

PERKEMBANGAN INDUSTRI FARMASI

FARMASI INDUSTRI

KETENTUAN

- Hadir tepat waktu dan sesuai jadwal.
- Jumlah kehadiran 75 % Untuk mengikuti UTS dan UAS (maksimal 4x absen). 2x sebelum UTS dan 2x sebelum UAS.
- Toleransi keterlambatan 15 menit. Lebih dari itu ada tugas tambahan resume materi.
- Keterlambatan lebih dari 30 menit tidak boleh mengikuti perkuliahan
- Urutan pertemuan mengikuti yang ada di RPS

TUGAS PROJECT

Membuat Makalah mengenai **Sistem Ruangan Produksi** di suatu Industri Farmasi

- Kelas dibagi menjadi 3 kelompok
 - Produksi Tablet
 - Produksi Steril
 - Produksi Sirup
- Makalah Hard dikumpulkan Maksimal H-2 sebelum dipresentasikan
- Makalah dipresentasikan dan diskusi pada pertemuan ke-7
- Waktu presentasi 20 menit, diskusi 10 menit



TUGAS PROJECT

Susunan makalah :

- Cover
- Kata Pengantar
- Daftar Isi
- Bab I Pendahuluan
 - Latar Belakang
 - Rumusan Masalah
 - Tujuan
- Bab II Tinjauan Pustaka
- Bab III Pembahasan
 - Contoh (penerapan sistem ruangan produksi)
 - Analisis dan Pembahasan
- Bab IV Penutup
 - Kesimpulan
 - Saran
- Daftar Pustaka (Harvard style)

INDUSTRI FARMASI DI INDONESIA

1. Sanbe Farma Dexa
2. Kalbe Farma
3. Medica Phapros
4. Indonesia Tempo
5. Kimia Farma
6. Fahrenheit
7. Lapi
8. Interbat
9. Ferron



PERKEMBANGAN INDUSTRI FARMASI

Dahulu

- Sumeria $\pm$ 3000 SM

Terkuak bahwa aktivitas pengobatan menggunakan tumbuhan sebagai bahan obat. Ditemukan catatan resep pengobatan kuno (papyrus ebers) di kawasan lembah sungai nil

- Cina 2000 SM

Ditemukan pen t'sao (herbal asli) yang ditulis pada zaman kaisar shen nung

- Paracelcus 1541-1493 SM, hippocrates 425 SM
- Dioscorides 65 M, menyusun materia medica
- Galen 130-201 M



PERKEMBANGAN INDUSTRI FARMASI

- Toko obat pribadi milik orang arab abad ke 8
- Ali ibnu sina 980-1037 M, di dunia barat lebih dikenal dengan Avicenna. Salah satu karyanya Canon medicine, memuat artikel yang tertulis "jika kamu dapat membantunya dengan makanan maka jangan meresepkan obat, jika satu obat adalah efektif maka jangan meresepkan campuran obat".
- Raja Frederick 1231 M, memisah profesi dokter dan apoteker
- Tahun 1498 diterbitkan "the nouvo receptario" sebagai farmakope resmi pertama
- Peneliti melakukan isolasi kandungan bahan alam spt digoxine dan quinine

PERKEMBANGAN INDUSTRI FARMASI

- Tahun 1893, sintesis Aspirin oleh pendiri industri farmasi Bayer (Friedrich Bayer)
- Tahun 1922, ditemukan insulin
- Tahun 1928, ditemukan penicillin
- Tahun 1953, dipublikasikan bentuk 3 dimesi struktur DNA (Double Helix), berkembang jadi bioteknologi yang memungkinkan ditemukannya obat untuk penyakit Kanker, Jantung, dll



PERKEMBANGAN INDUSTRI FARMASI

Sekarang

- Memasuki abad 21, berkembang teknik pengobatan menggunakan Nano teknologi, salah satu metode untuk meningkatkan bioavailabilitas obat dengan cara memperkecil ukuran partikelnya 1-100 nm.
- Nano teknologi mencakup teknologi rekayasa, penginderaan, pengukuran, pembuatan model dan manipulasi materi pada skala nanometer



PERKEMBANGAN INDUSTRI FARMASI

Masa Depan

Pengobatan Dengan Stem Cell

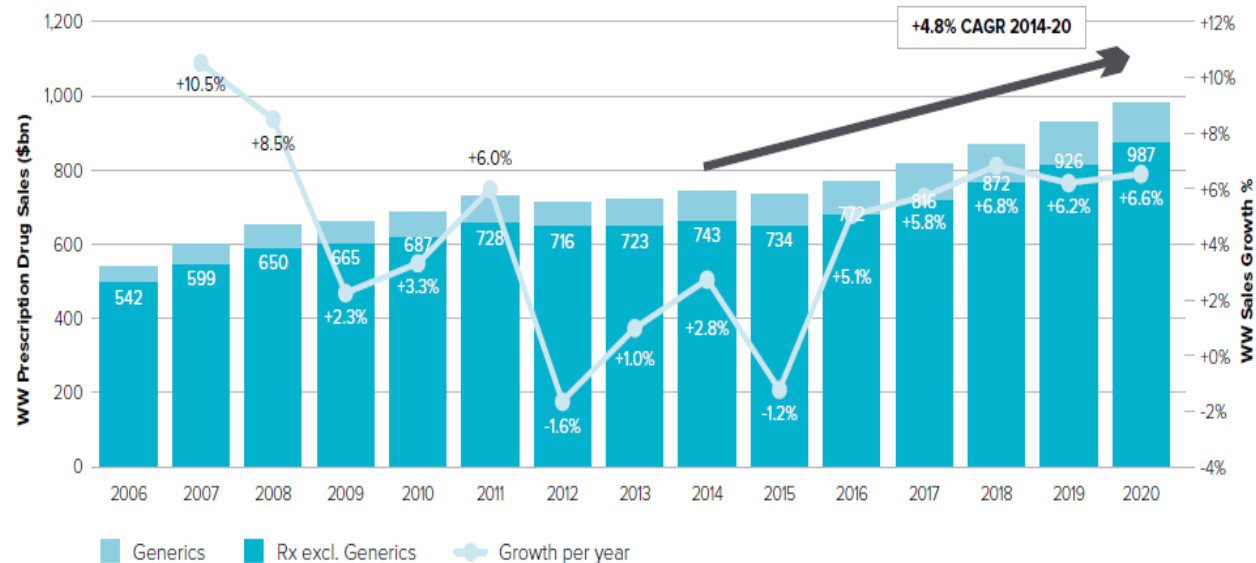
Stem cell: sel yang tidak atau belum terspesialisasi yang mempunyai kemampuan untuk berdeferensiasi menjadi sel lain.

Stem cell mampu berkembang menjadi berbagai sel matang seperti sel syaraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel pankreas, dll.

KAPITALISASI PASAR FARMASI DUNIA

Worldwide Total Prescription Drug Sales (2006-2020)

Source: EvaluatePharma* 22 May 2015



TOP 10 COMPANIES & TOTAL MARKET

Worldwide Prescription Drug Sales (2014 - 2020): Top 20 Companies & Total Market

Source: EvaluatePharma® 22 May 2015

Rank	Company	WW Rx Sales (\$bn)			2020 Change vs. Jun 14	WW Market Share			Rank Chg. (+/-)
		2014	2020	CAGR		2014	2020	Chg. (+/-)	
1.	Novartis	46.1	53.3	+2%	-1.1	6.2%	5.4%	-0.8pp	+0
2.	Pfizer	44.5	44.9	+0%	-3.0	6.0%	4.5%	-1.4pp	+0
3.	Roche	40.1	44.7	+2%	-7.7	5.4%	4.5%	-0.9pp	+0
4.	Merck & Co	36.6	42.0	+2%	+2.5	4.9%	4.3%	-0.7pp	+1
5.	Sanofi	38.2	38.9	+0%	-11.1	5.1%	3.9%	-1.2pp	-1
6.	Johnson & Johnson	30.7	32.7	+1%	-3.2	4.1%	3.3%	-0.8pp	+0
7.	GlaxoSmithKline	30.3	31.4	+1%	-9.8	4.1%	3.2%	-0.9pp	+0
8.	Actavis	11.1	28.4	+17%	+18.0	1.5%	2.9%	+1.4pp	+11
9.	AstraZeneca	25.7	27.8	+1%	+1.9	3.5%	2.8%	-0.6pp	-1
10.	Gilead Sciences	24.5	26.9	+2%	+3.2	3.3%	2.7%	-0.6pp	-1

Top 11-20 continued over...

POTRET INDUSTRI FARMASI DI INDONESIA

- Sejarah industri farmasi di Indonesia diawali dengan berdirinya pabrik farmasi pertama yang didirikan di Hindia Timur pada tahun 1817, yaitu NV. Chamicalien Handel Rathkamp & Co.
- Industri farmasi modern pertama adalah pabrik Kina di Bandung pada tahun 1896
- Thn 1957-1959 setelah kemerdekaan, perusahaan farmasi belanda yang memproduksi pil kina dan yodium dinasionalisasi oleh pemerintah Indonesia yang selanjutnya berkembang menjadi PT. Kimia Farma (persero). Pabrik pembuatan salep dan kain kasa menjadi PT. Indofarma (persero)



POTRET INDUSTRI FARMASI DI INDONESIA

- Perkembangan yang cukup signifikan adalah dikeluarkannya UU penanaman modal asing (PMA) tahun 1967 dan UU PMDN tahun 1968, yang mendorong perkembangan industri farmasi hingga saat ini.
- Data BPOM RI 2005, pertumbuhan industri farmasi Indonesia rata-rata mencapai 14,10% pertahun
- Namun, tidak satupun industri farmasi Indonesia yang mendominasi pasar, sehingga pasar farmasi Indonesia terpecah-pecah menjadi pasar yang kecil-kecil (terfragmentasi)

MASALAH YANG DIHADAPI INDUSTRI FARMASI NASIONAL

- Pasar yang terfragmentasi
- Tidak adanya industri bahan baku.
Akibatnya 95% bahan baku harus diimpor
- Idle kapasitas produksi industri farmasi nasional mencapai 50%
Karena belum adanya solusi yang tepat untuk menanggulangnya
- Penerapan aturan internasional terhadap standarisasi industri farmasi terutama menyangkut cGMP, registrasi dan belum adanya koordinasi yang baik antara pemerintah dengan industri farmasi
- Kondisi industri farmasi nasional tidak merata
Terdapat sejumlah kecil industri farmasi yang sudah siap menghadapi pasar bebas, namun masih banyak yang belum memenuhi tuntutan persyaratan internasional

PASAR FARMASI INDONESIA SEKARANG

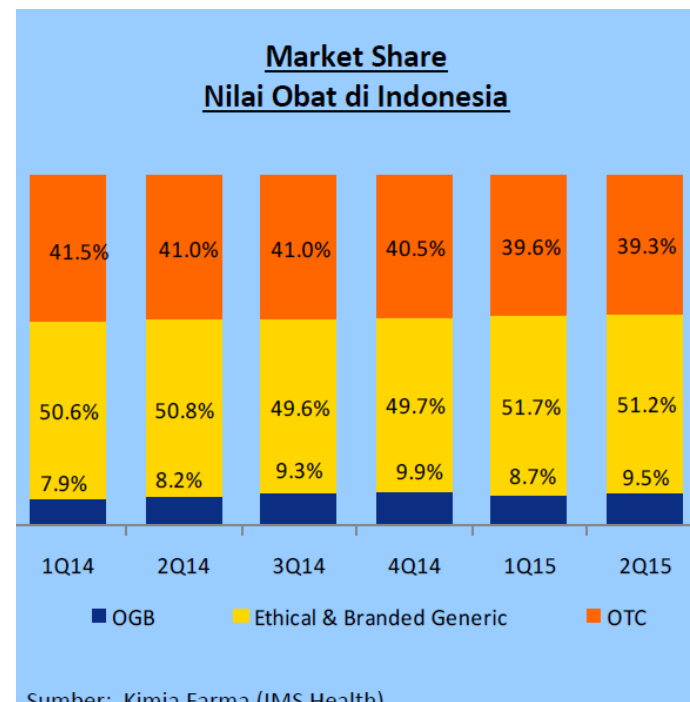
Menurut Industry Update volume 5, maret 2016 Indonesia adalah pasar yang besar bagi industri farmasi.

Ada beberapa faktor yang menjadi driver pertumbuhan industri farmasi nasional yaitu

- jumlah penduduk Indonesia yang besar;
- kesadaran masyarakat yang semakin tinggi akan kesehatan;
- tingkat perekonomian masyarakat yang terus meningkat;
- dan akses kesehatan yang meningkat seiring implementasi BPJS Kesehatan.

MARKET SHARE NILAI OBAT

- Pasar farmasi nasional tumbuh rata-rata 12% per tahun (CAGR) pada periode 2010-2014.
- Besar pasar farmasi nasional pada tahun 2015 sekitar Rp62-65 triliun, dan akan meningkat menjadi Rp69 trilyun pada tahun 2016.

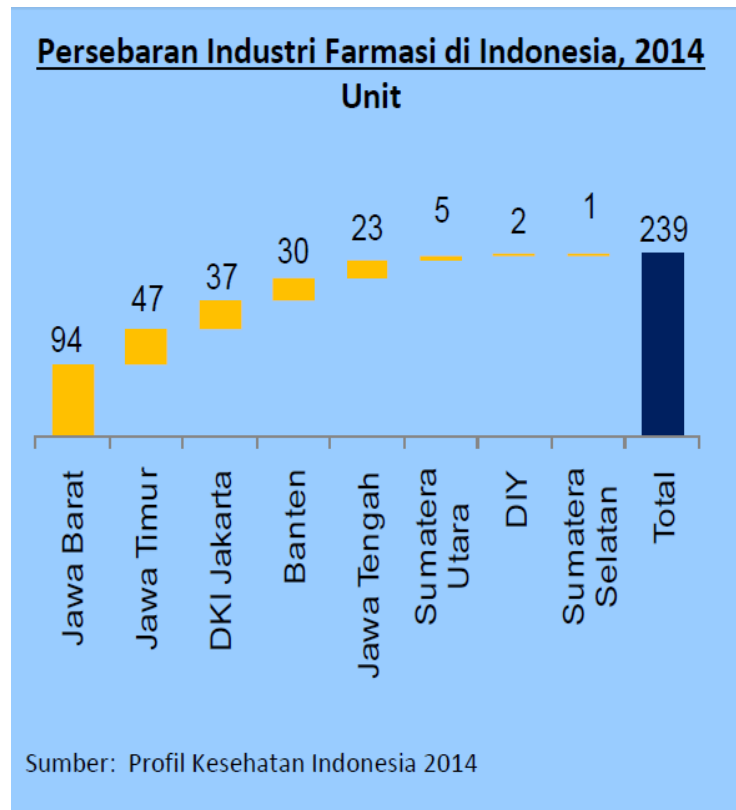


PANGSA PASAR DOMESTIK

- Pangsa pasar pemain domestik di industri farmasi cukup kuat.
- Sampai dengan tahun 2015, perusahaan farmasi domestik masih mendominasi dengan penguasaan pangsa pasar sebesar 72%, sedangkan perusahaan farmasi multinasional menguasai pangsa pasar sebesar 28%.
- Pasar farmasi terdiri dari pasar obat resep dan obat bebas dimana masing-masing pangsa pasarnya sebesar 61% dan 39%.
- Dari masing-masing pangsa pasar tersebut, perusahaan domestik menguasai pangsa pasar sebesar 38% obat resep dan 34% obat bebas, dimana sisanya dikuasai perusahaan multinasional.

SEBARAN INDUSTRI FARMASI INDONESIA

- Struktur industri farmasi sangat terfragmentasi.
- Saat ini di Indonesia terdapat sekitar 239 perusahaan farmasi yang beroperasi.
- Sebagian besar industri farmasi terdapat di Jawa Barat (94), Jawa Timur (47), dan DKI Jakarta (37).
- Beberapa *top players di industri ini* adalah *Kalbe Farma, Sanbe, Soho, Pharos Indonesia, Dexe Medica dan Tempo Scan Pacific*. Total pangsa pasar lima besar pemain tersebut adalah sebesar 32%.



DIVERSIFIKASI USAHA

- Banyak pemain di industri farmasi masuk lebih dalam ke sektor *consumer health* (OTC, produk nutrisi, minuman energi dan produk kesehatan lainnya), mengantisipasi ketatnya persaingan di pasar obat resep.
- Perluasan wilayah ekspor ke negara-negara Timur Tengah serta Afrika Utara mendorong PT Merck Indonesia melakukan ekspansi pabrik dengan menambah fasilitas produksi tablet dan kapsul.
- PT Phapros mulai merambah produksi alat-alat kesehatan, terutama implan untuk korban patah tulang yang selama ini kebanyakan masih impor.

PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN (RESEARCH AND DEVELOPMENT)

- Industri farmasi merupakan salah satu industri yang mengalokasikan dana yang cukup besar untuk penelitian dan pengembangan dibandingkan industri lain.
- Thn 2004, belanja R&D industri farmasi tidak kurang dari US\$ 100 milyar (IMS health world review)
- Top 10: Pfizer, Glaxo Smith Kline, Astra zeneca, Johnson&Johnson, Merck&Co, Aventis, Novartis, Pharmacia, Hoffman-La Roche, Eli Lilly

TOP 20 PHARMACEUTICAL R&D SPEND

Pharmaceutical R&D Spend (2014 & 2020): Top 20 Companies & Total Market

Source: EvaluatePharma* 22 May 2015

Rank	Company	Pharma R&D (\$bn)			2020 Change vs. Jun 14	R&D As a % of Rx Sales		
		2014	2020	CAGR 14-20		2014	2020	Chg. (+/-)
1.	Novartis	9.3	10.5	+2%	+0.0	20.2%	19.7%	-0.5pp
2.	Roche	8.6	9.1	+1%	-1.2	21.5%	20.4%	-1.1pp
3.	Pfizer	7.2	7.5	+1%	+0.6	16.1%	16.6%	+0.6pp
4.	Merck & Co	6.5	7.1	+1%	+0.5	17.8%	16.8%	-1.1pp
5.	Johnson & Johnson	6.2	6.7	+1%	+0.0	20.2%	20.5%	+0.3pp
6.	Sanofi	6.2	6.1	-0%	-1.0	16.2%	15.6%	-0.6pp
7.	AstraZeneca	4.9	5.6	+2%	+0.9	19.2%	20.1%	+0.9pp
8.	GlaxoSmithKline	5.1	5.4	+1%	-0.6	16.9%	17.1%	+0.2pp
9.	Eli Lilly	4.4	4.6	+1%	-0.0	26.8%	24.3%	-2.5pp
10.	Bristol-Myers Squibb	3.9	4.2	+1%	+0.1	32.7%	19.2%	-13.6pp
11.	Amgen	4.1	4.0	-1%	-0.1	21.3%	17.5%	-3.9pp
12.	AbbVie	3.3	3.7	+2%	+0.2	16.4%	14.1%	-2.3pp
13.	Gilead Sciences	2.7	3.4	+4%	+0.4	11.2%	12.7%	+1.6pp
14.	Boehringer Ingelheim	3.1	3.4	+2%	-0.1	23.1%	22.3%	-0.8pp
15.	Celgene	1.8	3.3	+10%	+0.3	24.7%	20.0%	-4.7pp
16.	Takeda	3.5	3.3	-1%	-0.1	27.0%	22.0%	-5.0pp
17.	Novo Nordisk	2.5	3.0	+4%	-0.3	15.5%	13.5%	-2.0pp
18.	Biogen	1.9	2.8	+7%	+0.0	23.1%	19.7%	-3.4pp
19.	Bayer	2.5	2.7	+2%	-1.1	15.3%	15.3%	+0.0pp
20.	Astellas Pharma	1.9	2.3	+3%	-0.5	18.1%	17.9%	-0.2pp
Total Top 20		89.7	98.7	+1.6%		21.1%	19.9%	-1.2pp
Other		51.9	61.1	+2.8%				
Total		141.6	159.8	+2.0%		14.4%	16.3%	+1.9pp

Note: Forecast pharmaceutical R&D spend based on a consensus of leading equity analysts' estimates for company-level R&D spend.

TAHAPAN LITBANG

- Sintesis dan screening molekul
- Studi pada hewan percobaan (Uji Praklinik)
- Studi pada manusia yang sehat (Healthy volunteers)
- Studi pada manusia yang sakit (pasien)
- Studi pada manusia yang sakit dengan populasi diperbesar
- Studi lanjutan (post marketing surveillance)

SINTESIS DAN SCREENING MOLEKUL

- Merupakan tahap awal dari rangkaian penemuan suatu obat
- Langkah untuk mendapat senyawa obat yang diinginkan : Sintesis, modifikasi dan rekayasa
- Ahli kimia medisinal mendalami kelemahan molekul tersebut sebagai hasil usaha untuk mensistesis senyawa tersebut
- Setelah sintesis dilanjutkan dengan screening, yang melibatkan pengujian awal obat pada sejumlah kecil hewan percobaan dari 3 jenis hewan + uji mikrobiologi

UJI PRAKLINIK

- Merupakan persyaratan uji untuk calon obat.
- Diperoleh informasi tentang:
 1. Efikasi (efek farmakologi)
 2. Profil farmakokinetik (ADME)
 3. Toksisitas calon obat (toksisitas akut dan kronis, kerusakan genetik, pertumbuhan tumor, teratogenitas)

TAHAPAN UJI PRAKLINIK

- Pengujian ikatan obat dengan reseptor pada kultur sel terisolasi atau organ terisolasi
- Pengujian ikatan obat dengan reseptor pada hewan utuh
 - Hewan yang baku digunakan galur tertentu pada:
 - Mencit
 - Tikus
 - Kelinci
 - Marmut
 - Hamster
 - Anjing
 - Beberapa uji menggunakan primata

- Untuk mengurangi penggunaan hewan percobaan, dikembangkan berbagai uji in vitro, contoh:
 1. Uji aktivitas enzim
 2. Uji antikanker menggunakan cell line
 3. Uji antimikroba
 4. Uji antioksidan
 5. Uji antiinflamasi, dll
- Setelah melewati uji praklinis, dinyatakan mempunyai **manfaat dan aman**, maka senyawa atau molekul kandidat calon obat tersebut menjadi IND (Investigational New Drug) atau obat baru dalam penelitian.

UJI KLINIS

- Uji klinis pada manusia harus diteliti dulu kelayakannya oleh komite etik mengikuti Deklarasi Helsinki

Fase uji klinik:

- Fase I: Calon obat diuji pada sukarelawan sehat untuk mengetahui apakah sifat yang diamati pada hewan percobaan juga terlihat pada manusia.

Pada fase ini ditentukan: hubungan dosis dengan efek yang ditimbulkan dan profil farmakokinetik

- Fase II: calon obat diuji pada pasien tertentu, diamati efikasi pada penyakit yang diobati. Pada fase ini mulai dilakukan pengembangan dan uji stabilitas bentuk sediaan obat.
- Fase III: melibatkan kelompok besar pasien, disini obat baru dibandingkan efek dan keamanannya terhadap obat pembanding yang sudah diketahui.

Setelah calon obat dapat dibuktikan berkhasiat sekurang-kurangnya sama dengan obat yang sudah ada dan menunjukkan keamanan bagi pemakai, maka **obat baru diizinkan untuk diproduksi sebagai legal drug dan dipasarkan** dengan nama dagang tertentu serta dapat diresepkan oleh dokter.

