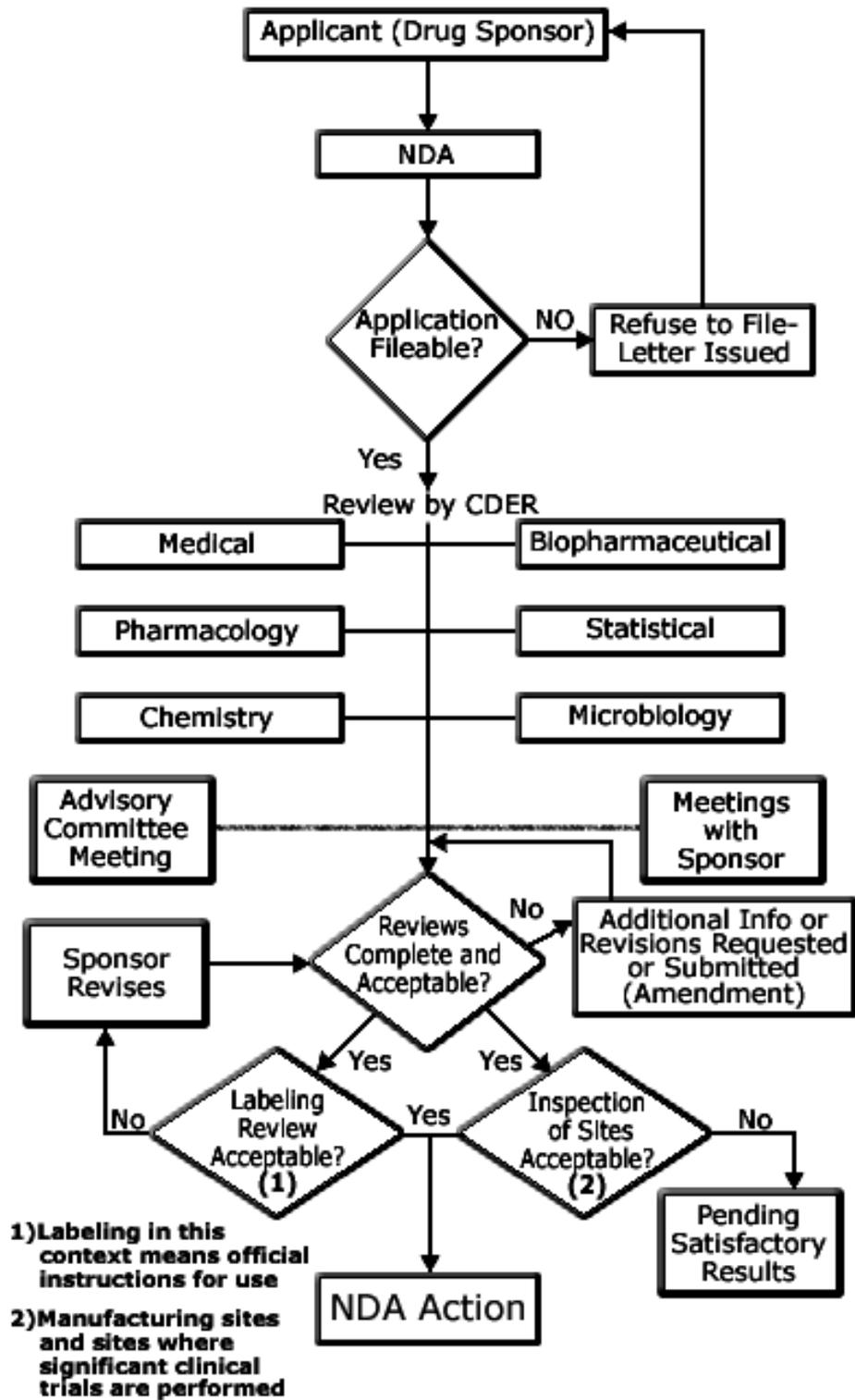
Sementara studi fase I–III berlangsung, para peneliti juga melakukan sejumlah studi paralel yang penting, yaitu pengujian toksisitas jangka panjang dan evaluasi keamanan jangka panjang yang lain, bentuk sediaan, rencana-rencana untuk produksi skala penuh, disain kemasan, dan persiapan penyusunan aplikasi yang kompleks yang diperlukan untuk mendapatkan persetujuan lembaga yang berwenang.

BAB V

PENDAFTARAN OBAT BARU

Setelah melengkapi ketiga fase *clinical trial*, sebuah perusahaan menganalisa semua data dan menyusun suatu pendaftaran obat baru (*New Drug Application, NDA*) dengan lembaga yang berwenang jika data-data tersebut berhasil menunjukkan baik keamanan maupun keefektifan obat. NDA berisi semua informasi saintifik yang dikumpulkan oleh perusahaan tersebut, yang meliputi semua studi: pengujian praklinis, semua *clinical trial*, informasi dosis, rincian proses manufaktur, dan pelabelan yang diusulkan untuk obat baru tersebut¹⁹ (Gambar 12).