- Fase IV: setelah obat dipasarkan masih dilakukan studi pasca pemasaran (post marketing surveillance) yang diamati pada pasien dengan berbagai kondisi, berbagai usia dan ras.

Studi ini dilakukan dalam jangka waktu lama untuk melihat nilai terapeutik dan pengalaman jangka panjang dalam menggunakan obat

Hasil studi fase IV **memungkinkan obat ditarik dari perdagangan jika membahayakan.**

Contoh:

Cerivastatin, antikolesterol yang merusak ginjal

Fenil propanol amin (PPA) yang sering terdapat pada obat flu, diturunkan dosisnya dari 25 mg jadi 15 mg karena meningkatkan tekanan darah dan kontraksi jantung

Troglitazon, antidiabetes di USA ditarik karena merusak hati

- Jangka penemuan obat baru:



**Alur proses penemuan
Obat hingga beredar
Ke masyarakat**

Penemuan Obat

Karakterisasi awal

Uji praklinik

Persetujuan peraturan untuk memulai uji coba pada manusia

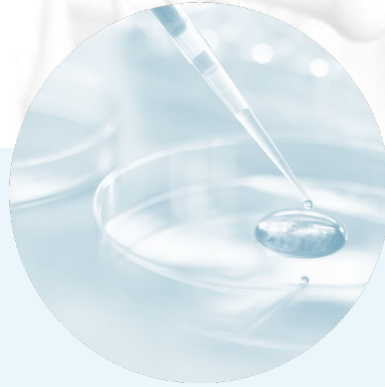
Uji klinik (fase I, II, III)

**Pengajuan izin pemasaran/produksi pada pihak berwenang (spt : FDA,
BPOM),**

**Pihak berwenang meninjau informasi dan memberikan izin (menolak) lisensi
pemasaran/produksi**

Produk mulai dijual

Pengawasan pasca pemasaran



THANK YOU



CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK (CPOB)

FARMASI INDUSTRI

Kasus

BPOM temukan produsen Ivermectin langgar CPOB dan CDOB

© Jumat, 2 Juli 2021 18:53 WIB

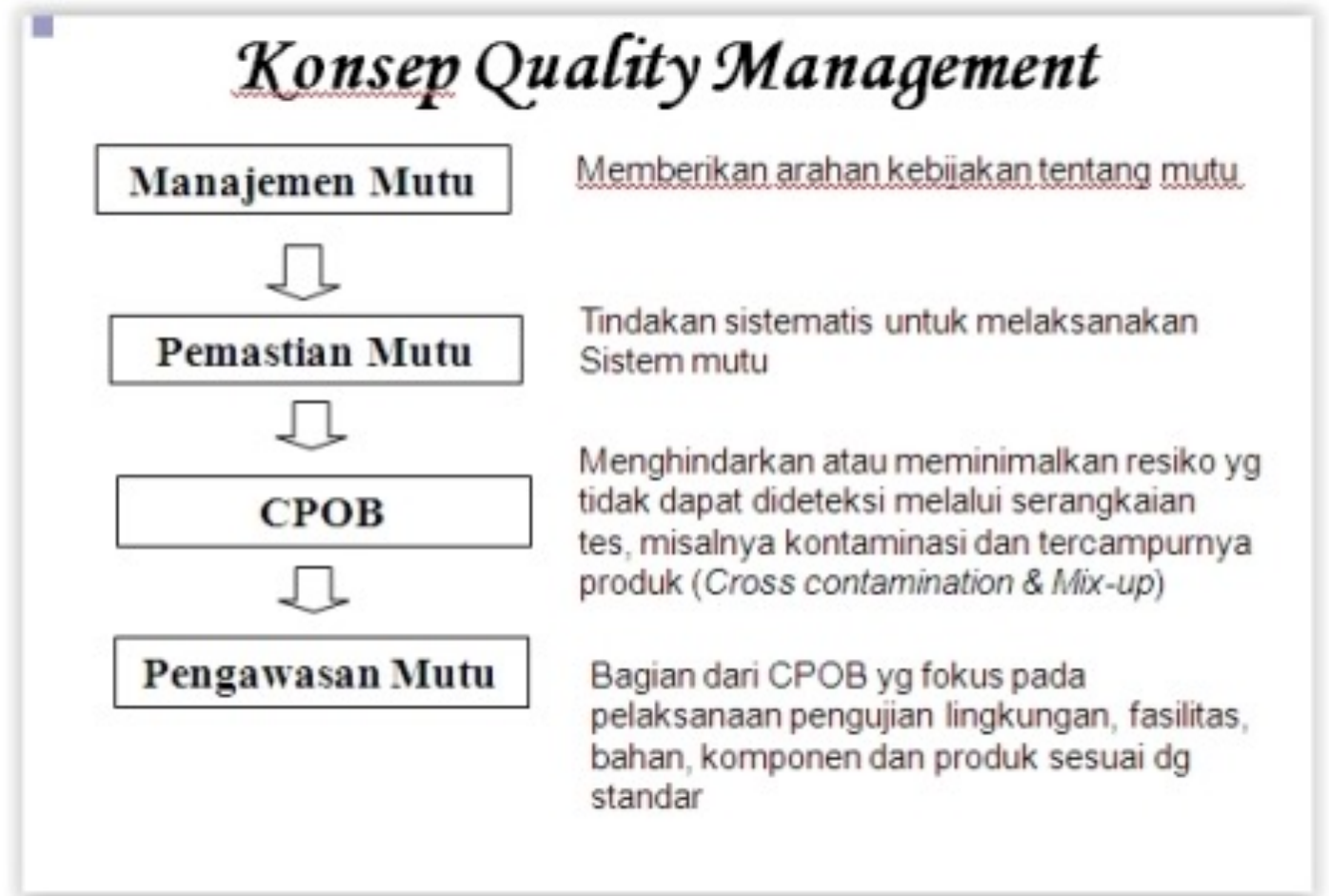


Temuan

- 1 Bahan baku ivermectin yang tidak melalui jalur resmi (illegal)
- 2 Ivermax didistribusikan dalam keadaan tidak dalam kemasan siap edar
- 3 Obat ivermectin yang diberi nama dagang Ivermax 12 tidak melalui jalur distribusi resmi
- 4 Masa kadaluarsa obat yang dicantumkan tidak sesuai dengan yang telah disetujui oleh BPOM, yaitu 12 bulan setelah produksi. Namun, masa kadaluarsa yang dicantumkan oleh PT Harsen adalah dua tahun setelah tanggal produksi.

Latar Belakang CPOB

- **Manajemen mutu obat :**
bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personil yg terlibat
- Menjamin agar konsumen menerima obat yang bermutu tinggi.

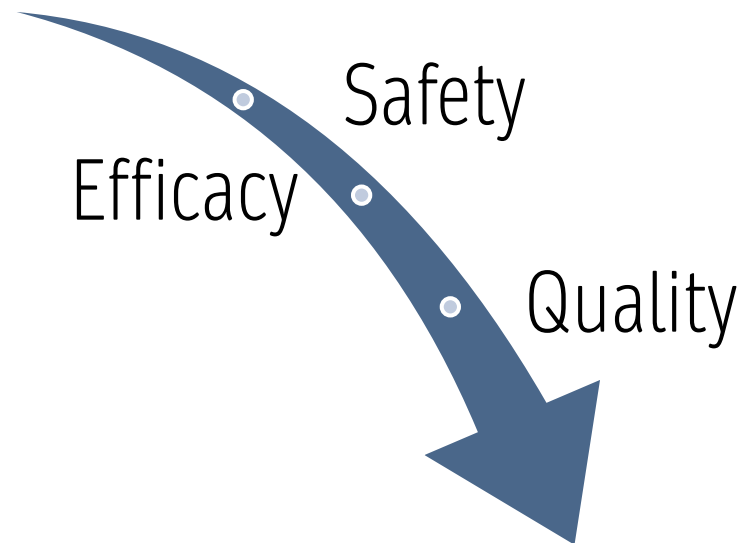


Konsep CPOB

Obat → mencegah, mengurangi & menyembuhkan penyakit



Obat (Industri)



Cara Pembuatan Obat yang Baik =

CPOB



Sertifikat CPOB

Tujuan CPOB

- ✓ Menjamin obat dibuat secara **konsisten**
- ✓ Memenuhi **persyaratan** yang ditetapkan
- ✓ Obat yang dibuat **sesuai** dengan peruntukan obat tersebut (tujuan penggunaanya)

Peran CPOB

- Pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar **mutu obat** yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunaannya
- Sebagai **dasar pengembangan aturan internal** di industri farmasi
- Sebagai **pedoman suplemen** untuk aspek tertentu dalam industri farmasi

Parameter kualitas obat

1. Sarana dan prasarana yang memadai, personil yang terlatih dan prosedur yang disetujui tersedia untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan lingkungan sesesuai dengan tujuan CPOB
2. Pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personil dengan metode yg disetujui oleh pengawasan mutu
3. Metode pengujian disiapkan dan divalidasi
4. Pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama proses pembuatan.

Parameter kualitas obat

5. Produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan diberi label yang benar
6. Dibuat catatan hasil pemeriksaan dan analisis bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi secara formal dinilai dan dibandingkan terhadap spesifikasi; dan
7. Sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup untuk dilakukan pengujian ulang bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir kecuali untuk kemasan yang besar.

Sejarah GMP

- “Jim”, nama seekor kuda penarik gerobak susu yang digunakan untuk “memproduksi” serum antitoxin diphtheria.
- Jim sudah “memproduksi” lebih dari 7,5 galon (sekitar 28,3 liter) antitoxin diphtheria sepanjang “karier”nya.
- Namun, pada tanggal 2 Oktober 1901, Jim terpaksa harus dibunuh dan “mengakhiri karier”nya setelah menunjukkan tanda2 gejala kalau dia terkena tetanus.
- Hal ini dipicu oleh meninggalnya seorang gadis kecil di St. Louis Amerika Serikat yang meninggal dunia setelah mendapatkan suntikan antitoxin diphtheria yang dihasilkan oleh Jim.
- Sebanyak 12 anak lainnya juga meninggal dunia setelah mendapatkan suntikan antitoxin yang sama.



Sejarah GMP

- Kasus ini memicu Presiden AS saat itu, Theodore Roosevelt, pada tgl. 30 Juni 1906 mengeluarkan “Pure Food and Drug Act” yang juga dikenal dengan “Wiley Act” untuk menghormati usaha Harvey Washington Wiley, kepala biro kimia Departemen Pertanian USA yang sangat gigih dalam melakukan pengawasan terhadap obat, makanan dan bahan2 kimia.
- Biro inilah kemudian yang menjadi “cikal bakal” dari US FDA (Food and Drug Administration).
- Dan tgl. 30 Juni 1906 ditetapkan sebagai “hari lahirnya” Badan Federal Amerika Serikat yang sangat berwibawa tersebut.
- Wiley Act inilah yang kelak dikemudian hari menjadi “cikal bakal” dari GMP (Good Manufacturing Practices) yang menjadi panduan bagi industri farmasi

Sejarah GMP di Eropa (EU-GMP)

- 1971 - Orange Guide Inggris (guide to good pharmaceutical manufacturing practice).
- 1977 & 1983 - Edisi lanjutan Orange Guide (Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufactures).
- 1990-Peran Uni Eropa dalam produksi kefarmasian.
- 1990an - EU Directive 91/356/EEC (Penyamaan GMP Uni Eropa).
- 2000an - Penerbitan kembali Orange Guide yang berisi aturan GMP negara-negara Eropa.

Sejarah CPOB

2020	Questions & Answers Implementasi Pedoman CPOB 2018	
2018	Pedoman CPOB ke-5	
2012	✓ Pedoman CPOB ke-4	Penerapan Sertifikasi dan Re-Sertifikasi CPOB
	✓ Petunjuk Teknis Sarana Penunjang Kritis	Keterkaitan implementasi ketentuan CPOB dengan Persyaratan Registrasi Obat
2010	Ketentuan Industri Farmasi termasuk CPOB Terkini (Permenkes 1799/2010)	
2009	✓ Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif yang Baik	
	✓ Suplemen 1 pedoman CPOB ke-3	
	✓ Petunjuk Operasional Pedoman CPOB ke-3	
2006	Pedoman CPOB ke-3	
2001	Pedoman CPOB ke-2	Petunjuk Operasional Pedoman Penerapan CPOB ke-2
	Petunjuk Operasional Pedoman CPOB ke-1	Inspeksi CPOB ke-1
1990		Sertifikasi CPOB ke-1
1988	Pedoman CPOB ke-1	ASEAN GMP Guidelines
1971	Penerapan CPOB Secara Sukarela Sesuai WHO-GMP	



Perubahan CPOB

Perbedaan CPOB Tahun 2001, 2006, 2012

CPOB 2001	CPOB 2006	CPOB 2012
10 Bab :	12 Bab :	12 Bab :
1. <u>Ketentuan Umum</u>	1. Menejemen Mutu	1. Menejemen Mutu
2. Personalia	2. Personalia	2. Personalia
3. Bangunan dan Fasilitas	3. Bangunan dan Fasilitas	3. Bangunan dan Fasilitas
4. Peralatan	4. Peralatan	4. Peralatan
5. Sanitasi dan Higiene	5. Sanitasi dan Higiene	5. Sanitasi dan Higiene
6. Produksi	6. Produksi	6. Produksi
7. Pengawasan Mutu	7. Pengawasan Mutu	7. Pengawasan Mutu
8. <u>Inspeksi Diri</u>	8. <u>Inspeksi Diri dan Audit Mutu</u>	8. <u>Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok</u>
9. Penanganan Keluhan Terhadap Obat, Penarikan Kembali Obat dan Obat Kembali	9. Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembali	9. Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembali
10. Dokumentasi	10. Dokumentasi	10. Dokumentasi
	11. Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak	11. Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak
	12. Kualifikasi dan Validasi	12. Kualifikasi dan Validasi

CPOB: 2012

1. Manajemen Mutu
2. Personalia
3. Bangunan dan Fasilitas
4. Peralatan
5. **Sanitasi dan Higiene**
6. Produksi
7. Pengawasan Mutu
8. Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok
9. Penanganan Keluhan terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk
10. Dokumentasi
11. Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak
12. Kualifikasi dan Validasi

CPOB: 2018*

1. **Sistem Mutu Industri Farmasi**
2. Personalia
3. Bangunan - Fasilitas
4. Peralatan
5. **PRODUKSI**
6. **Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik**
7. Pengawasan Mutu
8. Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok
9. Keluhan dan Penarikan Produk
10. Dokumentasi
11. **Kegiatan Alih Daya**
12. Kualifikasi dan Validasi

* Acuan PIC/S GMP Guideline PE009 – 13/2017

Perubahan CPOB



Latar Belakang Penerbitan Q & A

2013



- BPOM menerbitkan Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman (POPP) CPOB 2012
- bertujuan untuk memudahkan interpretasi,
- disertai dengan contoh penerapan dalam lampiran

Implementasi POPP

- contoh penerapan dalam lampiran POPP CPOB diinterpretasikan secara mutlak oleh banyak IF
- Implementasi contoh pada POPP dilakukan tanpa penyesuaian dengan kondisi IF

2018

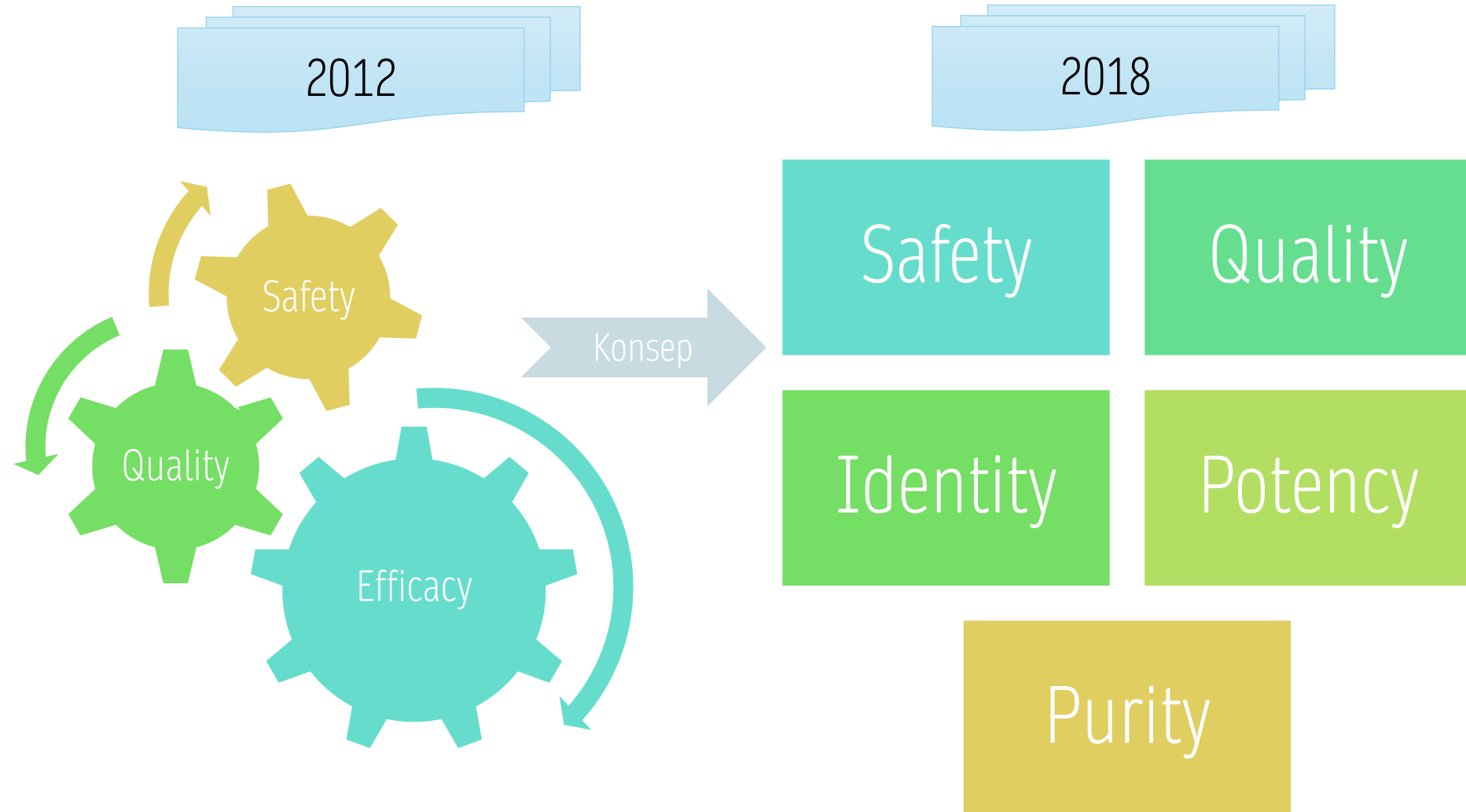


- ✓ BPOM melakukan pemutakhiran terhadap Pedoman CPOB 2012.
- ✓ Pemutakhiran menyesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi.

Pengganti POPP

- Untuk memudahkan interpretasi IF dalam penerapan CPOB, BPOM menerbitkan **Questions & Answers (Q&A)**
- Berisi penjelasan butir-butir persyaratan Pedoman CPOB 2018.
- FDA dan EMA menerbitkan Q&A terkait GMP

Perubahan CPOB



Perubahan CPOB

Aspek	CPOB 2018	CPOB 2024
Sistem Mutu Industri Farmasi	Penekanan pada pemastian mutu batch sebelum distribusi.	Fokus pada pengkajian keberlanjutan bahan awal dan eksipien, terutama yang berpotensi mengandung cemaran yang berisiko bagi keamanan pasien.
Personalia dan Manajemen	Manajemen puncak bertanggung jawab menetapkan Sistem Mutu.	Manajemen puncak diwajibkan menyediakan sumber daya yang memadai dan menjaga/memelihara Sistem Mutu Industri Farmasi secara terus-menerus.
Higiene Personel	Prosedur higiene diberlakukan di area produksi.	Prosedur higiene lebih ketat mencakup area produksi, pengambilan sampel, dan laboratorium pengawasan mutu.

Perubahan CPOB

Aspek	CPOB 2018	CPOB 2024
Pengadaan Bahan Awal	Disarankan bahan awal dibeli langsung dari pabrik pembuat.	Wajib melibatkan distributor luar negeri yang memiliki kerja sama dengan distributor resmi pabrik pembuat bahan awal.
Sertifikasi dan Pelulusan Batch	Diluluskan setelah pemeriksaan dan uji sesuai prosedur.	Pelulusan batch hanya boleh dilakukan setelah sertifikasi oleh Penanggung Jawab Pemastian Mutu dengan pengamanan lebih ketat untuk batch yang belum bersertifikat.
Pengawasan Kualitas Bahan	Uji identitas bahan awal sebaiknya dilakukan.	Uji identitas dan uji cemaran pada bahan awal wajib dilakukan untuk memastikan keamanan produk.

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LATAR BELAKANG

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta standar/pedoman internasional terkini antara lain **PIC/S Guide to GMP for Medicinal Product PE 009-16** tahun 2022

Menindaklanjuti gap regulasi atas **kasus gagal ginjal akut pada anak** yang antara lain terkait dengan pengkajian dan pengujian bahan eksipien

Penyesuaian terhadap perkembangan regulasi dan kebutuhan simplifikasi yaitu pengaturan CPOB di RS secara tersendiri dan simplifikasi **Peraturan kepala BPOM Nomor 40 Tahun 2013** tentang Pedoman Pengelolaan Prekursor Farmasi dan Obat Mengandung Prekursor Farmasi

Perlu Pengaturan lebih rinci terkait implementasi kontrak pembuatan di Industri Farmasi terutama untuk kontrak pembuatan yang dilakukan Lembaga riset.

TUJUAN

Menyediakan Standar CPOB yang mutakhir, dinamis, adaptif, sesuai dengan perkembangan iptek dan kebutuhan/tantangan pengawasan obat



Meningkatkan perlindungan kesehatan masyarakat terhadap obat yang tidak bermutu dan tidak aman/berisiko terhadap kesehatan



Meningkatkan daya saing nasional (lokal, regional, global)

CPOB 2018 vs CPOB 2024

RUANG LINGKUP PERUBAHAN

BATANG TUBUH

LAMPIRAN

PENDAHULUAN	BAB	ANEKS
• Pendahuluan • Umum • Riwayat Perubahan	BAB 1. Sistem Mutu Industri Farmasi BAB 2. Personalia BAB 5. Produksi BAB 6. Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik BAB 7. Pengawasan Mutu BAB 11. Kegiatan Alih Daya	Aneks 2. Pembuatan Bahan dan Produk Biologi untuk Penggunaan Manusia. Aneks 6. Pembuatan Obat Uji Klinik Aneks 8. Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif - Obat yang Baik. Aneks 9. Pembuatan Radiofarmaka Aneks 14. Ketentuan Khusus Narkotika, Psikotropika dan Prekursor Farmasi (Aneks baru)

CPOB 2018 vs CPOB 2024

BATANG TUBUH (1 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOMNO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Judul	Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik	Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik	Menyesuaikan dengan istilah dalam Peraturan Pemerintah No. 5 Tahun 2021 Tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko
2	Kewajiban CPOB di Rumah Sakit	Pedoman CPOB diwajibkan juga bagi Instalasi Farmasi Rumah Sakit yang melakukan proses pembuatan obat untuk keperluan pelaksanaan pelayanan kesehatan di rumah sakit yang bersangkutan (Pasal 3)	Dihapus. (Pasal 2 ayat (4)).	Pedoman CPOB di Rumah Sakit telah diatur tersendiri dalam Peraturan BPOM Nomor 12 Tahun 2022 .

CPOB 2018 vs CPOB 2024

BATANG TUBUH (2 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOMNO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
3	Sarana yang Wajib Menerapkan Standar CPOB	1. Industri Farmasi, dan 2. Sarana yang melakukan kegiatan pembuatan obat dan bahan obat yaitu: • Lembaga yang melakukan proses pembuatan sediaan radiofarmaka; dan/atau • Instalasi Farmasi Rumah Sakit yang melakukan proses pembuatan. (Pasal 2 ayat (1) dan pasal (3))	• Menghapus Instalasi Farmasi Rumah Sakit • Menambahkan “Lembaga yang melakukan pembuatan Obat sesuai dengan ketentuan perautran perundang-undangan” sebagai sarana yang juga wajib mengacu pada Standar CPOB (Pasal 2 ayat (1) huruf b)	Standar CPOB untuk instalasi farmasi rumah sakit. Untuk mengakomodasi Lembaga yang secara ketentuan peraturan perundang-undangan dapat melakukan pembuatan obat.
4	Kewajiban penerapan CPOB bagi PBF bahan obat	Belum diatur	Menambahkan ketentuan bahwa penerapan pedoman CPOB secara mutatis-mutandis berlaku juga bagi Pedagang Besar Farmasi yang melakukan kegiatan pengemasan ulang dan/atau pelabelan ulang Bahan Obat (Pasal 3).	Menyesuiakan dengan ketentuan Peraturan BPOM Nomor 9 Tahun 2019 tentang Pedoman Teknis Cara Distribusi Obat) sebagaimana diubah dengan Peraturan BPOM Nomor 6 Tahun 2020 .

CPOB 2018 vs CPOB 2024

BATANG TUBUH (3 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOMNO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
5	Pengawasan terhadap pemenuhan Standar CPOB	Belum diatur	Menambahkan ketentuan terkait pengawasan pemenuhan standar CPOB oleh petugas BPOM (Pasal 5)	Memberikan kejelasan terkait pengawasan terhadap pemenuhan CPOB.
6	Sanksi Administratif	• Sanksi administratif meliputi: • Peringatan; • Peringatan keras; • Penghentian sementara kegiatan; • Pembekuan sertifikat CPOB; • Pencabutan Sertifikat CPOB; dan/atau • Rekomendasi pencabutan izin industri farmasi (Pasal 2 ayat (4)).	Menambahkan sanksi administratif berupa “penutupan akses pengajuan permohonan perizinan berusaha untuk sementara waktu” (Pasal 6 ayat (1) huruf k)	Kebutuhan pengawasan.

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LAMPIRAN - PENDAHULUAN

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Pendahuluan	Belum tercantum	Menambahkan acuan <i>PIC/SGMP Guide PE 009-16</i> Tahun 2022 dan <i>WHO TRS 1025</i> Tahun 2020 (<i>Annex 2</i>)	Update acuan yang digunakan dalam revisi
2	Umum	Penjelasan penggunaan kata " hendaklah "	Penjelasan penggunaan kata " seharusnya "	Perubahan kata "hendaklah" menjadi "seharusnya" sesuai dengan masukan dari Sekretariat Kabinet
3	Riwayat Perubahan	Belum diupdate untuk perubahan pedoman CPOB tahun 2024	Ditambahkan update perubahan Standar CPOB Tahun 2024	

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LAMPIRAN

BAB 1 SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Pengkajian Mutu Produk	Pengkajian ketertelusuran rantai pasokan utamanya dilakukan terhadap bahan aktif obat (Angka 1.10)	Revisi ketentuan terkait pengkajian mutu produk: 1. Menambahkan ketentuan bahwa pengkajian ketertelusuran rantai pasokan juga dilaksanakan terhadap eksipien terutama yang berpotensi mengandung cemaran yang berisiko terhadap keamanan pasien (Angka 1.10 huruf a) 2. Menambahkan ketentuan mengenai kajian berkelanjutan terhadap bahan awal dari pemasok yang terqualifikasi untuk tren pemenuhan terhadap spesifikasi (angka 1.10 huruf b)	Kebutuhan pengawasan terhadap eksipien sehubungan dengan kasus cemaran EG DEG dalam sediaan obat.

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - BAB 2 PERSONALIA(1 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Perubahan istilah personil kunci	1.Kepala Pemastian Mutu 2.Kepala Pengawasan Mutu 3.Kepala Produksi	1.Penanggung Jawab Pemastian Mutu 2.Penanggung Jawab Pengawasan Mutu 3.Penanggung Jawab Produksi	Menyesuaikan dengan istilah dan ketenduan dalam Peraturan Pemerintah Nomor 51 Tahun 2009 tentang Pekerjaan Kefarmasian dan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 14 Tahun 2021 tentang Standar Kegiatan Usaha dan Produk pada Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko Sektor Kesehatan.

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - BAB 2 PERSONALIA(2 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
2	Pelimpahan tugas personil kunci	Pelimpahan tugas personil kunci: Beberapa fungsi Kepala Pemastian Mutu, Kepala Pengawasan Mutu, dan Kepala Produksi dapat didelegasikan (Angka 2.5)	Pelimpahan tugas personel kunci: 1. Tugas yang tidak bersifat pengambilan keputusan dengan tanggung jawab tetap berada pada pemberi tugas (personel kunci) 2. Dalam hal personel kunci tidak dapat melaksanakan tugas untuk sementara waktu misal cuti sakit, cuti melahirkan dan lain-lain. 3. Pelimpahan tugas kepada personel yang ditunjuk dengan tingkat kualifikasi yang memadai (Angka 2.4 dan 2.5)	Mengatur batasan pelimpahan tugas/ fungsi Penanggung Jawab Pemastian Mutu, Pengawasan Mutu dan Penanggung Jawab Produksi.

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LAMPIRAN - BAB 2 PERSONALIA(3 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
3	Revisi tugas Penanggung Jawab Pemastian Mutu	Tugas Kepala Pemastian Mutu antara lain mencakup: 1. Melakukan pengawasan terhadap fungsi bagian Pemastian Mutu 2. Memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala; 3. Memprakarsai dan berpartisipasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok)/ program validasi; (Angka 2.6 huruf c,e, dan f)	1. Menghapus ketentuan terkait melakukan pengawasan terhadap Pengawasan Mutu; 2. Menjadi "mengawasi dan berpartisipasi dalam audit internal atau inspeksi diri berkala" 3. Menjadi "memprakarsai dan mengawasi" audit eksternal (audit terhadap pemasok)/ program validasi. (Angka 2.8)	Direvisi karena tidak lagi relevan

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - BAB 5 PRODUKSI(1 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Pengadaan bahan awal	Jika memungkinkan, bahan awal hendaklah dibeli langsung dari pabrik pembuat (Angka 5.17)	Dihapus, ditambahkan ketentuan baru yaitu: 1. Industri Farmasi harus memastikan keterlibatan distributor bahan awal luar negeri dan/ atau PBF dalam rantai pasok sebagai upaya pemastian integritas dan ketertelusuran rantai pasok. 2. Pembuatan bahan awal (<i>pharmaceutical grade</i>) dilaksanakan berdasarkan prioritas urutan seabai berikut: • Diperoleh langsung dari pabrik pembuat bahan awal • Diperoleh dari PBF • Diperoleh dari distributor luar negeri yang ditunjuk oleh dan/atau bekerja sama dengan pabrik pembuat bahan awal; atau • Diperoleh dari distributor luar negeri yang memiliki kerjasama dengan distributir yang ditunjuk langsung oleh pabrik pembuat bahan awal. 3. Setiap pengadaan bahan awal dari PBF dilakukan oleh Apoteker Penanggung Jawab atau pimpinan Lembaga sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan (Angka 5.18 dan 5.19)	Kebutuhan pengawasan terkait denfan kasus cemaran EG DEG dalam sediaan obat.

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - BAB 5 PRODUKSI(2 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOMNO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
2	Pengujian sampel bahan awal	Pengujian sampel bahan awal: 1. Dalam keadaan tertentu, pemenuhan sebagian atau keseluruhan terhadap spesifikasi dapat ditunjukkan dengan sertifikat analisis yang diperkuat dengan pemastian identitas yang dilakukan sendiri (Angka 5.25) 2. Jika menggunakan hasil tes parsial atau lengkap dari pabrik pembuat, minimal harus melakukan uji identifikasi (Angka 5.36)	Pengujian sampel bahan awal: 1. Ketentuan angka 5.25 dihapus, karena sudah diatur/ diakomodasi dalam ketentuan angka 5.36 2. Menambahkan ketentuan terkait keharusan untuk melakukan uji terhadap cemaran sebagai salah satu pengujian minimal, selain uji identitas, jika Industri Farmasi menggunakan hasil tes parsial atau lengkap dari pabrik pembuat. 3. Menambahkan rujukan terkait pengambilan sampel bahan awal dilakukan sesuai angka 7.17, 7.18, dan 7.19 Bab 7 Pengawasan Mutu.	Kebutuhan pengawasan terkait dengan kasus EG DEG dalam sediaan obat.
3	Penggunaan metal detector untuk mendeteksi kontaminan	Belum diatur	Diperlukan alat pendeteksi logam (<i>metal detector</i>) pada proses yang sesuai sebagai bagian pengendalian terhadap serpihan logam (Angka 5.85)	

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LAMPIRAN - BAB 5 PRODUKSI(3 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
4	Sertifikasi dan pelulusan batch	Belum rinci/ lengkap (Angka 5.183)	Menambahkan ketentuan baru, antara lain proses pelulusan batch, tujuan pengawasan pelulusan batch dan pemastian kesesuaian dengan Sistem Mutu Industri Farmasi (Angka 5.183 – 5.191)	Mengacu pada <i>PIC/S GMP Guide Annex 16 Authorized Person and Batch Release</i>
5	Sertifikasi dan pelulusan produk impor	Belum diatur	Ketentuan baru (Angka 5.192)	Mengacu pada <i>PIC/S GMP Guide Annex 16 Authorized Person and Batch Release.</i>

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LAMPIRAN BAB 6 CARA PENYIMPANAN DAN PENGIRIMAN OBAT YANG BAIK

No	KETENTUAN	PERBPOMNO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Prosedur pelulusan, penjualan dan pendistribusian obat.	Hendaklah tersedia prosedur pelulusan obat yang disetujui untuk memastikan bahwa obat dijual dan didistribusikan hanya kepada distributor dan/atau sarana yang berwenang (Angka 6.14)	Mempertegas bahwa: Industri Farmasi harus memiliki prosedur pelulusan obat termasuk penjualan dan pendistribusian hanya kepada distributor dan/atau sarana yang berwenang (Angka 6.14)	Kebutuhan Pengawasan

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LAMPIRAN - BAB 7 PENGAWASAN MUTU

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Pengambilan sampel bahan awal untuk penyiapan sampel representative dan sampel komposit	Belum diatur	Menambahkan ketentuan baru terkait pengambilan sampel bahan awal untuk penyiapan sampel representative dan sampel komposit (Angka 7.19)	Mengacu pada ketentuan <i>PIC/S GP Guideline Annex 8 Sampling of Starting and Packaging materials.</i>
2	Pengujian bahan awal pada setiap kedatangan dan setiap batch	Belum diatur	Menambahkan ketentuan baru terkait pengujian kesesuaian bahan awal terhadap spesifikasi dilakukan pada setiap kedatangan dan setiap batch (angka 7.40)	

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - BAB 11 KEGIATAN ALIH DAYA (1 of 2)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Kegiatan alih daya oleh institusi riset	Belum diatur	Kegiatan alih daya oleh institusi riset: 1. Dilakukan oleh institusi riset terakreditasi GLP dan memiliki sertifikat CPOB (Angka 11.4 huruf b) 2. Institusi riset yang mengalihdayakan pembuatan obat uji klinik untuk menyediakan informasi yang lengkap kepada penerima kontrak sesuai dengan dokumen laik produksi (angka 11.8.3)	
2	Alih daya pengujian obat	Belum diatur	Alih daya pengujian obat: 1. Persyaratan terkait laboratorium pengujian (Terakreditasi CPOB atau memperoleh akreditasi sesuai dengan ruang lingkup pengujian yang dikontrakkan) (angka 11.5) 2. Persyaratan terkait validasi metode analisis dan pemenuhan aspek pengawasan mutu (angka 11.6)	

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - BAB 11 KEGIATAN ALIH DAYA (2 of 2)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
3	Cakupan pembuatan obat berdasarkan kontrak	Belum diatur	Cakupan pembuatan obat berdasarkan kontrak: Pembuatan obat berdasarkan kontrak dapat dilakukan terhadap seluruh tahapan proses atau sebagian tahapan proses pembuatan (beserta penjelasannya) (angka 11.7)	
4	Kesepakatan kontrak dan kelengkapan dokumen kontrak untuk pembuatan obat uji klinik	Belum diatur	Kesepakatan kontrak dan kelengkapan dokumen kontrak untuk alih daya produksi obat uji klinik: 1. Kontrak tertulis harus disepakati dan ditandatangani oleh pimpinan/kepala pabrik dan Kepala Pemastian Mutu dan mencantumkan alamat lengkap masing-masing pihak (angka 11.5) 2. Menambahkan dokumen laik produksi sebagai salah satu dokumen yang harus dipenuhi untuk kegiatan alih daya produksi obat uji klinik (angka 11.6) 3. Menambahkan penjelasan bahwa mutu yang dimaksud dalam kontrak yaitu termasuk penyimpangan, pengkajian mutu produk, keluhan dan penarikan produk (angka 11.17)	

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN
ANEKS 2 PEMBUATAN BAHAN DAN PRODUK BIOLOGIUNTUK
PENGUNAAN MANUSIA

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Pembuatan produk terapi advanced, bahan aktif biologis dan produk biologi	Judul: - Aneks 2 Pembuatan Bahan dan Produk Biologi untuk Penggunaan Manusia. - ATMP diterjemahkan menjadi Produk Terapetik Tingkat Tinggi (PTTT)	- Menjadi: - Aneks 2A Pembuatan Produk Terapi Advanced - Aneks 2B Pembuatan Bahan Aktif Biologis dan Produk Biologi - Ketentuan yang diatur lebih rinci - ATMPditerjemahkan menjadi produk terapi Advanced	Menyesuaikan dengan PIC/S GMP Guide PE 009-16 Tahun 2022 Annex 2A dan Annex 2B.

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - ANEKS 6 PEMBUATAN OBAT UJI KLINIK

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Pembuatan obat uji klinik	Mengacu pada <i>PIC/S GMP Guideline PE 009-14</i> Tahun 2018	Mengacu pada ketentuan <i>PIC/S GMP PE 009-16</i> Tahun 2022 <i>Guide Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products.</i>	

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN
ANEKS8 CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Validasi Retrospektif	Masih mencantumkan pendekatan validasi retrospektif	Penghapusan beberapa ketentuan terkait validasi retrospektif (angka 12.5, 12.13, 12.14, dan 12.15)	Sesuai ketentuan Bagian Umum Bab 12 Kualifikasi dan Validasi dinyatakan bahwa Validasi Retrospektif tidak lagi dianggap sebagai pendekatan yang dapat diterima.

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - ANEKS 9 PEMBUATAN RADIOFARMAKA (1 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOMNO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Ketentuan pembuatan radiofarmaka di rumahsakit	1. Mengatur pembuatan radiofarmaka untuk industri farmasi dan rumah sakit	1. Menghapus ketentuan terkait pembuatan radiofarmaka di rumah sakit karena sudah diatur dalam Peraturan BPOM Nomor 12 Tahun 2022 tentang Pedoman CPOB di Rumah Sakit	

LAMPIRAN - ANEKS 9 PEMBUATAN RADIOFARMAKA(2 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KET
2	Menambahka n ketentuan <i>WHO TRS No. 1025, 2020 Annex 2 GMP for Radiopharma ceutical products</i>	Belum menyesuaikan dengan ketentuan <i>WHO TRS No. 1025, 2020 Annex 2 GMP for Radiopharmaceuti cal Product</i>	Menambahkan beberapa ketentuan menyesuaikan <i>WHO TRS No. 1025,2020 Annex 2 GMP for Radiopharmaceutical Products</i>, antara lain: 1.Manambahklan pengecualian ruang lingkup annex, yaitu tidak mencakup penyerahan (dispensing) radiofarmaka, penyiapan radiofarmaka yang telah mendapat persetujuan otoritas regulator, penanganan radiofarmaka yang siap diberikan kepada pasien dan produksi atau peracikan senyawa non radioaktif termasuk kit dingin (angka 2) 2.Ketentuan terkait system manajemen mutu (angka 11,12, dan 13). 3.Hal-hal untuk meminimalkan resiko kontaminasi, kontaminasi silang, dan ketercampurbauran (angka 65) 4.Menambahklan ketentuan trerkait saluran air (drain), lokasi untuk mengakses area Teknik, akses ke area yang dibatasi, jumlah minimal personel diarea bersih, dan penyimpanan bahan awal dan produk jadi (angka 75,76,77,78 dan 79) 5.Menambahkan tanggal kadaluarsa sebagai salah satu informasi yang harus dicantumkan pada label wadah/kontianer(angka 99 huruf c) 6.Diperbolehkan untuk melakukan kajian terhadap sertifikat analisis yang diterbitkan oleh pabrik pembuat bahan awal untuk mengonfirmasi kesesuaian bahan dengan spesifikasi apabila tidak memungkinkan untuk melakukan pengujian in-house terhadap bahan awal yang diterima (angka 108)	

CPOB2018 vs CPOB2024

LAMPIRAN - ANEKS 9 PEMBUATAN RADIOFARMAKA (3 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KET
3	Perubahan terhadap ketentuan yang sudah tidak relevan	Terdapat beberapa ketentuan yang sudah tidak relevan, antara lain terkait penggunaan lemari asam dan spesifikasi setiap desain pembungkus oleh BAPETEN	Revisi beberapa ketentuan untuk menyesuaikan dengan kondisi saat ini/ implementasi di lapangan antara lain: 1. Menghapus lemari asam dalam penanganan radiofarmaka (angka 34, angka 72). 2. Mengganti ketentuan fumigasi ruangan harus dilakukan tiap bulan menjadi secara berkala (angka 73) 3. Mengubah ketentuan sertifikasi terhadap setiap desain pembungkus oleh BAPETEN menjadi sesuai peraturan perundang-undangan di bidang keselamatan radiasi (angka 94) 4. Mengganti metode iodometri dan polarografi dengan metode yang sesuai (angka 117).	

CPOB2018 vs CPOB2024

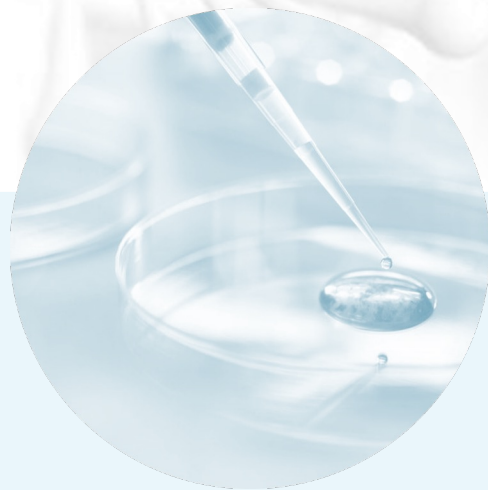
LAMPIRAN
ANEKS 14 KETENTUAN KHUSUS NARKOTIKA, PSIKOTROPIKA,
DAN PREKURSOR FARMASI

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO.7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Pengaturan terkait pengelolaan narkotika, psikotropika dan precursor farmasi	Tidak ada	Aneks baru	Merupakan simplifikasi dengan Peraturan Kepala BPOM Nomor 40 Tahun 2013 tentang Pedoman Pengelolaan Prekursor Farmasi dan harmonisasi dengan peraturan perundang-undangan terkait narkotika, psikotropika, dan precursor farmasi lain (a.l. Peraturan Menteri Kesehatan No. 5 Tahun 2023 tentang Narkotika, Psikotropika, dan Prekursor Farmasi dan Peraturan BPOM No. 9 Tahun 2019 tentang Pedoman Teknis Cara Distribusi Obat yang Baik (Aneks III Narkotika, Psikotropika dan Prekursor Farmasi))

CPOB2018 vs CPOB2024

KESIMPULAN

1	Standar CPOB yang mutakhir, dinamis dan adaptif akan memberikan jaminan perlindungan kesehatan masyarakat terhadap mutu obat yang dikonsumsi dan peningkatan daya saing industri farmasi baik ditingkat lokal maupun global.
2	Standar CPOB perlu terus diperbaharui sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kesehatan dan standar internasional terkini serta mampu merespon kebutuhan tantangan di bidang pengawasan obat.