NDA secara tipikal berisi banyak halaman, suatu ilustrasi dari pengujian ekstensif yang harus dilalui oleh suatu obat untuk mendapatkan persetujuan lembaga yang berwenang. Berdasarkan hukum, lembaga yang berwenang diberi kesempatan selama periode tertentu untuk menelusuri suatu NDA.



Gambar 12. Alur Proses Pendaftaran Obat Baru (NDA)

BAB VI

PERSETUJUAN (*APPROVAL*)

Pada tahap akhir ini, ilmuan-ilmuan dari lembaga yang berwenang menelusuri semua hasil dari semua studi yang telah dilakukan selama bertahun-tahun dan menentukan apakah obat tersebut cukup aman dan efektif untuk mendapatkan persetujuan²⁰.

Tergantung pada obat atau penyakit yang dituju, lembaga yang berwenang kadang-kadang mengadakan rapat dengan komite penasehat. Para panelis independen yang terdiri dari para ahli yang ditunjuk oleh lembaga yang berwenang ini mempertimbangkan data yang disajikan oleh perwakilan perusahaan dan pemeriksa (*reviewer*) dari lembaga yang berwenang. Komite kemudian memutuskan apakah sebaiknya lembaga yang berwenang menyetujui suatu aplikasi, dan pada kondisi-kondisi apa aplikasi tersebut dapat disetujui. Lembaga yang berwenang tidak diharuskan untuk mengikuti rekomendasi dari komite penasehat, tetapi umumnya mereka mengikutinya.

Segera setelah lembaga yang berwenang menyetujui aplikasi obat baru, obat baru bisa tersedia bagi dokter untuk diresepkan, dan bagi pasien.

BAB VII

AKTIVITAS PASCA PERSETUJUAN OBAT (*POST DRUG-APPROVAL ACTIVITIES*)

Sesudah obat disetujui dan dipasarkan, lembaga yang berwenang menggunakan mekanisme-mekanisme yang lain untuk memastikan bahwa:

- Perusahaan obat mengikuti ketentuan-ketentuan dan kondisi persetujuan yang tertera pada aplikasi.
- Obat dibuat dengan cara yang konsisten dan terkontrol.

Setelah mendapatkan persetujuan, studi dan observasi masih tetap dilanjutkan. Sekelompok pasien dengan jumlah yang jauh lebih besar dapat mulai menggunakan obat yang telah disetujui; pada skala yang lebih besar ini efek samping yang jarang terjadi dapat muncul, sehingga perusahaan harus melanjutkan untuk memonitor obat dengan teliti. Lembaga yang berwenang mensyaratkan perusahaan-perusahaan tersebut untuk selalu menyerahkan laporan-laporan secara berkala tentang semua kasus kejadian yang merugikan (efek samping atau komplikasi), dan catatan-catatan mengenai kontrol kualitas yang bersesuaian.

Kadang-kadang lembaga yang berwenang mewajibkan suatu perusahaan untuk melakukan studi tambahan, yang dikenal sebagai studi *clinical trial* fase IV atau studi pasca pemasaran (*post-marketing study*). Studi tersebut bertujuan untuk mengevaluasi keamanan jangka panjang atau mengumpulkan lebih banyak data tentang bagaimana obat tersebut mempengaruhi sekelompok khusus dari pasien (misalnya anak-anak atau lanjut usia).