THANK YOU



RUANG PRODUKSI



FARMASI INDUSTRI

Prinsip

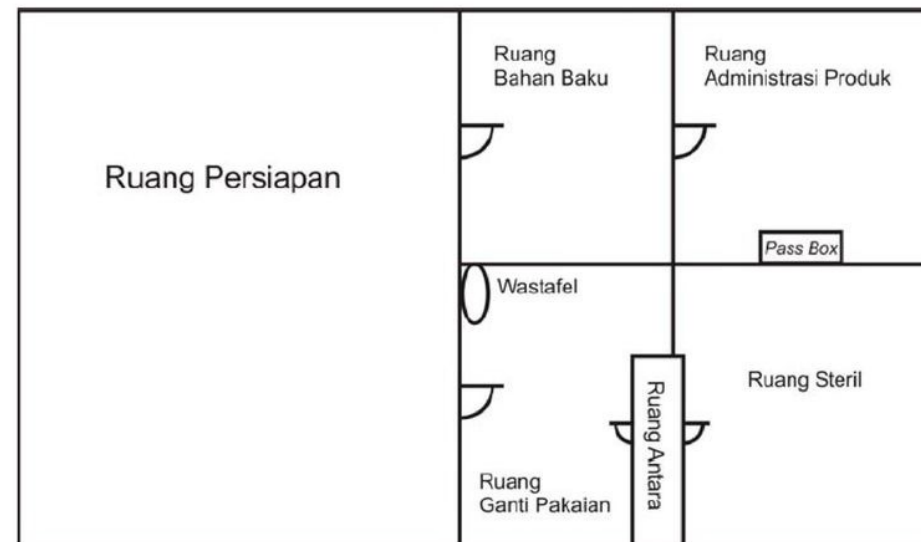
Bangunan dan fasilitas untuk pembuatan obat harus memiliki desain, konstruksi dan letak yang memadai untuk memudahkan pelaksanaan operasi yang benar



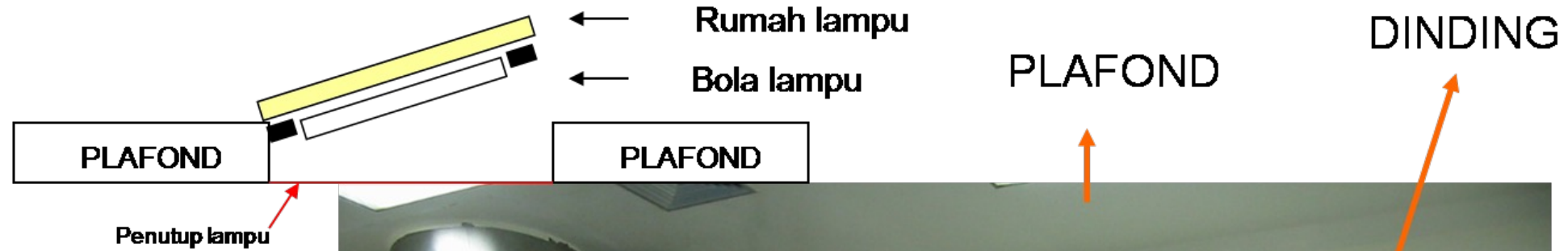
Prinsip

Tata letak dan desain ruangan dibuat agar memperkecil resiko terjadi kekeliruan, pencemaran silang dan kesalahan lain

Tata Letak Ruang Steril



Prinsip



Tata letak dan desain ruang dibuat untuk memudahkan pembersihan, sanitasi dan perawatan yang efektif agar terhindar dari penumpukan debu atau kotoran dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat

LANTAI



Desain dan tata letak ruang

Desain dan tata letak ruang hendaklah memastikan:

1. Kompatibilitas dengan kegiatan produksi lain yang mungkin dilakukan di dalam sarana yang sama atau sarana yang sama atau sarana yang berdampingan
2. Pencegahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personil dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses

Kegiatan

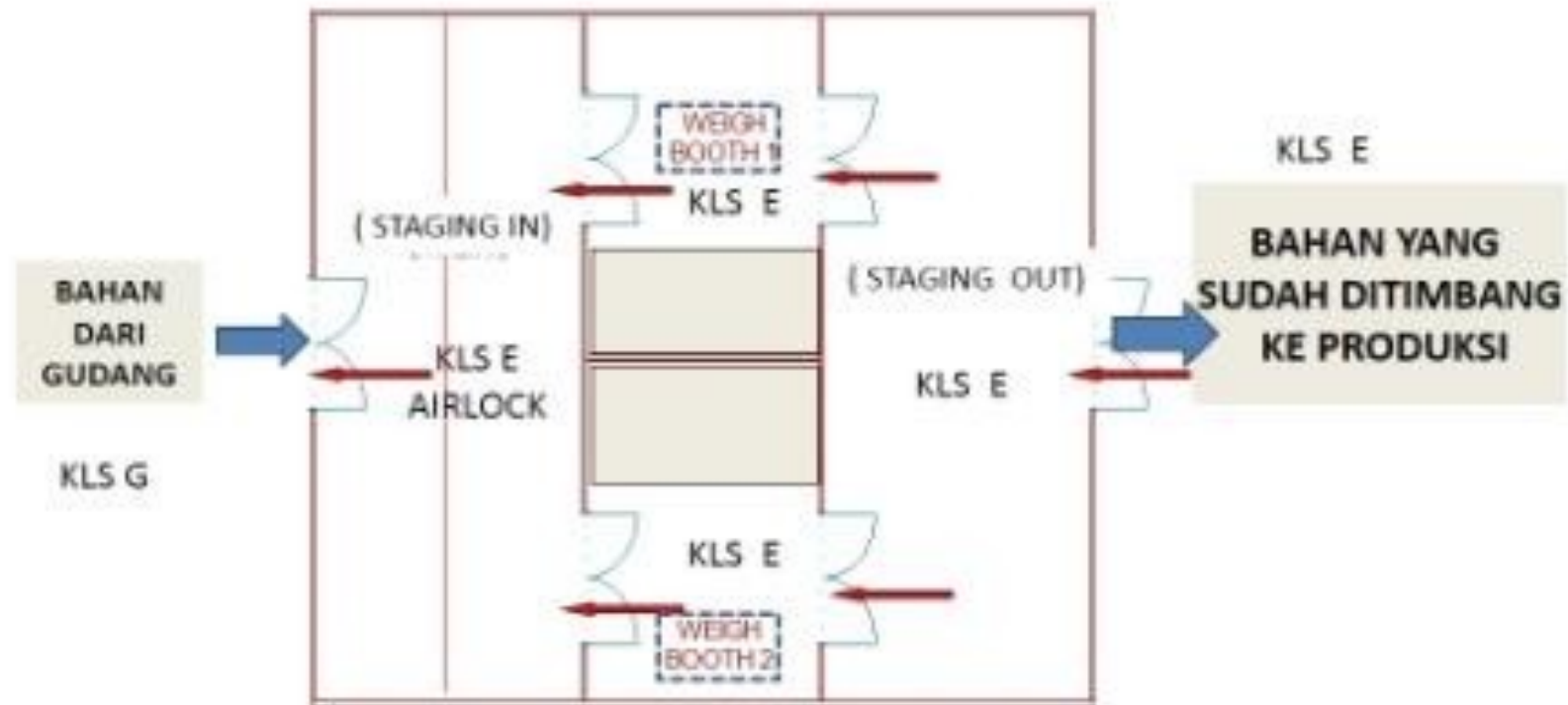
1. Penerimaan barang
2. Karantina barang masuk
3. Penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas
4. Penimbangan dan penyerahan bahan atau produk
5. Pengolahan
6. Pencucian peralatan
7. Penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas
8. Penimbangan dan penyerahan bahan atau produk
9. Pengolahan
10. Pencucian peralatan
11. Penyimpanan peralatan
12. Penyimpanan produk ruahan
13. Pengemasan
14. Karantina produk jadi sebelum memperoleh pelulusan akhir
15. Pengiriman produk
16. Laboratorium pengawasan mutu

Area penimbangan

- Pada area ini dilakukan kegiatan penimbangan bahan awal dan perkiraan hasil nyata produk. Area ini dapat menjadi bagian dari area penyimpanan atau area produksi.



Desain area penimbangan



Arah alir **udara** dalam ruangan



Arah alir **material** dalam ruangan



Area produksi (1)

- Ruang khusus dan self-contained harus disediakan untuk produksi obat tertentu seperti produk yang dapat menimbulkan sensitisasi tinggi (misal golongan penisilin) atau preparate biologis (misal mikroorganisme hidup)
- Produk lain seperti antibiotika tertentu, hormone tertentu (misal hormone seks), sitotoksika tertentu, produk mengandung bahan aktif tertentu berpotensi tinggi dan produk non obat hendaklah diproduksi di bangunan terpisah
- Pembuatan produk yang diklasifikasikan sebagai racun seperti pestisida dan herbisida tidak boleh dibuat di fasilitas pembuatan produk obat.

Area produksi (2)

Tata letak ruang produksi sebaiknya sedemikian rupa untuk:

- Memungkinkan kegiatan produksi dilakukan di area yang saling berhubungan antara satu ruangan dengan ruangan lain
- Mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang dipersyaratkan
- Mencegah kesesakan dan ketidakteraturan
- Memungkinkan komunikasi dan pengawasan yang efektif terlaksana

Klasifikasi ruang bersih dan sarana udara bersih

Ukuran Partikel Kelas	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partikel /m³ yang diperbolehkan			
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan
E	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

- **Catatan:**
- Kelas A,B,C dan D adalah kelas kebersihan ruang untuk pembuatan produk steril
- Kelas E adalah kelas kebersihan ruang pembuatan produk nonsteril

Jumlah partikel

Ukuran Partikel Kelas	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partikel /m ³ yang diperbolehkan			
	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

- **Kelas A:** Klasifikasi partikulat udara adalah ISO 4.8 dengan batas jumlah partikel dengan ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$
- **Kelas B:** (nonoperasional) klasifikasi partikulat untuk kedua ukuran partikel udara adalah ISO 5
- **Kelas C:** klasifikasi partikulat udara adalah ISO 7 untuk nonoperasional dan ISO 8 untuk operasional
- **Kelas D:** klasifikasi partikulat udara adalah ISO 8
- Pada zona Kelas A dan B, pemantauan jumlah partikel ukuran $\geq 5,0 \mu\text{m}$ menjadi penting karena merupakan sarana deteksi dini kegagalan. Penentuan
- klasifikasi dengan menggunakan alat penghitung partikel portabel.

Suhu, kelembapan dan tekanan udara (1)

1. Setiap industri farmasi diwajibkan untuk memiliki Sistem Tata Udara (Air Handling System/ AHS)
2. AHS juga sering disebut sebagai Heating, Ventilating and Air Conditioning (HVAC)
3. Sistem Tata Udara untuk mengontrol suhu ruangan, kelembapan, tingkat kebersihan (sesuai dengan kelas ruangan yang dipersyaratkan) dan tekanan udara

Aliran udara untuk sarana penimbangan



Dokumen Rujukan: WHO TRS 961

Suhu, kelembapan dan tekanan udara (2)

Rekomendasi sistem tata udara untuk setiap kelas kebersihan

Kelas Kebersihan	Ventilasi				
	Bagian dari ruangan sesuai kelompok kegiatan dan tingkat kebersihan	Suhu ○ C	Kelembapan %	Efisiensi Saringan Udara Akhir	Pertukaran Udara per Jam
A	Di bawah udara laminar	16 – 25	45 - 55	H14 (99,995 %)	Aliran udara satu arah dengan kecepatan aliran udara 0,36 – 0,54 m/dt
B	Ruang steril	16 – 25	45 - 55	H14 (99,995 %)	Aliran udara turbulen dengan pertukaran udara minimal 20 kali
C	Ruang steril	16 – 25	45 - 55	H13 (99,95 %)	Minimal 20 kali

Suhu, kelembapan dan tekanan udara (3)

Kelas Kebersihan	Ventilasi				
	Bagian dari ruangan sesuai kelompok kegiatan dan tingkat kebersihan	Suhu o C	Kelemba-pan %	Efisiensi Saringan Udara Akhir	Pertukaran Udara per Jam
D	Bersih	20 - 27	40 - 60	F8 (75%) atau 90% ASHRAE 52/76 Bila menggunakan <i>single pass</i> (100% <i>fresh air</i>) H13 (99,95%) Bila menggunakan sistem resirkulasi ditambah <i>make- up air</i> (10 – 20 % <i>fresh air</i>)	Minimal 20 kali
E	Umum	20 - 27	Maks 70	F8 (75%) atau 90% ASHRAE 52/76 Bila menggunakan <i>single pass</i> (100% <i>fresh air</i>) H13 (99,95%) Bila menggunakan sistem resirkulasi ditambah <i>make- up air</i> (10 – 20 % <i>fresh air</i>)	5 - 20
E	Khusus	20 - 27	Maks 40	F8 (75%) atau 90% ASHRAE 52/76 Bila menggunakan <i>single pass</i> (100% <i>fresh air</i>) H13 (99,95%) Bila menggunakan sistem resirkulasi ditambah <i>make- up air</i> (10 – 20 % <i>fresh air</i>)	5 – 20

Suhu, kelembapan dan tekanan udara (4)

Kelas Kebersihan	Ventilasi				
	Bagian dari ruangan sesuai kelompok kegiatan dan tingkat kebersihan	Suhu o C	Kelemba- pan %	Efisiensi Saringan Udara Akhir	Pertukaran Udara per Jam
F	• Pengemasan sekunder	20 – 28	TD	TD	TD
	• Ruang masuk karyawan	Suhu kamar	TP	TP	TD
G	• Daerah penerimaan bahan awal, Gudang bahan awal dan obat jadi	Suhu kamar	TP	TP	TD
	• Ruang ganti pakaian luar	Suhu kamar	TP	TP	TD
	• Ruang ganti pakaian kerja	Suhu kamar	TD	TD	TD
	• Ruang istirahat	Suhu kamar	TD	TD	TD
	• Kantin	Suhu kamar	TP	TP	TD
	• Kamar mandi	Suhu kamar	TP	TP	TD
	• Toilet	Suhu kamar	TP	TP	TD
	• Laboratorium	20 – 28	TD	TD	TD
	• Gudang				
	• R. Suhu kamar	≤ 30	TD	TD	TD
	• R ber-AC	≤ 25	TD	TD	TD
	• R. Dingin	2 – 8	TD	TP	TD
	• R. Beku	< 0	TD	TP	TD

TP: Tidak Perlu

TD: Tidak Diklasifikasikan

Ruang penyangga udara (*airlock*)

1. Ruang penyangga udara merupakan ruang tertutup berpintu dua atau lebih ruang lain yang dihubungkan ke dua atau lebih ruang lain yang berbeda kelas kebersihan
2. Ruang penyangga udara dimaksudkan untuk mengendalikan aliran udara saat pintu dari ruang lain terbuka
3. Ruang penyangga udara disebut juga sebagai “kotak penyangga” yang juga dapat digunakan sebagai tempat lewat personil atau bahan yang akan digunakan untuk produksi
4. Ruang penyangga udara dapat berfungsi sebagai “ruang antara” menuju ruang bersih tempat penanganan barang steril

Area penyimpanan

1. Memiliki kapasitas yang memadai untuk menyimpan dengan rapi dan teratur berbagai macam bahan dan produk
2. Menjamin penyimpanan yang baik: bersih, kering dan mendapat penerangan yang cukup serta dipelihara dalam batas suhu yang ditetapkan
3. Area penerimaan dan pengiriman barang hendaklah memberikan perlindungan bahan dan produk. Area ini dilengkapi dengan peralatan yang sesuai.
4. Memiliki area terpisah dan terkunci untuk penyimpanan bahan dan produk yang ditolak, ditarik kembali atau yang dikembalikan.

Area pengawasan mutu

Terdiri atas:

- **Laboratorium pengawasan mutu**

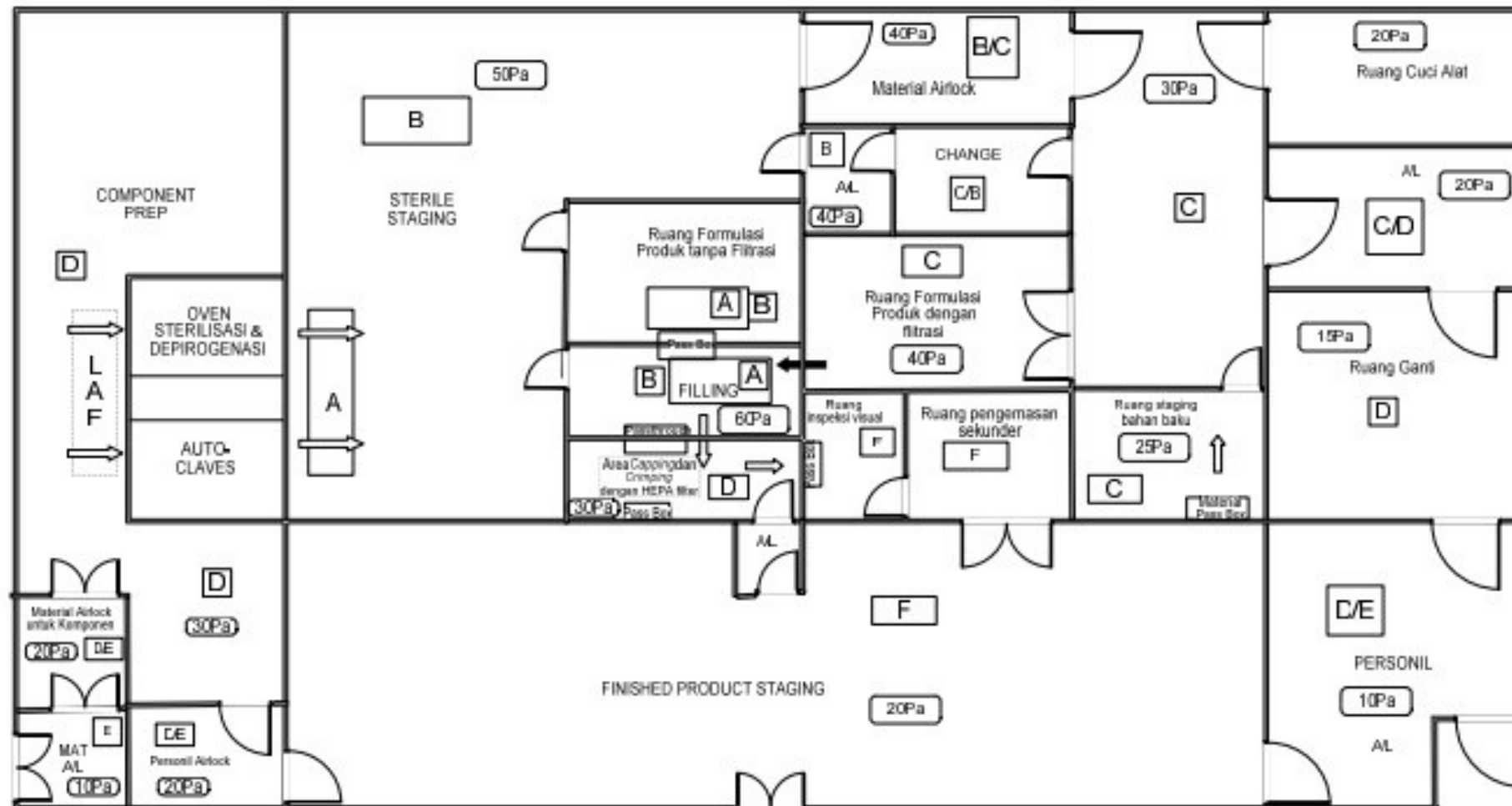
Laboratorium didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Tersedia tempat penyimpanan yang luas dan memadai untuk sampel, baku pembanding, pelarut, pereaksi dan catatan

- **Area pengujian biologi, mikrobiologi dan radioisotop**

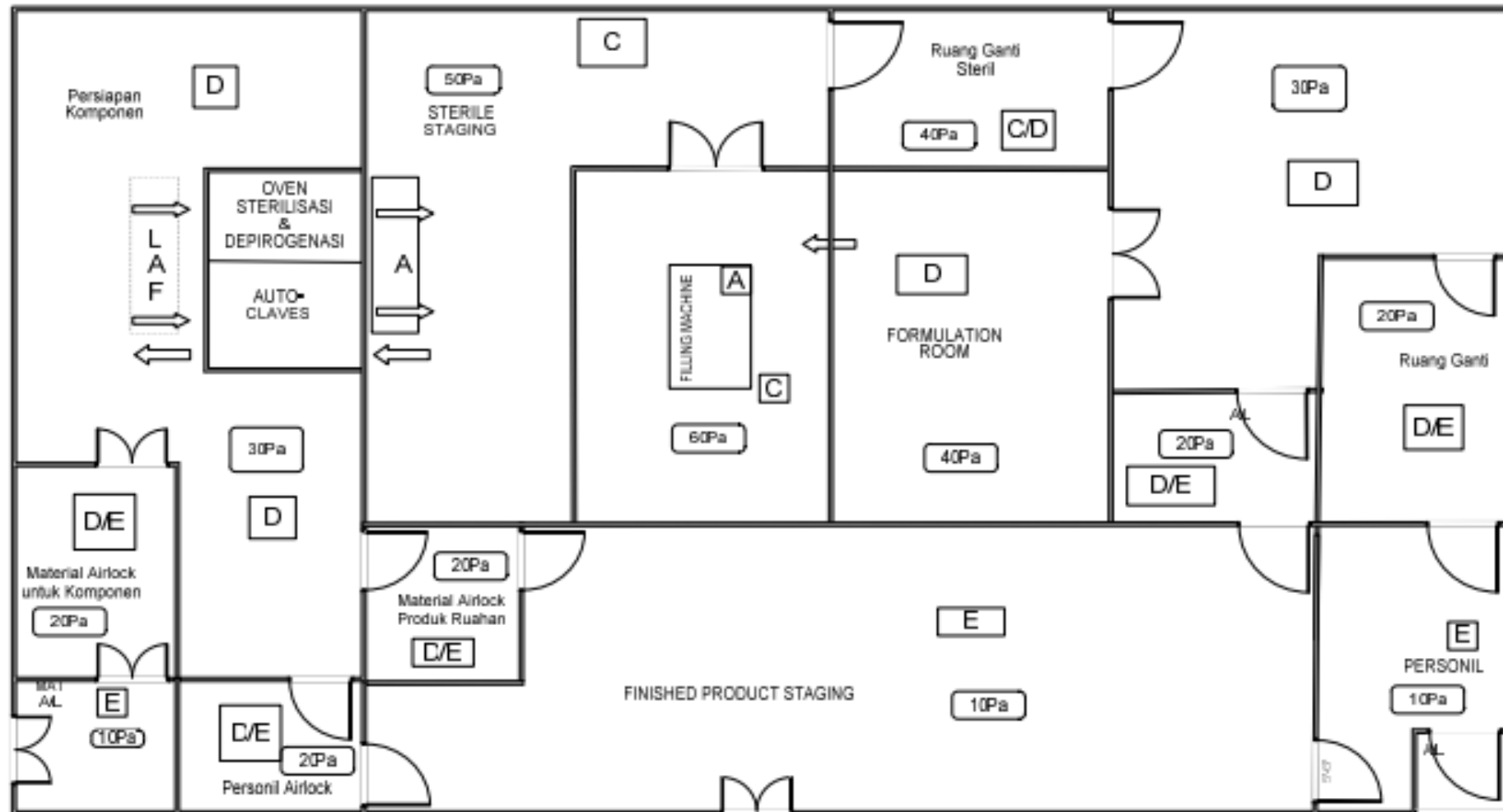
Sarana pendukung

1. Ruang istirahat
2. Kantin
3. Ruang ganti pakaian
4. Toilet
5. Bengkel perbaikan dan perawatan peralatan

Tata letak ruang produksi steril dengan proses aseptis

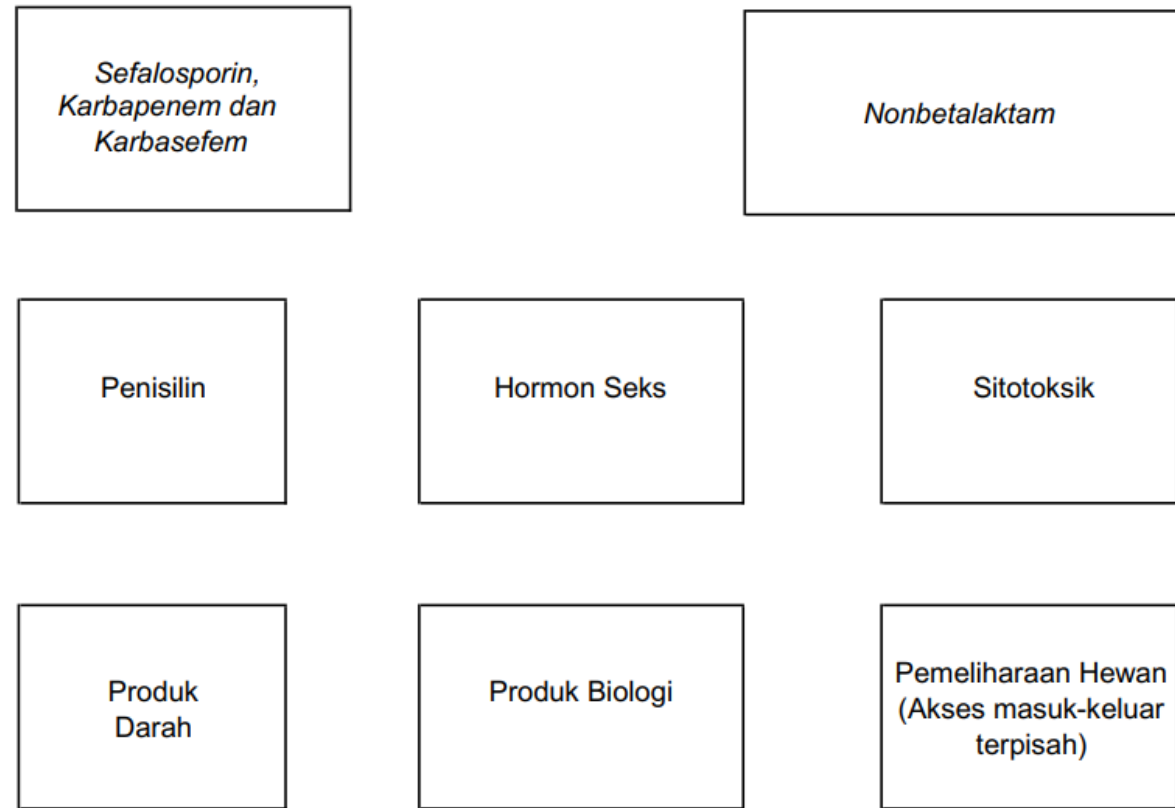


Tata letak ruang produksi steril dengan proses sterilisasi akhir

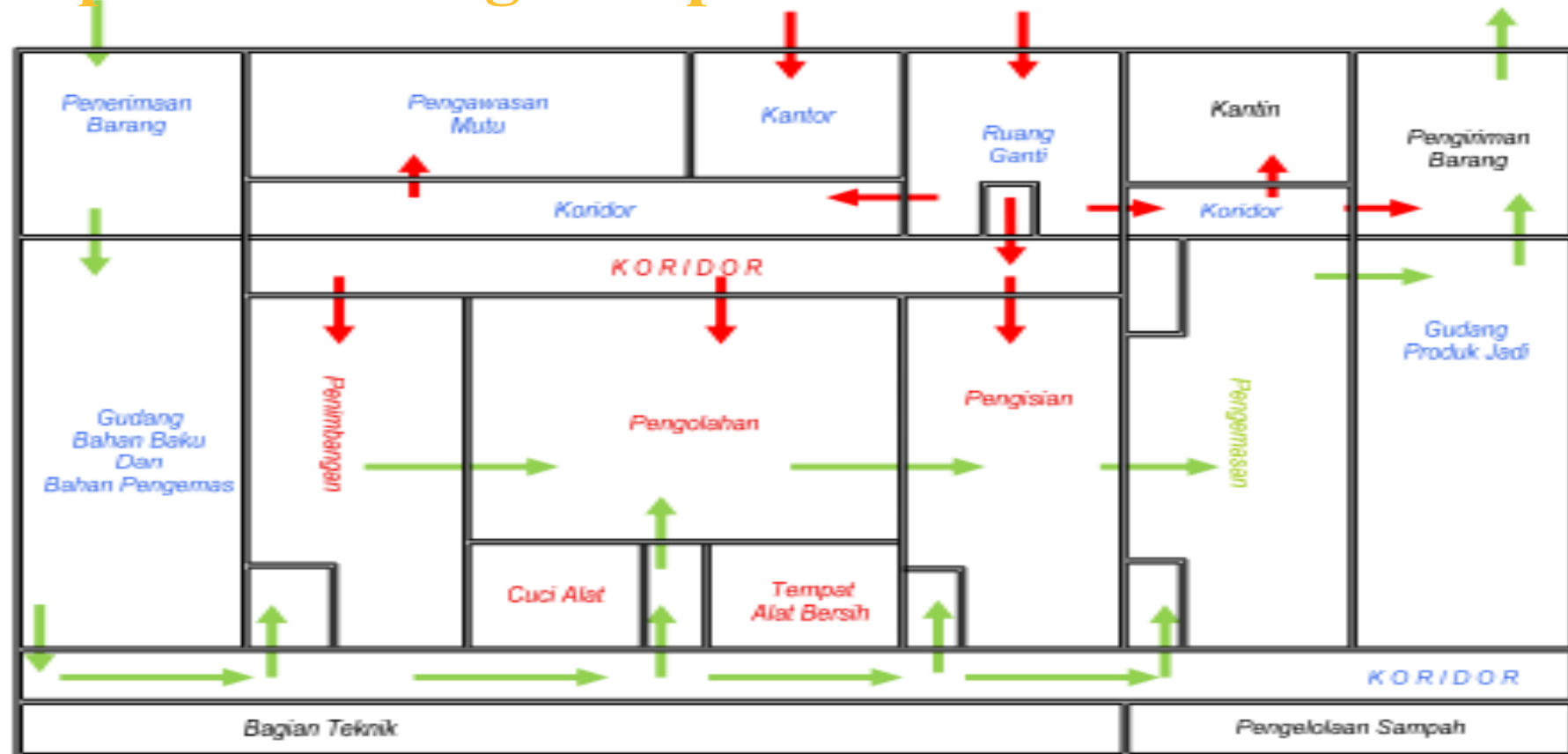


Dokumen Rujukan: WHO dan ISPE

Contoh susunan blok bangunan pabrik



Konsep alur barang dan personil



Keterangan:



Alur Barang
Alur Personil
Area Terkontrol
Area Bersih
Area Pengemasan Sekunder

ALUR PRODUKSI SEDIAAN PADAT

FARMASI INDUSTRI

Pendahuluan (1)

- Bahan aktif (obat) harus diberikan dalam bentuk sediaan obat (BSO) agar dapat digunakan pasien secara aman, mudah, nyaman, efisien dan memberikan efek terapi yang optimal
- Bentuk sediaan obat dapat mengandung satu atau lebih komponen bahan aktif. Pada formulasi bentuk sediaan obat juga diperlukan berbagai macam bahan tambahan (excipient)

Pendahuluan (2)

- Berdasarkan bentuk sediaannya, obat dapat digolongkan menjadi tiga macam, yaitu:

- **Bentuk sediaan padat**

Contoh: pulvis, pulveres, tablet, tablet salut, kapsul keras dan kapsul lunak

- **Bentuk sediaan cair**

Contoh: solutio (sirup), suspensi dan emulsi

- **Bentuk sediaan semi padat**

Contoh: unguentum (salep), krim, gel dan pasta

- **Bentuk sediaan khusus**

Contoh: injeksi, suppositoria, ovula, inhaler, aerosol, sediaan transdermal

Pendahuluan (3)

- Faktor-faktor yang dipertimbangkan dalam pemilihan bentuk sediaan obat, antara lain:

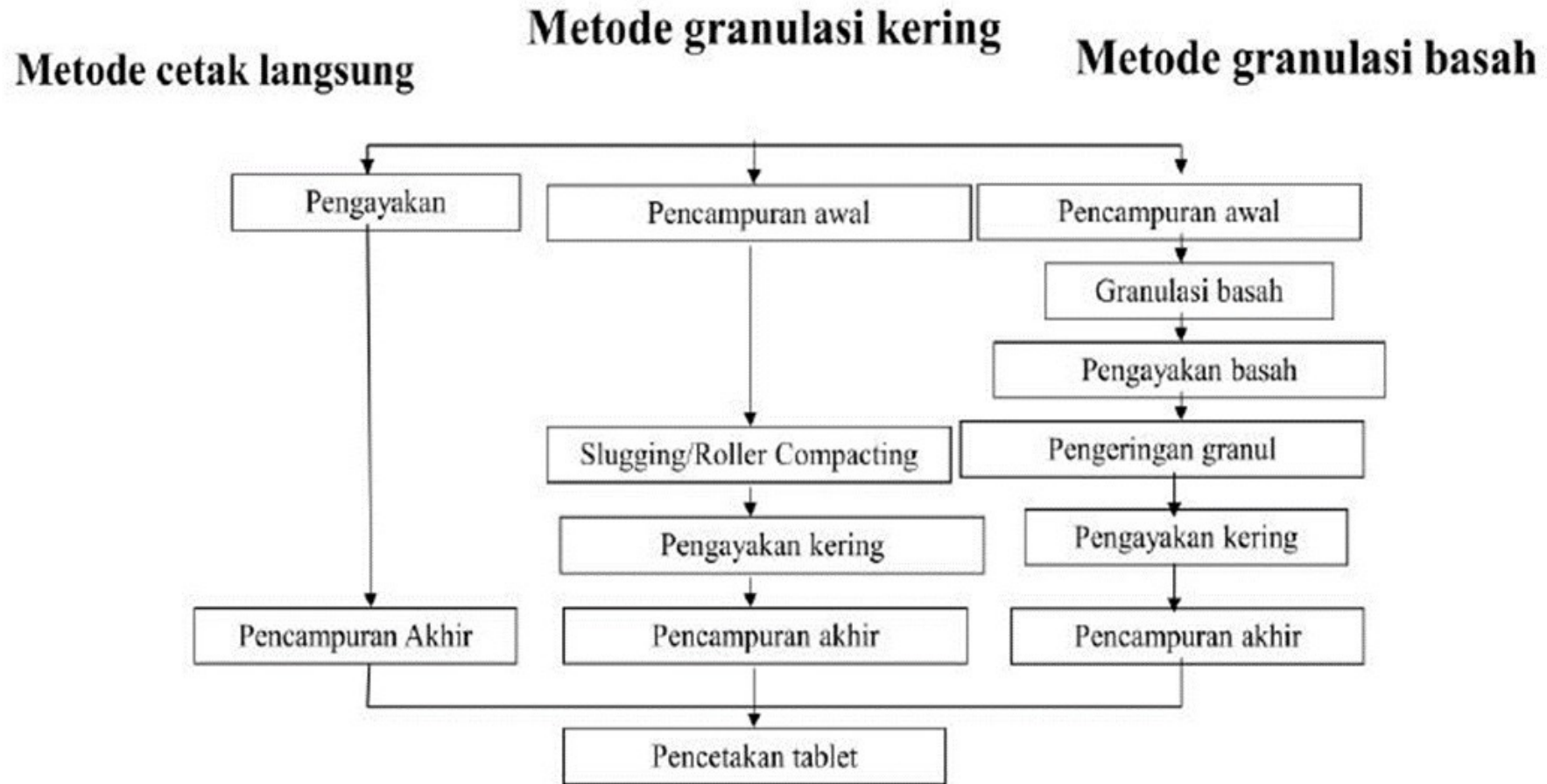
- **Bioavaibilitas obat**

Nilai kecepatan dan jumlah obat yang dapat sampai ke sirkulasi sistemik

- **Kondisi penyakit**

Tujuan penggunaan sediaan obat itu sendiri, apakah diperlukan pemberian secara sistemik atau lokal

Metode produksi tablet (1)



Metode produksi tablet (2)

- **Metode granulasi basah (wet granulation)**

- Metode tertua yang paling luas dan paling banyak digunakan dalam proses pembuatan tablet. Hal ini disebabkan karena hampir semua bahan obat dapat dicetak dengan metode ini dan memenuhi persyaratan tablet dengan baik
- Mesin pengaduk granul (mixer granulator) dibedakan menjadi dua jenis, yaitu:

1. **Mesin granulator kecepatan tinggi (high-shear granulator)**

Terdiri dari tiga bagian, yaitu bowl sebagai tempat serbuk/granul, pengaduk (blade mixer/impeller) dan pemotong (chopper). Keuntungan mesin ini adalah waktu pengerjaan lebih cepat, penggunaan bahan pengikat yang lebih sedikit, granul yang dihasilkan lebih kompak, dapat digunakan untuk menggranul bahan yang bersifat hydrophob, granul yang dihasilkan memiliki ukuran yang bersifat seragam, serta waktu akhir granulasi bisa diprediksi disbanding dengan low-shear granulator

Metode produksi tablet (3)

2. Mesin granulator kecepatan lambat (low-shear granulator)

Mesin ini dibedakan menjadi empat macam sesuai dengan jenis pengaduknya, yaitu: ribbon/paddle blender, planetary mixer, orbitas screw blender dan sigma blade granulator

3. Penyemprotan larutan pengikat pada campuran serbuk (Fluid bed spray granulation)

Metode granulasi basah dengan penyemprotan larutan pengikat pada campuran serbuk. Keuntungan metode ini adalah aglomerasi dan pengeringan di dalam satu unit sehingga massa granul lebih cepat dicapai.



Ribbon blader

Pengaduk bahan kering



Planetary mixer

Terdiri atas bowl & agitator



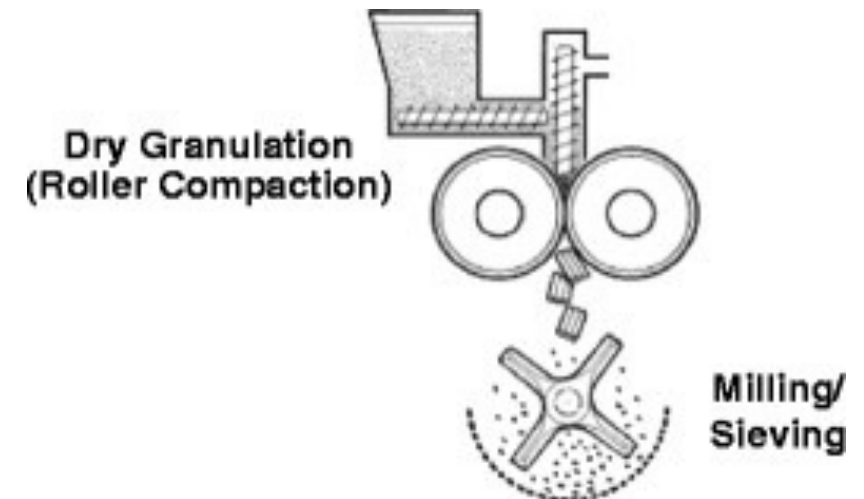
Orbiting screw granulator

Granulasi kering

Metode produksi tablet (4)

○ Metode granulasi kering (dry granulation)

- Metode pembuatan tablet yang efektif terutama pada dosis efektif terlalu tinggi untuk pencetakan langsung dan obatnya peka terhadap pemanasan, kelembapan atau keduanya Pada metode granulasi kering, komponen-komponen tablet akan dikompakkan dengan menggunakan mesin slugging atau mesin khusus (roller compactor)
- **Slugging** merupakan suatu usaha untuk meningkatkan waktu pencetakan. Granul yang dihasilkan akan memiliki kemampuan alir yang lebih baik dibandingkan dengan serbuk itu sendiri.
- **Roller compactor**
Mesin yang memiliki dua penggiling yang berputar saling berlawanan dengan bantuan tekanan hidrolik pada salah satu mesin penggiling



Metode produksi tablet (5)

○ Metode cetak langsung (direct compress)

- Metode ini digunakan pada bahan yang memiliki sifat kompabilitas/kompresibilitas (kemampuan untuk bisa dicetak) yang tinggi serta memiliki sifat alir yang baik
- Pada proses pembuatan tablet dengan metode cetak langsung (direct compress) campuran obat dan semua bahan tambahan (pengisi, penghancur, pelincir) dicampur kemudian dicetak
- Syarat agar campuran tersebut dapat dicetak antara lain: mempunyai sifat alir yang baik, kompresibilitas tinggi dan mempunyai efek lubricant yang baik

Proses pentabletan (1)

- Tablet dibuat dengan jalan mengempa bahan atau campuran bahan obat pada mesin cetak yang disebut dengan pencetak/penekan (press)
- Komponan-komponan dasar mesin cetak:
 1. Hopper, yaitu untuk tempat menyimpan granul yang akan dikempa
 2. Die yang menentukan ukuran dan bentuk tablet
 3. Punch untuk mengempa granulat yang terdapat di dalam die
 4. Jalur Cam, untuk mengatur Gerakan punch
- Pencetak tablet dibagi dua, pencetak tunggal (single punch) dan pencetak ganda berputar (rotary multi punch)

Proses pentabletan (2)



Kontrol kualitas (1)

Evaluasi (kontrol kualitas) Granul

1. Ukuran dan bentuk partikel
2. Luas permukaan
3. Kerapatan (density)

Terdapat dua metode untuk menentukan kerapatan granul dengan menggunakan piknometer. Pertama, memakai air raksa sebagai cairan pengisi sela. Kedua, memakai pelarut yang betekanan rendah (misalnya benzene) dan tidak melarutkan granulnya.

$$\text{Kerapatan } bulk = \frac{\text{massa partikel}}{\text{volume granul}}$$

$$\text{Persen kompresibilitas (C)} = \frac{\text{kecepatan bulk sebelum diketuk} - \text{kerapatan setelah diketuk}}{\text{kecepatan bulk sebelum diketuk}} \times 100\%$$

4. Sifat (waktu) alir
5. Sudut diam (baring)

Kontrol kualitas (2)

Pemeriksaan sebelum tableting

1. Kualitas formulasi bahan yang dipakai
2. Homogenitas campuran obat dengan bahan tambahan setelah proses pencampuran
3. Kualitas granul: fluiditas, moisture content (MC), distribusi ukuran partikel dan kompressibilitas

Kontrol kualitas (2)

Pemeriksaan selama dan setelah tableting

1. Penampilan umum
 - Sifat organoleptis (warna,bau,rasa)
2. Ukuran bentuk

Ketebalan luar tablet diukur dengan alat mikrometer atau jangka sorong. Ketebalan tablet harus kurang dari 5% dari nilai standar
3. Pengenalan tanda-tanda

Misal: inisial industri farmasi, inisial zat aktif yang terkandung ataupun kekuatan zat aktifnya. Penandaan ini seringkali menggunakan bentuk seperti tulisan timbul, ukiran maupun cetakan
4. Kekerasan dan kerenyahan (friability)

Alat pengukur kekuatan tablet: Monsanto, Strong-Cobb (SC), Pfizer, Erweka dan Schleuniger
Alat penguji kerenyahan (friabilitas): Roche friabilator

Kontrol kualitas (3)

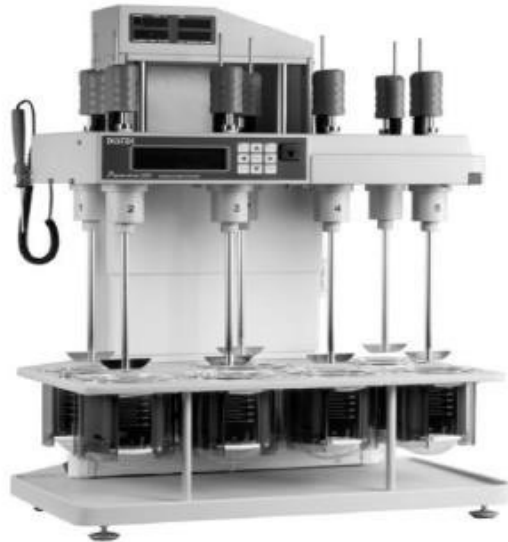
5. Waktu hancur (disintegration time)

Alat yang digunakan untuk pengujian waktu hancur disebut dengan disintegration tester

6. Kecepatan kelarutan (dissolution)

Uji dissolusi dilakukan dengan menggunakan alat uji yang disebut dengan dissolution tester.

Prinsip kerja alat ini adalah mengukur laju pelepasan obat pada media air atau media lain yang sesuai



Alat untuk mengukur kecepatan kelarutan (dissolution)

Kapsul

- Kapsul adalah sediaan bentuk padat dimana bahan obat dan bahan-bahan tambahan lainnya terbungkus cangkang kapsul, baik cangkang kapsul keras maupun lunak (gelatin)
- Keuntungan kapsul
 - Praktis
 - Identifikasi
 - Mudah digunakan
 - Fleksibilitas peresepan
 - Pembuatan produktif dan efisien
 - Relatif murah
 - Lebih stabil dibandingkan serbuk/emulsi tanpa kapsul

Tipe kapsul (1)

- **Hard gelatin capsules (keras)**
 - Paling banyak digunakan dalam terapi dan uji klinik
 - Banyak digunakan dalam peracikan obat
 - Komponen cangkang:
 - ❖ Gelatin
 - ❖ Gula
 - ❖ Air
 - ❖ Pewarna
 - ❖ Opaquants (titanium dioxide)

Tipe kapsul (2)

- **Soft gelatin capsules (lunak)**

- Terbuat dari gelatin, glycerin (sorbitol) dan air untuk men-seal secara rapat dan mengenkapsulasi cairan, suspense, pasta, serbuk, granul, pellet dan tablet
- Bentuk: oblong (lonjong), oval atau bulat
- Keuntungan
 - ❖ Secara farmasetis lebih elegan
 - ❖ Lebih mudah ditelan pasien

- Penyusun soft gelatin capsules:

- ❖ Gelatin
- ❖ Glycerine
- ❖ Air/moisture
- ❖ Preservative
- ❖ Colorant
- ❖ Markings (penanda)
- ❖ Opaquants (pengeruh)
- ❖ Flavors

Metode pembuatan kapsul

- Metode pembuatan cangkang kapsul, antara lain:
 1. Cangkang kapsul dibuat dengan mencelupkan “paku-paku” cetakan yang terbuat dari baja anti karat (stainless steel) ke dalam gelatin
 2. Pencetakan sentrifugal

Produksi kapsul (1)

- Produksi kapsul dilakukan dengan menggunakan mesin pengisi kapsul, dari yang semi otomatis hingga yang fully automatic. Namun demikian, prinsip kerja dan mekanismenya hampir sama



Mesin pengisi kapsul semi otomatis dan fully automatic

Produksi kapsul (2)

Mekanisme kerja mesin pengisi kapsul, antara lain:

1. Cangkang kapsul dimasukkan ke dalam hopper (penampung cangkang kapsul kosong).
 - Selanjutnya, cangkang kapsul masuk ke dalam jalur kapsul
2. Dengan menggunakan vacuum, kapsul dipisahkan antara cap dan body kapsul
3. Bagian body kapsul ditempatkan pada shaft, siap untuk diisi dengan granul, pellet atau tablet, atau bahkan untuk cairan
4. Dosing station untuk pellet, tablet atau tablet salut
5. Dosing station untuk serbuk atau cairan
6. Dosing station untuk pellet
7. Kapsul yang rusak di-reject secara otomatis
8. Cap dan body yang sudah terisi ditempatkan pada shaft
9. Cap dan body siap untuk ditutup
10. Penutupan dan penguncian cap dan body kapsul
11. Pengeluaran kapsul yang sudah terkunci dari mesin

Kontrol kualitas kapsul (1)

1. Uji permeabilitas dan penyegelan

- Kapsul gelatin lunak diuji integritas fisiknya (tidak adanya kebocoran) dengan inspeksi visual
- Kapsul keras gelatin diuji untuk setiap pelanggaran integritas fisik (kerusakan atau tutup dan bodi terbuka)

2. Uji potensi dan konten pengotor

- Semua kapsul diuji kandungan obatnya (potensi, sesuai persen dari klaim label). Selain itu, sebagian besar produk obat diuji untuk zat terkait atau kotoran. Obat harus memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan untuk tiap batch

3. Uji keseragaman bobot dan isi

- Uji keseragaman dapat ditunjukkan dengan: menentukan variasi bobot atau keseragaman isi. Uji keseragaman ini terdiri atas:
 - Uji keseragaman bobot dan isi untuk kapsul keras
 - Uji keseragaman bobot dan isi untuk kapsul lunak

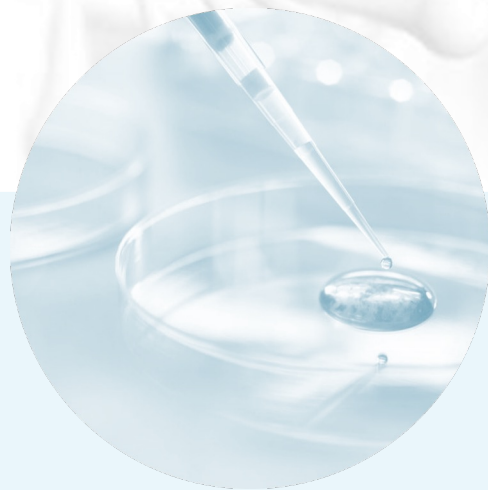
Kontrol kualitas kapsul (2)

4. Uji disintegrasi kapsul

- Uji waktu hancur kapsul gelatin keras dan lunak adalah uji yang dilakukan untuk memastikan bahwa zat obat sepenuhnya terserap di saluran pencernaan
- Kapsul ditempatkan di rak keranjang yang berisi rendaman fluida, yang berulang kali diturunkan 30 kali per menit dan dikontrol secara termostatik pada 37 ± 2 C yang kemudian diamati sesuai dengan waktu yang telah ditentukan

5. Uji disolusi kapsul

- Tingkat penyerapan obat dari bentuk sediaan kapsul diuji dengan uji disolusi. Tes ini memastikan bahwa kualitas dari batch obat yang berbeda memiliki karakteristik pelepasan obat yang serupa dan memiliki waktu penyerapan yang sama dengan batch kapsul yang sudah terbukti secara klinis efektif.