Uji Coba Klinis (Clinical Trial) Fase IV

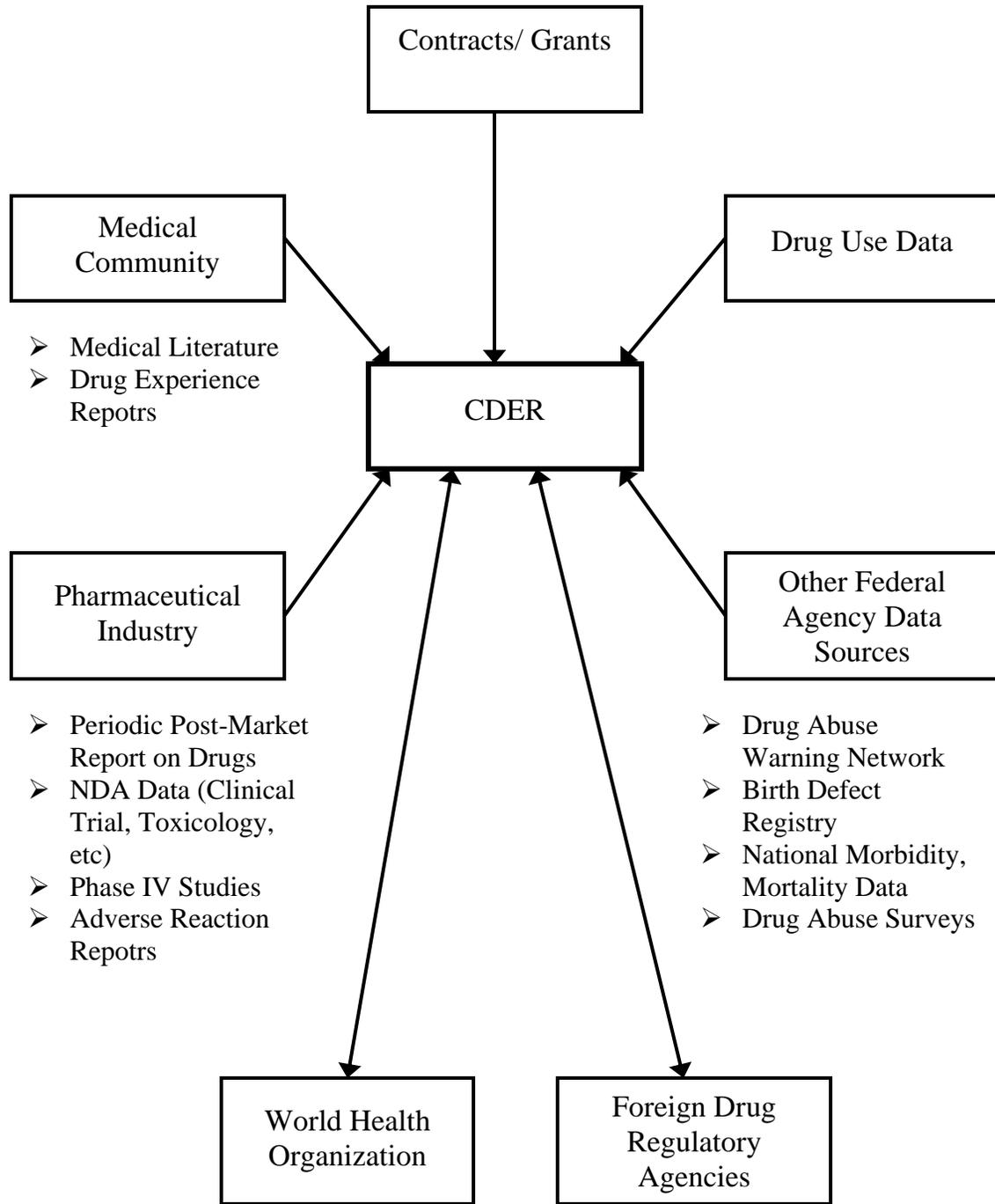
Clinical trial fase IV merupakan pengawasan pasca pemasaran (*post-marketing surveillance*).

Tujuan dari pengawasan pasca pemasaran adalah untuk mengidentifikasi reaksi obat yang merugikan yang jarang terjadi dan tidak terdeteksi selama studi sebelum pemberian ijin, memonitor peningkatan dalam reaksi-reaksi yang telah diketahui, dan mengidentifikasi faktor-faktor resiko atau kondisi-kondisi yang ada sebelumnya yang dapat meningkatkan reaksi, serta mengidentifikasi lot-lot tertentu dengan laju atau tipe kejadian yang sangat tinggi. Studi *clinical trial* fase IV dapat berlanjut hingga tahunan.

Laporan-laporan yang perlu diberikan kepada lembaga yang berwenang meliputi²¹:

- Laporan-laporan dari literatur saintifik mengenai kejadian-kejadian serius yang merugikan, yang tidak tercantum dalam label obat.
- Laporan-laporan tentang kematian atau kejadian fatal lainnya yang berkaitan dengan penggunaan obat
- Laporan-laporan mengenai keracunan obat
- Laporan-laporan tentang kelebihan dosis obat
- Laporan-laporan mengenai tidak/kurang berkasiatnya obat
- Laporan-laporan tentang kesalahan pengobatan yang berkaitan dengan pelabelan produk, pengemasan, pemberian istilah, peracikan, pemberian obat, distribusi, administrasi, edukasi, monitoring
- Laporan-laporan mengenai kelainan bawaan (*congenital anomaly*) karena penggunaan obat
- Laporan-laporan tentang indikasi yang tidak tercantum dalam label obat
- Laporan-laporan mengenai interaksi obat
- Laporan-laporan tentang cacat/kekurangan produk

Bagian penting dari misi CDER lembaga yang berwenang adalah untuk memonitor keamanan dan keefektifan dari obat-obat yang saat ini terdapat di pasaran. Untuk mencapai tujuan tersebut, lembaga yang berwenang mempunyai program pasca pemasaran untuk memonitor produk-produk medis yang dipasarkan untuk manusia, terhadap kejadian-kejadian merugikan yang tidak diharapkan (Gambar 13). Program-program ini mengingatkan badan/lembaga ini pada bahaya potensial terhadap kesehatan masyarakat yang diakibatkan oleh penggunaan obat. Ahli-ahli dalam badan/lembaga ini dapat mengidentifikasi keperluan untuk melakukan tindakan pencegahan, seperti perubahan dalam informasi pelabelan produk, dan kadang-kadang mengevaluasi kembali keputusan persetujuan yang telah diberikan.