THANK YOU



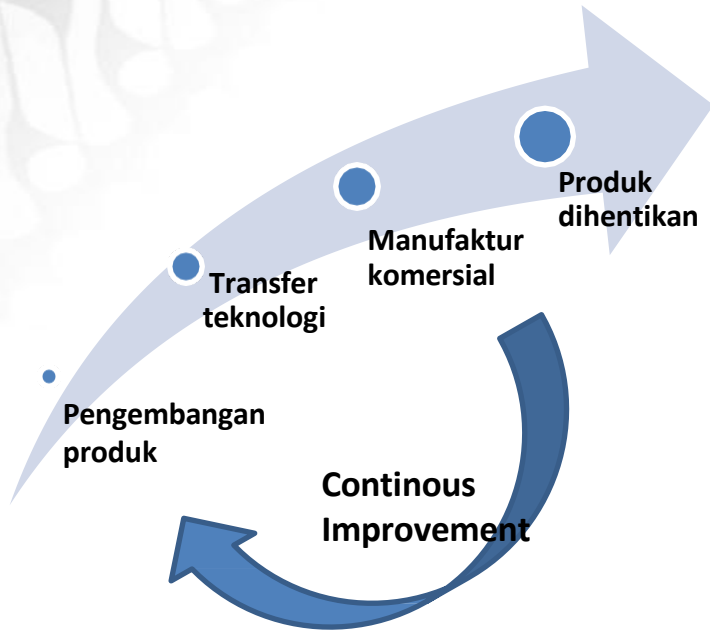
CPOB : 2018

Bab 12

**KUALIFIKASI &
VALIDASI**

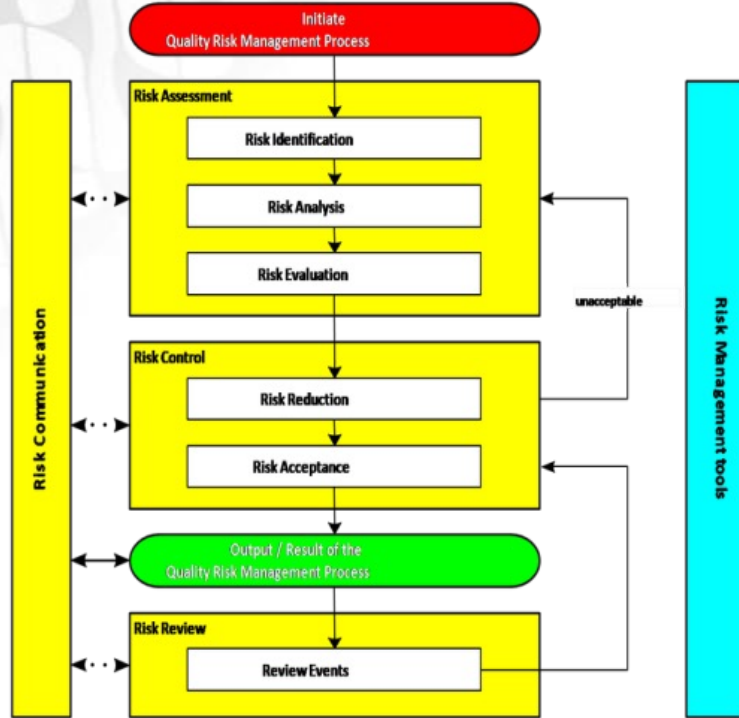
PENDAHULUAN

Siklus hidup produk



- Bab ini merupakan salah satu Bab yang banyak mengalami revisi dibanding dengan CPOB: 2012, terutama pada bagian “**Validasi Proses**”.
- Revisi tersebut seiring dengan perubahan “*paradigma*” dalam Sistem Mutu Industri Farmasi (SMIF) yang digunakan dalam CPOB: 2018
- **Ruang lingkup** Kualifikasi dan Validasi, tidak saja hanya di Produksi dan Pengawasan Mutu, melainkan “**Sepanjang Siklus Hidup**” produk atau proses.

PENDAHULUAN



Manajemen Risiko Mutu (MRM)

- CPOB: 2018 menggunakan pendekatan “*Manajemen Risiko Mutu*” - termasuk kajian cakupan dan luas - dalam SETIAP pelaksanaan kegiatan Kualifikasi dan Validasi.
- **Validasi “Retrospektif”**
TIDAK LAGI DIANGGAP sebagai pendekatan yang dapat diterima.

Arti & Definisi

Definisi :

CPOB : 2012

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai bahwa tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam **produksi dan pengawasan mutu** akan **senantiasa** mencapai hasil yang diinginkan secara konsisten (terus-menerus)

CPOB : 2018

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip CPOB bahwa prosedur, proses, material, kegiatan, atau sistem, dan pengawasan akan **senantiasa** mencapai hasil yang diharapkan.

Apa Artinya ?

VALIDASI adalah :

- Tindakan Pembuktian
- Dengan cara yg sesuai
- Prosedur, proses, material, kegiatan, atau sistem, dan pengawasan
- Senantiasa mencapai hasil yg diinginkan secara terus menerus

→ **Dokumentasi**

→ **Metode**

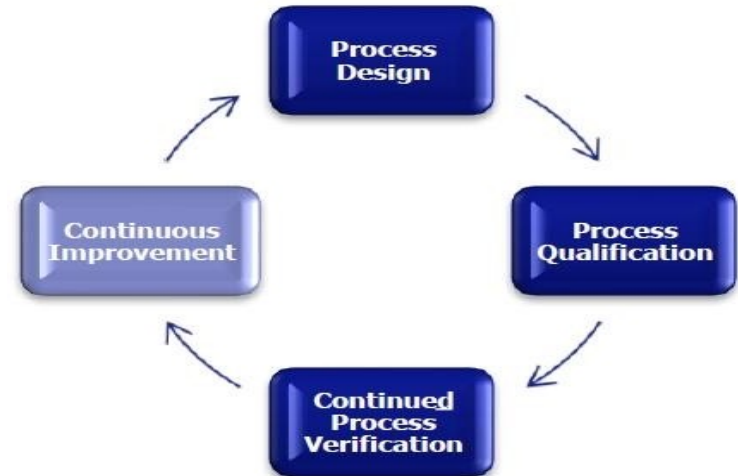
→ **Obyek**

→ **Sasaran/target**

Tujuan

Tujuan Kualifikasi dan Validasi :

1. Bukti PENGENDALIAN terhadap ASPEK KRITIS dari kegiatan yang dilakukan **sepanjang siklus hidup produk** dan **proses**
2. Mendokumentasikan **tiap perubahan** yang direncanakan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang dapat **mempengaruhi mutu produk**



CPOB 2012 vs CPOB 2018

CPOB: 2012

KLAUSUL

- Perencanaan Validasi
- Dokumentasi
- KUALIFIKASI
 - Kualifikasi Desain (KD)
 - Kualifikasi Instalasi (KI)
 - Kualifikasi Operasional (KO)
 - Kualifikasi Kinerja (KK)
- Kualifikasi Fasilitas, Peralatan dan Sistem Terpasang yang Telah Operasional

CPOB: 2018

KLAUSUL

- Pengorganisasian dan Perencanaan Kualifikasi dan Validasi
- Dokumentasi, Termasuk RIV
- Tahap Kualifikasi Peralatan, Fasilitas, Sarana Penunjang dan Sistem
 - Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)
 - Kualifikasi Design (KD)
 - **Factory Acceptance Testing (FAT)/ Site Acceptance Testing (SAT)**
 - Kualifikasi Instalasi (KI)
 - Kualifikasi Operasional (KO)
 - Kualifikasi Kinerja (KK)
- Kualifikasi Ulang

CPOB: 2012

KLAUSUL (Cont...)

- **VALIDASI**
 - Validasi Prospektif
 - Validasi Konkuren
 - Validasi Prospektif
- **VALIDASI PEMBERSIHAN**
- **Pengendalian Perubahan**
- **Validasi Ulang**
- **Validasi Metode Analisis**

CPOB: 2018

KLAUSUL (Cont..)

- **VALIDASI PROSES**
 - **Validasi Konkuren**
 - **Validasi Proses Tradisional**
 - **Verifikasi Proses Kontinu**
 - **Pendekatan Hibrida**
 - **Verifikasi Proses *On-going* selama siklus Hidup Produk**
- **Verifikasi Transportasi***
- **Validasi Pengemasan***
- **Kualifikasi Sarana Penunjang***
- **Validasi Metode Analisis**
- **Validasi Pembersihan**
- **Pengendalian Perubahan**

*Klausul baru

Macam-macam Validasi

1. Validasi (Kualifikasi) Mesin, Peralatan Produksi dan Sarana Penunjang
2. Validasi Metode Analisa & **Transfer Metode Analisa**
- 3. Validasi Proses Produksi**
4. Validasi Proses Pengemasan
5. Validasi Pembersihan (*Cleaning Validation*)
6. Validasi Sistem Komputerisasi
- 7. Verifikasi Transportasi**
8. Validasi Lain (Misal : Media Fill Validation)

*Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi
& Sarana Penunjang*

Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi & Sarana Penunjang

KETENTUAN UMUM :

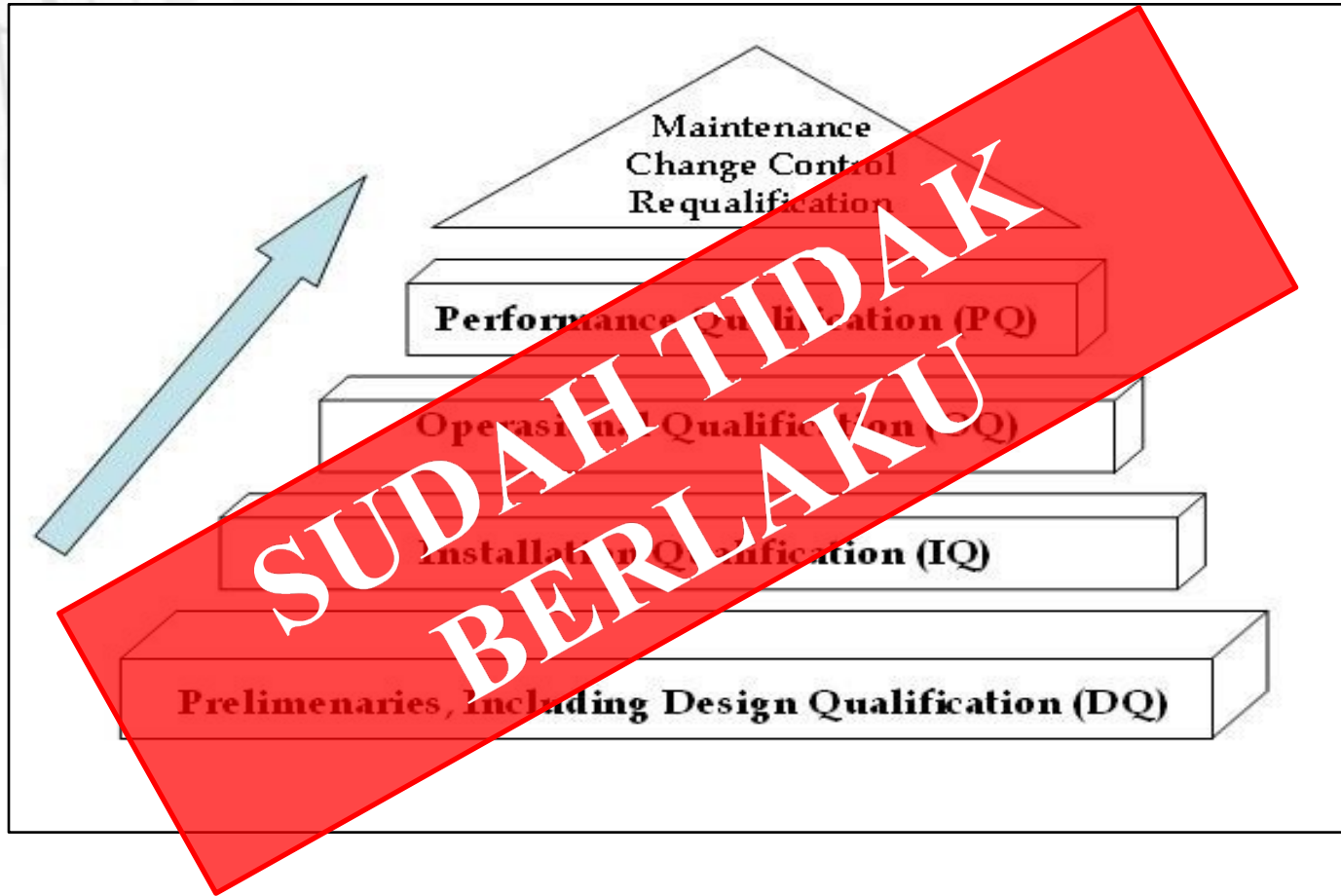
- Validasi pada Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang disebut dengan **Kualifikasi**
- Kualifikasi adalah **kegiatan pembuktian** (dokumentasi) bahwa perlengkapan, fasilitas atau sistem yang digunakan dalam proses/sistem akan bekerja dengan kriteria yang diinginkan secara konsisten
- Kualifikasi merupakan **first step** (langkah awal) dari keseluruhan pelaksanaan validasi



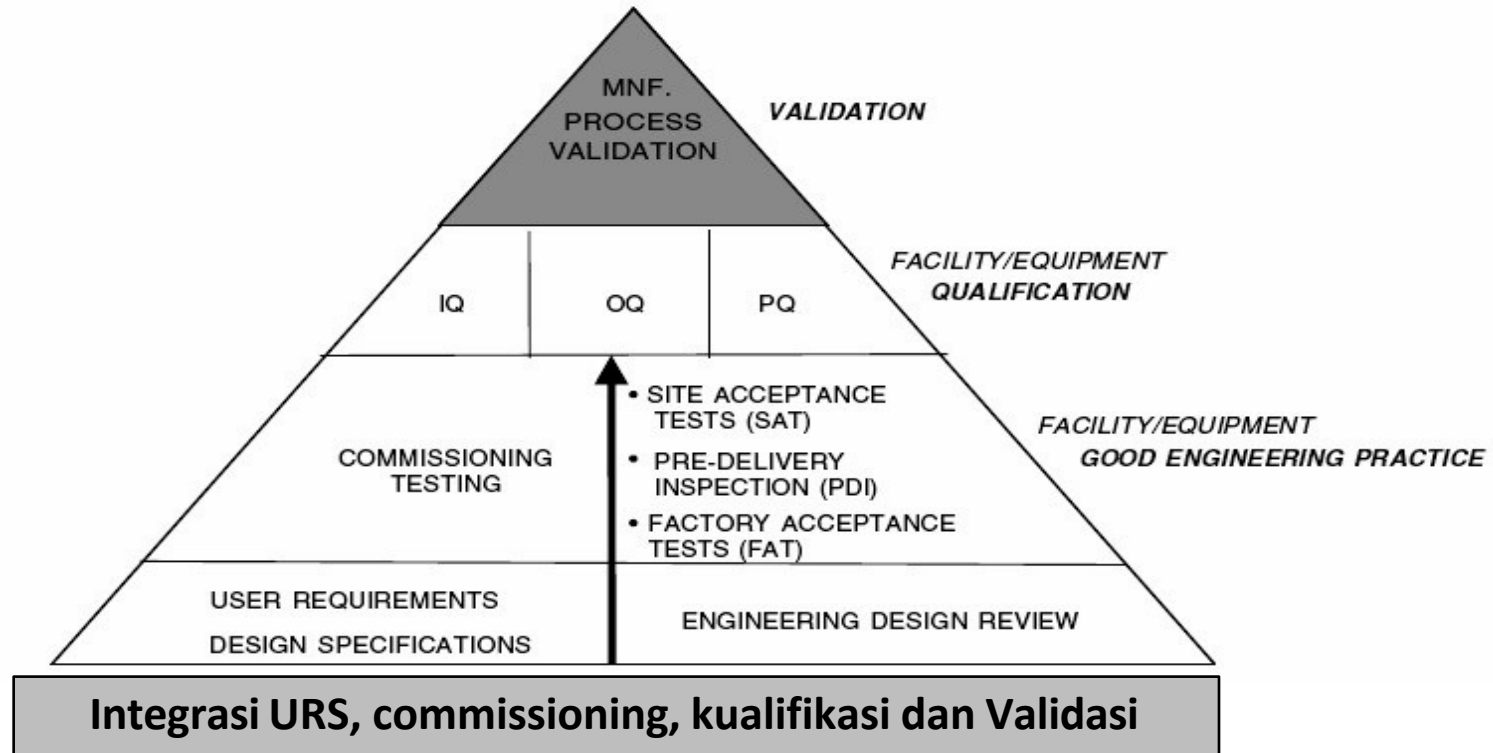
Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi & Sarana Penunjang

- **Terdiri dari 4 tingkatan :**
 - Design Qualification (DQ)
 - Installation Qualification (IQ)
 - Operational Qualification (OQ)
 - Performance Qualification (PQ)
- Kegiatan kualifikasi hendaklah mempertimbangkan semua tahap mulai dari pengembangan awal sesuai spesifikasi kebutuhan pengguna sampai pada akhir penggunaan peralatan, fasilitas, sarana penunjang, atau sistem.





Qualification Lifecycle



Tahap Kualifikasi Peralatan, Fasilitas, Sarana Penunjang dan Sistem*

- **Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)**
- Kualifikasi Design (KD)
- ***Factory Acceptance Testing (FAT)/Site Acceptance Testing (SAT)***
- Kualifikasi Instalasi (KI)
- Kualifikasi Operasional (KO)
- Kualifikasi Kinerja (KK)
- Kualifikasi Ulang

*Pedoman CPOB : 2018

Tahap Kualifikasi CPOB 2018



Kualifikasi

Keterangan beberapa “istilah baru” :

- **Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)** adalah suatu dokumen yang menguraikan SEMUA kebutuhan fungsional dari suatu peralatan, fasilitas, sarana penunjang atau sistem yang akan diadakan.
(Biasanya dinyatakan dalam skala prioritas misalnya “harus ada”, “sebaiknya ada” dan “baik bila ada”)
- **Factory Acceptance Test (FAT)** adalah Inspeksi dan pengujian sistem statis dan/atau dinamis atau komponen sistem utama untuk mendukung kualifikasi sistem peralatan yang dilakukan dan didokumentasikan di lokasi pemasok.
- **Site Acceptance Test (SAT)** adalah Inspeksi dan/atau pengujian dinamis dari sistem atau komponen sistem utama untuk mendukung kualifikasi sistem peralatan yang dilakukan dan didokumentasikan di lokasi pabrik.

User Requirement Specification (URS) HVAC System

No.	Spesifikasi	Requirement						Keterangan
		Class A	Class B	Class C	Class D	Class E	Class E (khusus)	
1	Suhu	15 - 25 °C	15 - 25 °C	15 - 25 °C	15 - 25 °C	15 - 25 °C	15 - 25 °C	
2	Kelembaban Udara	45 - 55 %	45 - 55 %	45 - 55 %	45 - 55 %	45 - 55 %	< 25 %	
3	Differential pressure	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	
4	Efisiensi saringan udara akhir	H14 (99,995%)	H14 (99,995%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	w/ certificate
5	Pertukaran udara per jam	Laminar	40 - 60 AC/h	20-40 AC/h	min. 20 AC/h	min. 20 AC/h	min. 20 AC/h	
6	Pola Aliran udara	Laminar	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	smoke test
7	Kecepatan aliran udara (at working area)	0,36 - 0,54 m/det	0,127 - 0,203 m/det	0,051 - 0,076 m/det	0,005 - 0,041 m/det	0,005 - 0,041 m/det	0,005 - 0,041 m/det	ISO 14644-1
8	Jumlah Partikel per m³							
	At Rest :							
	> 0,5 µm	maks. 3.250	maks. 3.250	maks. 352.000	maks. 352.000	maks. 3.250.000	maks. 3.250.000	
	> 5 µm	maks. 20	maks. 29	maks. 29.000	maks. 29.000	maks. 29.000	maks. 29.000	
	In Operation :							
	> 0,5 µm	maks. 3.250	maks. 352.000	maks. 352.000	TD	TD	TD	
	> 5 µm	maks. 20	900	maks. 29.000	TD	TD	TD	
9	Batas Cemaran mikroba							
	- Sampel Udara (CFU/m³)	10	10	100	200	N/A	N/A	
	- Settle Plates (dia. 90 cm) CFU/4 hour	1	1	50	100	N/A	N/A	
	- Contact Plates (dia. 65 cm) CFU/plate	1	1	25	50	N/A	N/A	
	- Glove print 5 fingers (CFU/finger)	1	1	-	-	N/A	N/A	
10	Udara Balik (return duct)	No	Low return duct	Low return duct	Low return duct	Low return duct	Low return duct	
11	AHU Type	DX System						
12	Dehumidifiers	Munters or Above (Carrier/York)						
13	Filter (brand)	Camfil Farr or equal						
14	Diff. Press. Gauge	Dwyer or equal						
15	Ducting materials	BjLS 1,2 mm with Armaflex insulated or PU						
16	Diffuser	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 304	Swirl type, SS 304	Swirl type, SS 304	
17	Outlet duct (grill)	Perforated SS 316	Perforated SS 316	Perforated SS 316	Perforated SS 304	Perforated SS 304	Perforated SS 304	
18	Documentation	IQ/OQ, manual book						
19	Guarantee	Min. 1 year						

Looping System

Requirements Specification

No	Parameter	Requirements			
		Elbow	T-valve	Ferrule	Support pipe
1	Material	316			304 SS
2	Type	sanitary clamped	sanitary diaphragm		-
3	Inner surface	Electro-polish 2A ± 0.4 µm			-
4	Weld	Orbital with argon, borroscope 20%			-
5	Documentation	IQ, OQ, supporting documents			

Remarks :

Supporting documents :

Certificate of material

Certificate of orbital welding machine, certificate of operator for orbital welding

Sample coupon and print out of orbital welding

Borroscope report, pressure test report, sloping check report, passivation report

Drawing

Design Qualification (DQ)

Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau mesin/ peralatan atau bangunan yang **AKAN** diinstalasi atau dibangun (rancang bangun) sesuai dengan ketentuan atau spesifikasi yang diatur dalam ketentuan CPOB yang berlaku.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **sesuai dengan persyaratan CPOB yang berlaku (*GMP compliance*)**
- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **memperhatikan aspek-aspek keamanan dan kemudahan operasional (*HAZOPs – Hazard and Operation Studies*)**
- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **telah dilengkapi dengan modul desain, gambar teknis, dan spesifikasi produk secara lengkap**
- Khusus untuk bangunan industri farmasi, rancang bangun/Rencana Induk Pembangunan/Perbaikan (R.I.P.) telah mendapat persetujuan dari Badan POM

Design Qualification (DQ)

- ✓ Spesifikasi Kebutuhan Pemakai (SKP)/
User Requirement Specification (URS)



- ✓ Persyaratan CPOB
- ✓ HAZOPs



- ✓ Kebutuhan Operasional
- ✓ Pemahaman Pelaksana



- ✓ R.I.P.
- ✓ Gambar Teknis, Rencana Desain
- ✓ Spesifikasi Produk, Studi Klasifikasi Area

Installation Qualification (IQ)

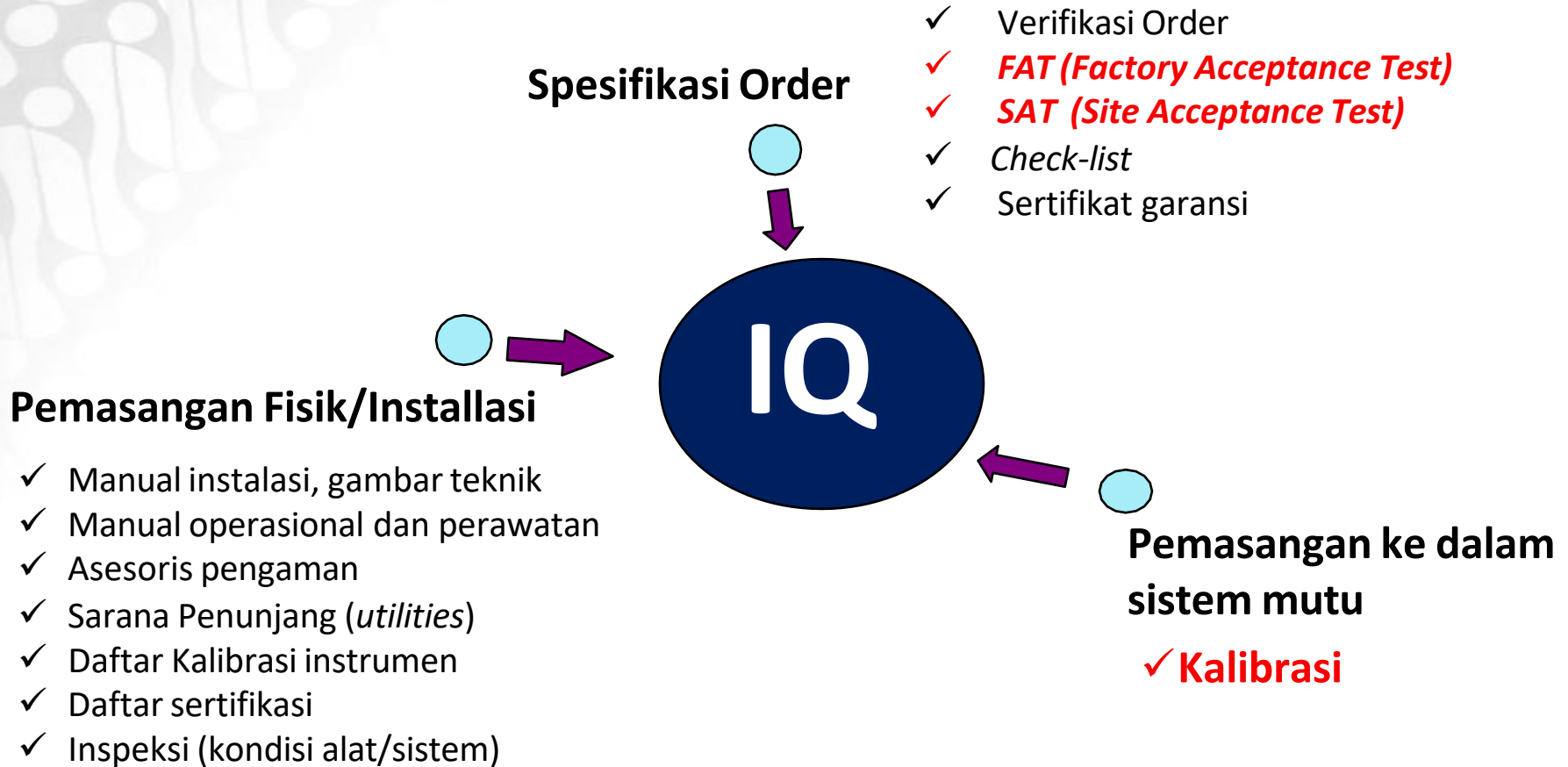
Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa **sistem atau peralatan yang diinstalasi sesuai dengan spesifikasi** yang tertera pada dokumen pembelian, manual alat ybs dan pemasangannya dilakukan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan **telah dipasang sesuai rencana desain** yang telah ditentukan (*GMP compliance*)
- Memastikan bahwa **bahan dan konstruksi peralatan telah sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan** (jenis baja anti karat, kemudahan pembersihan, dll)
- Memastikan **ketersediaan perlengkapan pengawasan** (alat kontrol) dan **pemantauan** (monitor) sesuai dengan penggunaannya.
- Memastikan sistem atau peralatan **aman dioperasikan** serta **tersedia sistem atau peralatan pengaman** yang sesuai
- Memastikan bahwa **sistem penunjang**, misalnya listrik, air, udara, dll telah **tersedia dalam kualitas dan kuantitas yang memadai** sesuai dengan penggunaannya
- Memastikan bahwa **kondisi instalasi dan sistem penunjang** telah **tersedia dan terpasang dengan benar**

Installation Qualification (IQ)



Kalibrasi



Kalibrasi

Kalibrasi merupakan serangkaian kegiatan dalam kondisi yang telah ditentukan, yang menetapkan hubungan antara lain yang ditunjuk oleh alat ukur atau sistem pengukur, atau nilai yang ditampilkan oleh suatu ukuran bahan dengan nilai suatu rujukan standar. Batasan hasil harus telah ditetapkan sebelumnya.

Beda Kalibrasi vs Kualifikasi

**KALIBRASI = MEMBANDINGKAN,
KUALIFIKASI = MEMBUKTIKAN**

Kalibrasi merupakan BAGIAN dari Kualifikasi

Operational Qualification (OQ)

Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang telah diinstalasi **bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang** diinginkan.

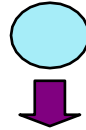
Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan bekerja sesuai rencana desain dan spesifikasi
- Memastikan bahwa kapasitas mesin atau peralatan secara actual dan operasional telah sesuai dengan rencana design yang telah ditentukan
- Memastikan bahwa parameter operasi yang berdampak terhadap kualitas produk akhir telah bekerja sesuai dengan rancangan design yang telah ditentukan
- Memastikan bahwa langkah operasi (urutan tata cara kerja) berdasarkan petunjuk operasional, telah sesuai dengan waktu dan peristiwa dalam operasi secara berurutan
- Pada umumnya pelaksanaan dilakukan dengan Placebo



Operational Qualification (OQ)

✓ Kesesuaian Spesifikasi



✓ Kebutuhan Operasional

✓ Limitasi Operasional



✓ Kalibrasi

✓ Pembersihan/ Perawatan



✓ Protap Operasional

✓ Pelatihan Operator



Performance Qualification (PQ)

Tujuan :

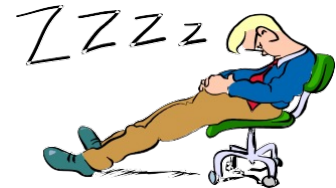
- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa **sistem atau peralatan** yang telah diinstalasi **bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan** dengan cara menjalankan sistem sesuai dengan tujuan penggunaan.

Sasaran/Target :

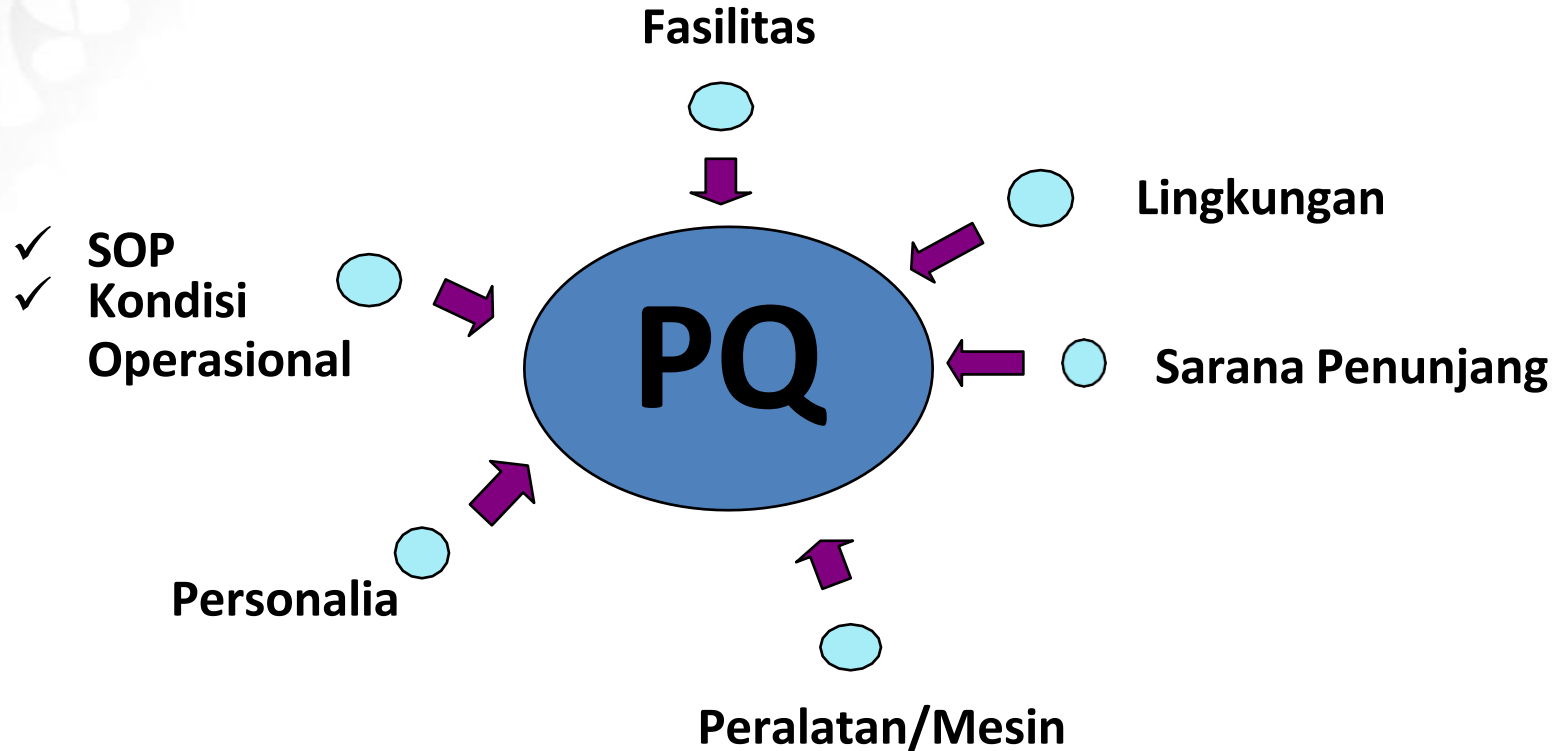
- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang digunakan bekerja sesuai dengan yang diharapkan dan spesifikasi yang telah ditetapkan
- Pelaksanaan dilakukan dengan menggunakan produk (obat) dan pada kondisi produksi normal
- Dilakukan 3 kali secara berurutan

PQ Checks :

- Kesiambungan operasi dan fungsinya
- Dapat diulang kembali (*repeatability*)
- Memastikan dalam **kondisi yang sama**, mutu produk dan spesifikasi obat jadi terwujud (PQ = Validasi Proses Produksi → Perubahan alat baru)



Performance Qualification (PQ)



Validasi Metode Analisa

Validasi Metode Analisa

Tujuan:

- Untuk **membuktikan** bahwa semua Metoda Analisa yang digunakan dalam **pengujian** maupun **pengawasan mutu**, senantiasa mencapai hasil yang diinginkan secara konsisten (terus-menerus)

Cakupan (Ruang Lingkup) :

- Dilakukan untuk semua Metoda Analisa yang digunakan untuk pengawasan kegiatan produksi
- Dilakukan dengan semua peralatan yang telah dikalibrasi dan di-Uji Kesesuaian Sistemnya (Alat & Sistem sudah dikualifikasi)
- Menggunakan bahan Baku Pembanding yang sudah dibakukan dan disimpan ditempat yang sesuai

Validasi Metode Analisa

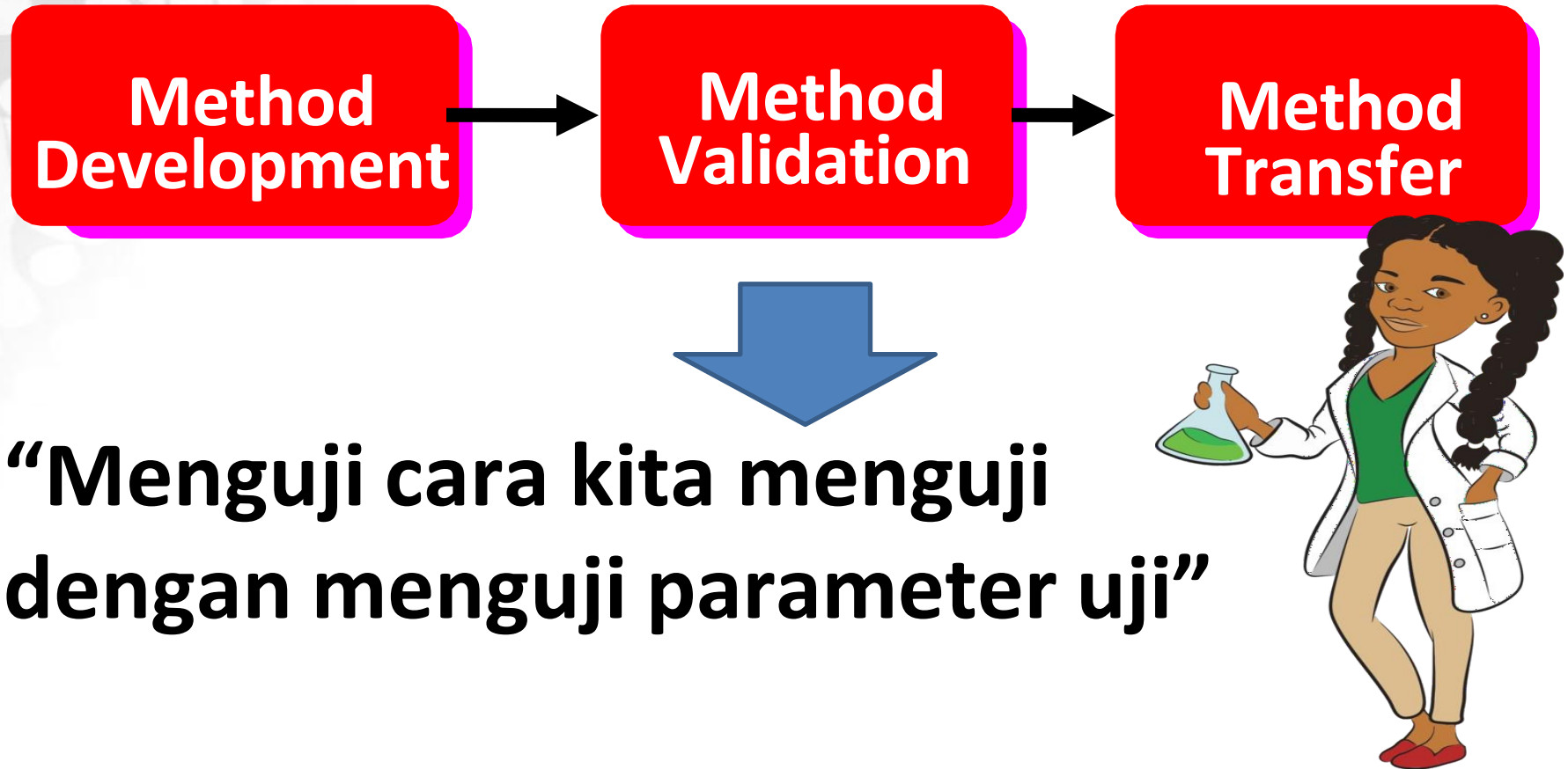
Jenis Metode Analisis yang harus divalidasi

Validasi metode analisis umumnya dilakukan terhadap 4 jenis :

1. uji identifikasi;
2. uji kuantitatif kandungan impuritas (*impurity*);
3. uji batas impuritas; dan
4. uji kuantitatif zat aktif dalam sampel bahan aktif obat atau obat atau komponen tertentu dalam obat.

Metode analisis lain, seperti **uji disolusi untuk obat** atau **penentuan ukuran partikel untuk bahan aktif obat**, hendaklah juga divalidasi.

Validasi Metode Analisa



Verifikasi dan Validasi Metode Analisa

- Untuk Metode Analisa Adopsi (prosedur sudah ada dari dokumen resmi, misalnya FI, USP, BP, NF, dll), parameter yang diuji hanya **Akurasi & Presisi** → **VERIFIKASI**
- Untuk Metode Analisa Modifikasi atau eksplorasi (Prosedur belum ada), semua parameter harus diuji (validasi), yaitu : **Spesifitas/Selektifitas, Linearitas, Akurasi, Presisi, Limit of Detection, Limit of Quantitation, dan Robustness**
→ **VALIDASI**

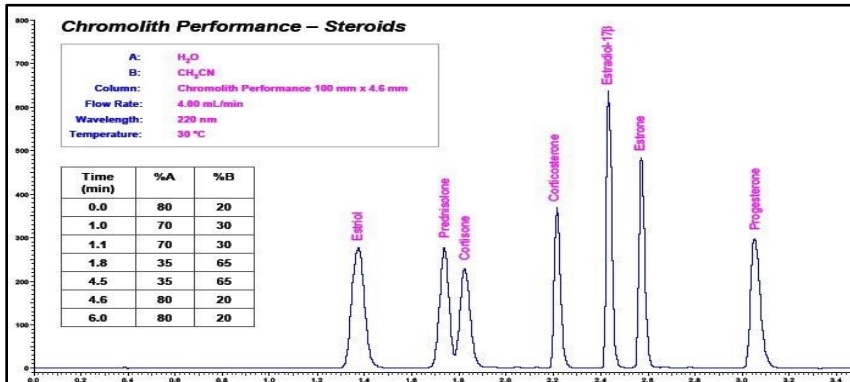
Parameter Validasi Metode Analisa

Parameter Validasi	Identifikasi	Pengujian Impuritas		Penetapan kadar
		Kuantifikasi	Batas	
Akurasi	-	+	-	+
Presisi				
- Reapitibility	-	+	-	+
- Intermediate Prec.	-	+	-	+
Spesifitas	+	+	+	+
Limit Deteksi	-	-	+	-
Limit Kuantifikasi	-	+	-	-
Linearitas	-	+	-	+
Rentang	-	+	-	+

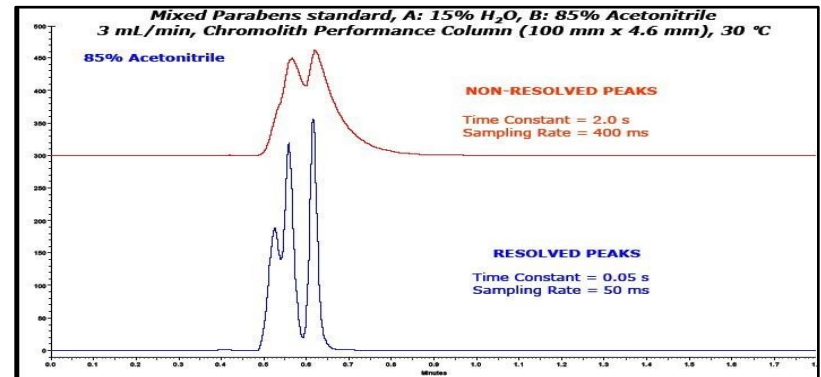
Parameter Validasi Metode Analisa

1. Spesifitas/Selektifitas

- Kemampuan suatu metode analisa untuk membedakan senyawa yang diuji dengan derivat/metabolitnya
- Digunakan placebo dan zat yang memiliki struktur yang mirip (related substance)
- Misal HPLC → peak harus terpisah sempurna (R_s 1,2 – 1,5)
- Untuk Spektrofotometer → jarak antar 2 puncak, min. 10 nm



Metode Analisa yg SELEKTIF

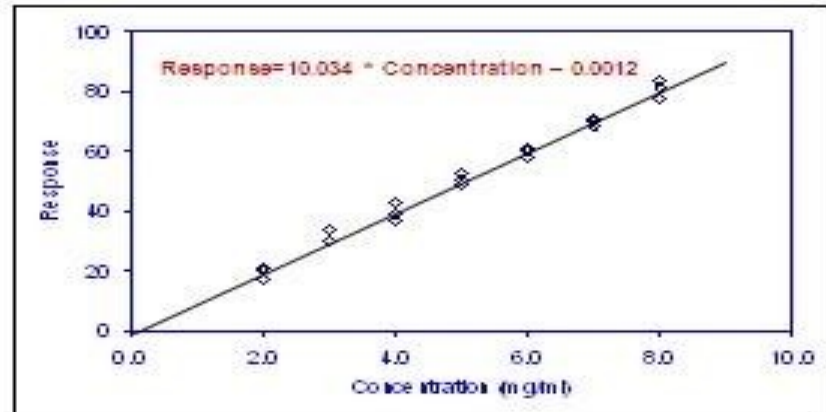
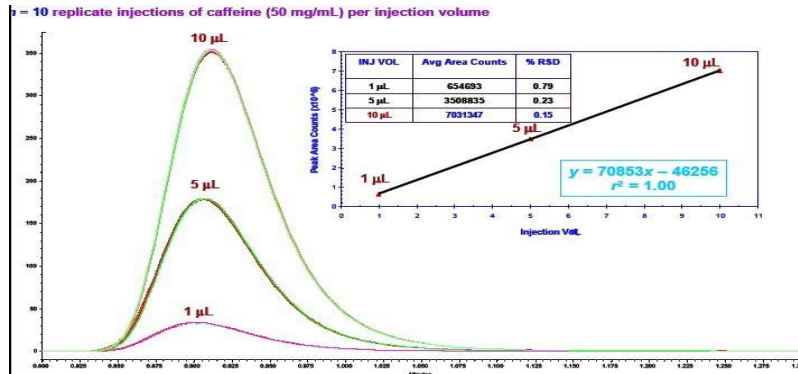