Gambar 13. Aktivitas Pasca Persetujuan Obat

DAFTAR PUSTAKA

1. U.S. Food & Drug Administration. The Drug Development Process 2018. <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
2. Writer S. Exploring the five phases of drug development. ThermoFisher Scientific 2023. <https://www.patheon.com/us/en/insights-resources/blog/drug-development-phases.html>
3. Laraia L, McKenzie G, Spring DR, Venkitaraman AR, Huggins DJ. Overcoming Chemical, Biological, and Computational Challenges in the Development of Inhibitors Targeting Protein-Protein Interactions. *Chem Biol* 2015; 22: 689–703. doi: [10.1016/j.chembiol.2015.04.019](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.04.019)
4. Eleftheriadis N, Neochoritis CG, Leus NGJ, van der Wouden PE, Dömling A, Dekker FJ. Rational Development of a Potent 15-Lipoxygenase-1 Inhibitor with *in Vitro* and *ex Vivo* Anti-inflammatory Properties. *J Med Chem* 2015; 58: 7850–62. doi: [10.1021/acs.jmedchem.5b01121](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01121)
5. Ranjita Shegokar. Chapter 2 - Preclinical testing—Understanding the basics first. *Drug Delivery Aspects* 2020: 19-32. doi: [10.1016/B978-0-12-821222-6.00002-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821222-6.00002-6)
6. Robert Ronald. The Role of Pharmacology in Modern Medicine: From Drug Discovery to Clinical Applications. *Journal of Pharmaceutical Research Article Toxicology* 2023; 6(2): 36-39. doi: [10.37532/jpt.2023.6\(2\).36-39](https://doi.org/10.37532/jpt.2023.6(2).36-39)
7. Andrade EL, Bento AF, Cavalli J, Oliveira SK, Schwanke RC, Siqueira JM, Freitas CS, Marcon R, Calixto JB. Non-clinical studies in the process of new drug development - Part II: Good laboratory practice, metabolism, pharmacokinetics, safety and dose translation to clinical studies. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49(12): e5646. doi: [10.1590/1414-431X20165646](https://doi.org/10.1590/1414-431X20165646)
8. Gassama R. A Note on Toxicological Studies. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* 2021; 13(10).
9. Jones TM. Preformulation Studies. *ebook Drug Discovery Series* 2018: 1-41. doi: [10.1039/9781782620402-00001](https://doi.org/10.1039/9781782620402-00001)
10. Ahirwar K, Shukla R. Preformulation Studies: A Versatile Tool in Formulation Design. *Drug Formulation Design* 2022. doi: [10.5772/intechopen.110346](https://doi.org/10.5772/intechopen.110346)

11. Afrin S, Gupta V. Pharmaceutical Formulation. Book StatPearls 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562239/>
12. Shikhare MP, Meher PA, Pawar PS, Chopade PB, Chavan PK. Importance of Formulation Development Study. International Journal of Novel Research and Development 2024; 9(3): a302-a314. <https://www.ijnrd.org/papers/IJNRD2403034.pdf>
13. Kar A. Pharmaceutical Drug Analysis. Ebook Farmasi 2020. <https://ebook.poltekkestasikmalaya.ac.id/2020/08/26/pharmaceutical-drug-analysis/>
14. Ernstmeyer K, Christman E. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Ebook Nursing Pharmacology 2nd edition 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595006/>
15. U.S. Food & Drug Administration. Investigational New Drug (IND) Application 2024. <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/investigational-new-drug-ind-application>
16. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Direktorat Registrasi OTSKK. <https://registrasiotskk.pom.go.id/kalender-kegiatan/12>
17. World Health Organization. Clinical Trials. https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab_1
18. U.S. Food & Drug Administration. Clinical Trials and Human Subject Protection 2024. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/clinical-trials-and-human-subject-protection>
19. U.S. Food & Drug Administration. New Drug Application (NDA) 2022. <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda>
20. U.S. Food & Drug Administration. Drug Approvals and Databases 2022. <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases>
21. U.S. Food & Drug Administration. Surveillance: Post Drug-Approval Activities 2024. <https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/surveillance>