Metode Analisa yg TIDAK SELEKTIF

Parameter Validasi Metode Analisa

2. Linearitas (linearity) dan Rentang (Range)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk menunjukkan hubungan secara langsung atau proporsional antara respons detektor dengan perubahan konsentrasi analit
- Diuji melalui Statistik : *Linear Regression* ($y = mx + b$) & *Koefisien korelasi* ($r^2 \geq 0,98$)
- Biasanya digunakan minimum 5 sample



Parameter Validasi Metode Analisa

3. Akurasi (Accuracy)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk memperoleh nilai yang sebenarnya (ketepatan pengukuran)
- Akurasi dinyatakan sebagai prosentase (%) perolehan kembali (*recovery*).
- Pengujian :
 - Menggunakan Placebo
 - Metode Spike (addisi)
 - Membandingkan Metode Analisa dengan metode yg sudah tervalidasi (diakui validitasnya)
- $\text{Recovery} = \text{kadar terukur} / \text{kadar sebenarnya} \times 100 \%$
- Syarat Recovery = 98 – 102%

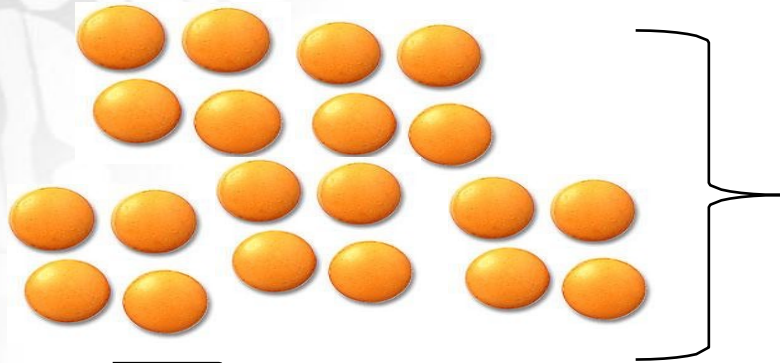
Parameter Validasi Metode Analisa

Menggunakan Metode Placebo

Bahan	Per batch		untuk setiap 100 gram placebo	Jumlah yang ditimbang
	kg	%		
Lactosa 200 mesh	79	49,298	49,298	131,67
Com starch	67,1	41,872	41,872	111,83
Mucilago amyli				
Com starch	4,02	2,509	2,509	6,70
Nipagin	0,16	0,100	0,100	0,27
Nipasol	0,012	0,007	0,007	0,02
Sodium benzoat	0,264	0,165	0,165	0,44
Eurc. Sunset Yellow Cl. 15985	0,264	0,165	0,165	0,44
Microcel PH 101	4,58	2,858	2,858	7,63
Talkum	2,93	1,828	1,828	4,88
Magnesium stearat	1,47	0,917	0,917	2,45
Total	160,25	100,000	100	267,08

Parameter Validasi Metode Analisa

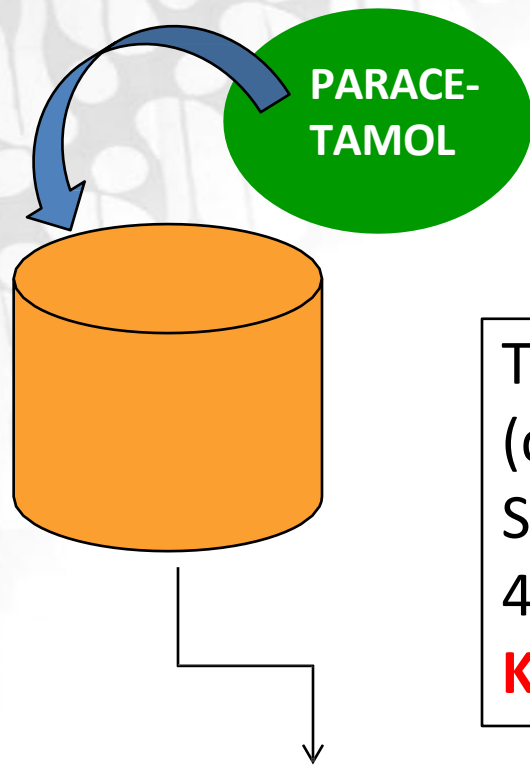
Menggunakan Metode Spike (misal : Tablet PCT 500 mg)



- Timbang 20 Sampel, Hitung rata-rata dan RSD
Mis. : $650 \text{ mg} \pm 0,5\%$
- Gerus dan campur rata

- Uji dengan metode yg di-validasi, min. 6x
Hitung kadar rata-rata dan RSD* Mis. $98 \pm 0,6\%$
Jadi, dalam 650 mg sampel terdapat :
 $98/100 \times 500 \text{ mg} = 490 \text{ mg PCT}$

*Syarat RSD max 2%



Timbang saksama ± 650 mg sampel (setara dengan bobot 1 tablet)

Tambahkan ('*spike*') sejumlah PCT, misal 50,5 mg (ditimbang)

Sehingga sekarang terdapat :

$490 + 50,5 = 540,5$ mg PCT atau 108,1 % $\rightarrow$

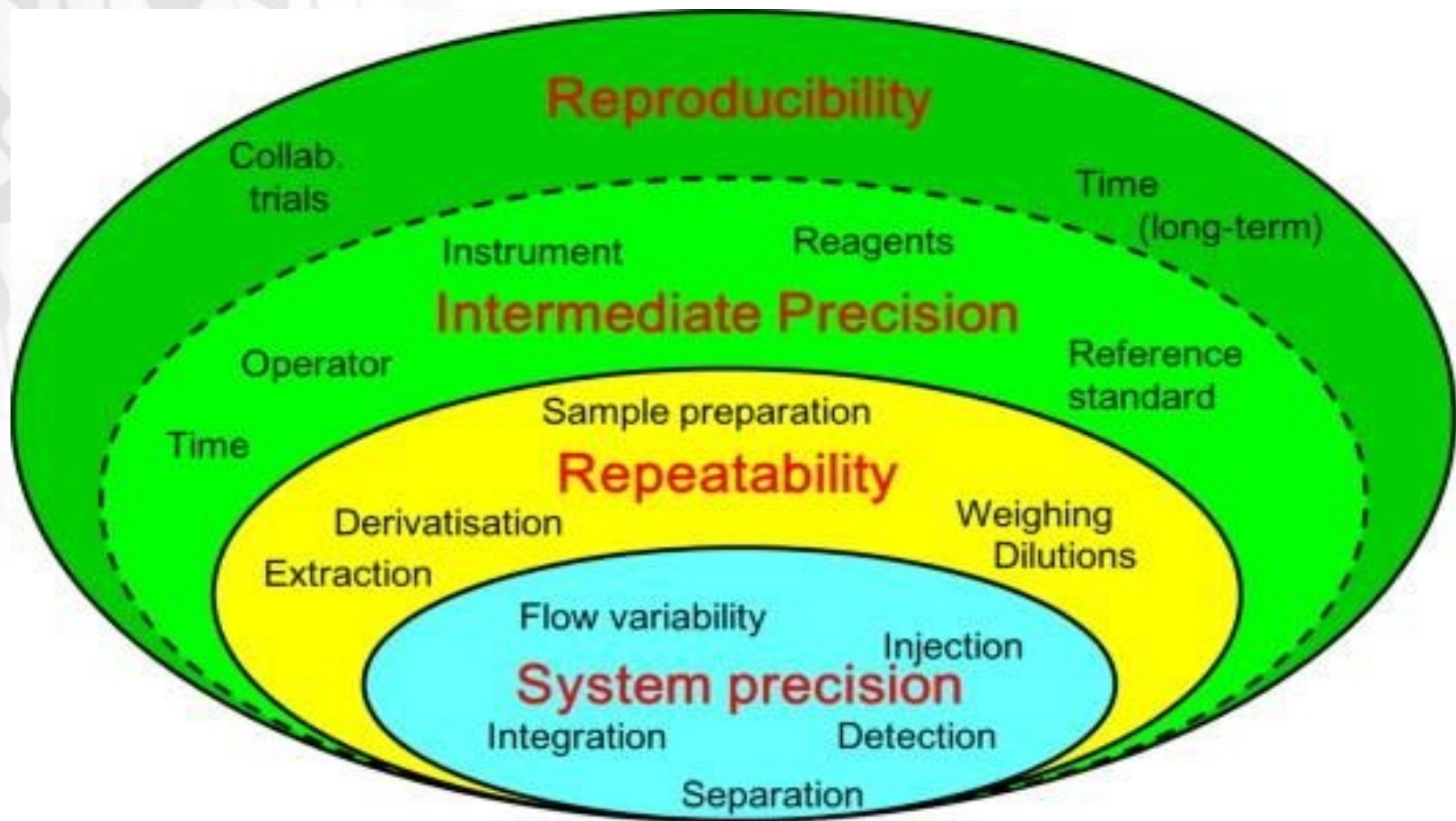
KADAR SEBENARNYA

Uji dengan Metode Analisa yg diuji $\rightarrow$ **KADAR TERUKUR**

Parameter Validasi Metode Analisa

4. Presisi/ketelitian (Precision)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk menunjukkan Kedekatan dari suatu seri pengukuran yang diperoleh dari sampel yang homogen
- Pengujian :
 - *Repeatibility* (Keberulangan)
 - *Inter-Precision* (Presisi Antara)
 - *Reproducibility* (Reprodusibilitas)
- Presisi dinyatakan dengan % RSD, uji t (student test) atau Anava
- Syarat : $RSD \leq 2,0 \%$, atau $t_{hitung} < t_{tabel}$, atau $F_{hitung} < F_{tabel}$



Parameter Validasi Metode Analisa

5. Limit of Detection (LOD)

- Lowest amount of analyte in a sample that can be detected but not necessarily quantitated

$$DL = \frac{3.3 SD}{S}$$

DL = Batas Deteksi

SD = simpangan baku respon

S = Kemiringan (slope) kurva kalibrasi

6. Limit of Quantitation (LOQ)

- Lowest amount of analyte in a sample that can be quantitated with suitable accuracy and precision

$$LOQ = \frac{10 SD}{S}$$

LOQ = Batas Deteksi

SD = simpangan baku respon

S = Kemiringan (slope) kurva kalibrasi

- ✓ Lakukan pengukuran blank sampel 10 kali dan tetapkan standard deviasi.



0.042119

0.094799

0.060727

0.03914

0.040518

0.167555

0.195755

0.149793

0.160526

0.169883



$SD = 0.0567$

S = Kemiringan (slope)
kurva kalibrasi

Parameter Validasi Metode Analisa

7. Robustness (ketegaran)

- Merupakan kapasitas suatu metode analisa untuk tidak terpengaruh oleh variasi kecil dalam parameter metode (*Capacity to remain unaffected by small variations in method parameters*)

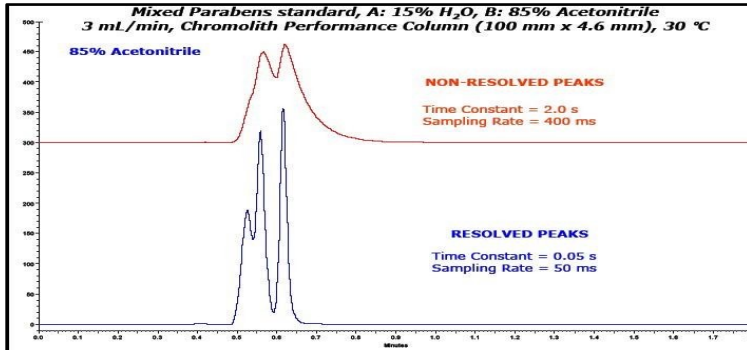
Contoh Robustness HPLC :

pH fase gerak, jumlah pelarut organik yg dimodifikasi, konsentrasi buffer (garam), konsentrasi additive, flow rate, suhu kolom, dll



Pembuatan Cuplikan Baku

- Dibuat oleh 2 (dua) orang Analis yang cakap, pada hari yang berbeda sebanyak 6 sampel terdiri dari 3 dosis, sebagai berikut :
 - Dosis 1 : 100 % - $\{(1,5 \text{ s/d } 3) \times (100\% - \text{syarat minimum monografi})\}$, dibuat 2 sampel
 - Dosis 2 : 100 % klaim label, dibuat 2 sampel
 - Dosis 3 : 100 % + $\{(1,5 \text{ s/d } 3) \times (\text{syarat maximum monografi} - 100\%)\}$, dibuat 2 sampel
- Tiap sampel diuji triplo (3 replikasi), dihitung rata-rata dan RSD.
- Hasil yang diperoleh, kemudian ditabulasikan



Intepretasi Hasil Analisa

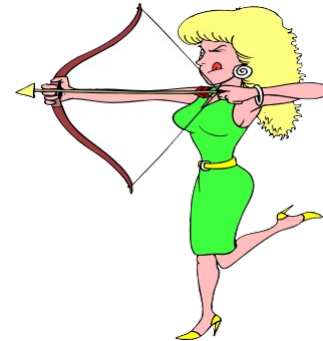
- Hitung Rata-rata % hasil uji (*Mean, x*)
- Hitung Simpangan Baku Relatif (*Relatif Standard Deviation/SD*)
- Analisa hasil dengan **uji ANAVA (t- test)** → Dibandingkan antar dosis maupun antar analis



Kriteria Keberterimaan

Metode Analisa dinyatakan memenuhi syarat (valid), jika :

- Seluruh parameter uji (Spesifitas/selektifitas, Linearitas, Akurasi, Presisi, LOD, LOQ dan Robustness) memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.
- Tidak ada perbedaan bermakna antar analis atau antar dosis yang diuji atau antar analisis ($t_{uji} < t_{tabel}$).



Terima kasih



Validasi Proses Produksi

Validasi Proses Produksi

KETENTUAN UMUM :

- Validasi Proses Produksi adalah **BUKAN** merupakan bagian dari *Research & Development* (R&D), namun merupakan **PROSES PEMBUKTIAN** prosedur produksi yang telah disusun oleh R&D (Prosedur Produksi sudah ada).
- Validasi adalah **BUKAN** merupakan proses “**mencari**” namun Validasi adalah proses “**pembuktian**” bahwa proses/prosedur produksi yang digunakan akan menghasilkan produk yang memenuhi syarat (spesifikasi) produk yang telah ditetapkan secara terus-menerus (konsisten).

Validasi Proses Produksi

- Validasi Proses Produksi baru bisa dilakukan, jika hal – hal berikut sudah dilaksanakan :
 - **Kualifikasi mesin/peralatan produksi/sarana penunjang.**
 - **Validasi Metode Analisa.**
- Sebelum pelaksanaan Validasi Proses Produksi harus dibuat Protokol validasi yang sudah disetujui oleh QA Manager.

MANUFACTURING PROCESS ANTALGIN GENERIK

Hal : 5 / 24

Bentuk : Kaplet
Kemasan : Dus isi 10 strip @ 10 kaplet
Besar Batch : 162,400 kg = 280.000 kaplet

No. Batch :
No. MO :
Tgl. MO :

4B GRANULASI DENGAN KNEADING MIXER

Kneading Mixer

Bekas produk :	Dibersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Masukkan ke dalam Kneading Mixer :

	3,500 kg	Corn Starch
	70,000 kg	Antalgin
	1,790 kg	Lactose mesh 200

Jalankan kneading mixer selama **20 menit**

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

Kemudian tambahkan **sedikit demi sedikit** :

	8,730 kg	Massa 3
Jumlah =	84,020 kg	

Tunggu $\pm$ **5 menit** untuk penuangan berikutnya

Hentikan putaran setiap **20 menit** untuk membersihkan massa yang melekat pada pisau dan dinding kneading. Setelah **massa 3** habis, jalankan kneading kembali selama **30 menit** sebelum diayak (**massa 4**)

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

Catatan :

Bila perlu tambahkan **Aquadem dingin (maks. 35 °C)** untuk mendapatkan massa granulat basah yang baik / kompak.

Tambahan : Aquadem dingin = lt

Paraf Spv :

5 Oscillating Granulator, Ayakan mesh 12, Bowl FBD

Bekas produk :	Dibersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Ayak **massa 4** melalui Oscillating Granulator dengan **mesh 12** dan tampung ke dalam Bowl FBD (**massa 5**)

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

6 Fluid Bed Dryer (FBD)

Bekas produk :	Dibersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Keringkan **massa 5** dalam FBD pada kondisi suhu inlet **80 - 90 °C** selama **45 - 90 menit** atau hingga suhu outlet **60 - 65 °C**. Cek kadar air granul dengan Infrared Moisture Balance (**massa 6**). Syarat kadar air massa granul : **4,0 - 5,0 %**

Sebenarnya :

Suhu inlet : °C
Suhu outlet : °C
Lama pengeringan : menit
Kadar air : %

Paraf Spv :

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

No. Kode SPP
121 - 11 - 1

Disusun (R&D)

Diperiksa (Prod.)

Disetujui (QA)

Validasi Proses Produksi

Terdapat 3 Jenis Validasi Proses, yaitu :

1. Prospective Validation → Sebelum dipasarkan (proses rutin)
2. Concurrent Validation → Jika terjadi Perubahan
3. Retrospective Validation → X (Pengajian Mutu Produk/PMP)



Validasi Proses Produksi

Validasi Proses

- Validasi Prospektif
- Validasi Konkuren
- Validasi Retrospektif



Validasi Proses

- Validasi Konkuren (hanya jika disetujui Badan POM)
- **Validasi Proses Tradisional**
- **Verifikasi Proses Kontinyu**
- **Pendekatan Hibrida**
- Verifikasi Proses On-going selama Siklus Hidup Produk

Konsep 3 Batch berturut – turut :

MENGAPA harus 3 bet berturut-turut ??

- 1 bet dianggap “keberuntungan” (“chance factor- luck”)
- 2 bet dianggap “kebetulan” (“coincidence”).
- 3 bet barulah dianggap terkonfirmasi dan tervalidasi.

SUDAH TIDAK BERLAKU

PEDOMAN CPOB 2018

PARADIGMA BARU DALAM VALIDASI PROSES

Validasi dengan
tiga pendekatan

- 1) Validasi
Prospektif
- 2) Validasi
Konkuren
- ~~3) Validasi
Retrospektif~~

VALIDASI PROSES
TRADISIONAL

Validasi yang
terdiri dari tiga
tahapan:

- 1) Desain
proses
- 2) Kualifikasi
Proses
- 3) Verifikasi
Proses
Kontinu

VALIDASI PROSES
LIFE CYCLE

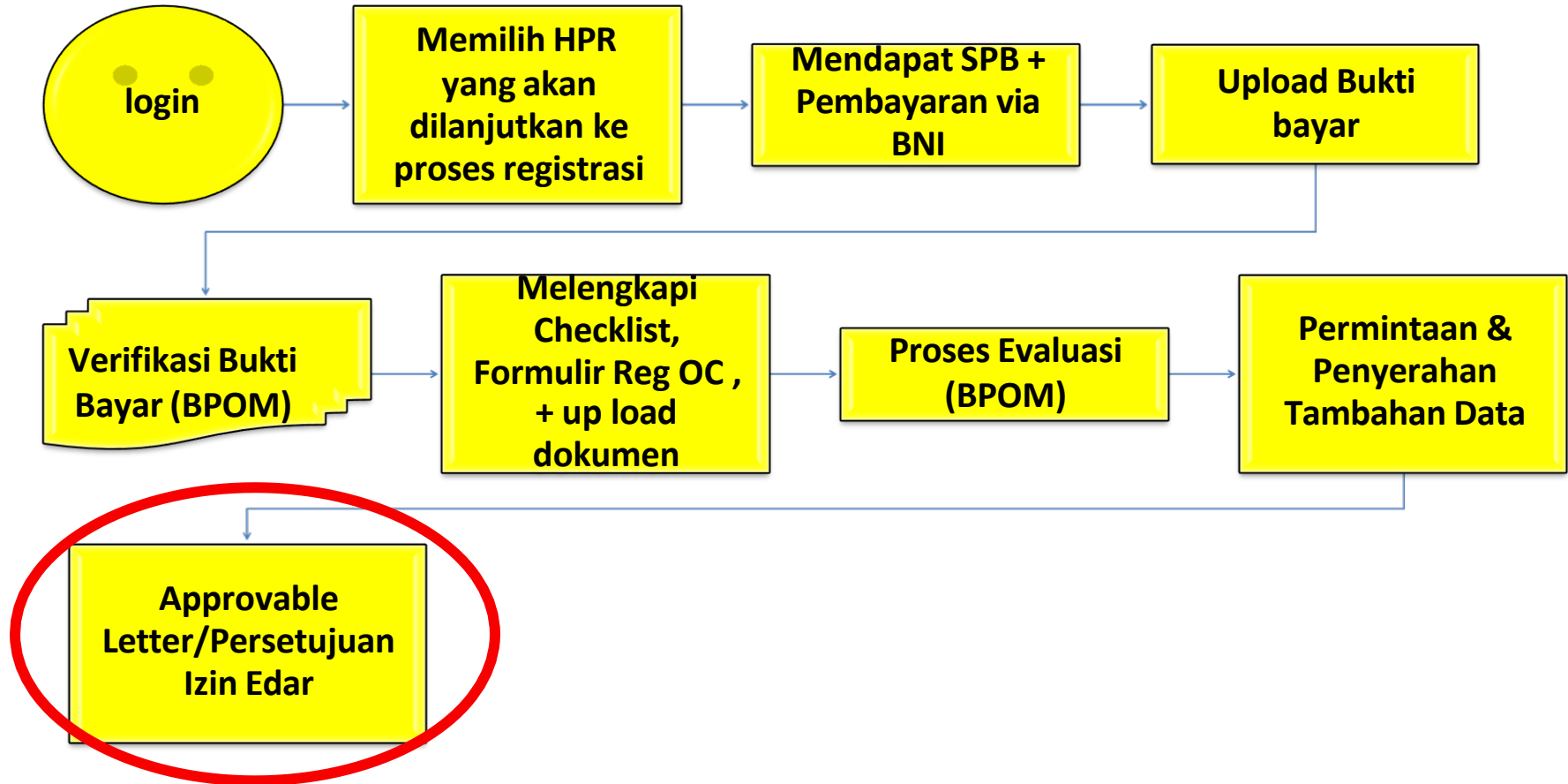
Gabungan antara
pendekatan tradisional
dan verifikasi proses
kontinu (tahap ketiga
dari validasi *proses life cycle*) apabila sudah
diperoleh pengetahuan
dan pemahaman yang
komprehensif
mengenai produk dan
proses yang diperoleh
dari pengalaman
pembuatan dan data
riwayat bets.

VALIDASI PROSES
HIBRIDA

Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi

- Validasi Proses Produksi mencakup **validasi awal dari proses baru, validasi bila terjadi perubahan proses, transfer lokasi pembuatan, dan verifikasi proses on-going.**
- Pedoman tentang Validasi Proses dimaksudkan untuk memberikan panduan mengenai informasi dan data yang diperlukan dalam **pengajuan izin ke regulator.** Namun, persyaratan CPOB untuk validasi proses berlanjut sepanjang siklus hidup produk.
- Pendekatan ini hendaklah diterapkan untuk **menautkan pengembangan produk dan proses.** Hal ini akan memastikan proses pembuatan skala komersial tervalidasi dan dijaga agar proses produksi skala komersial rutin selalu dalam keadaan terkendali.

ALUR Registrasi Obat Copy



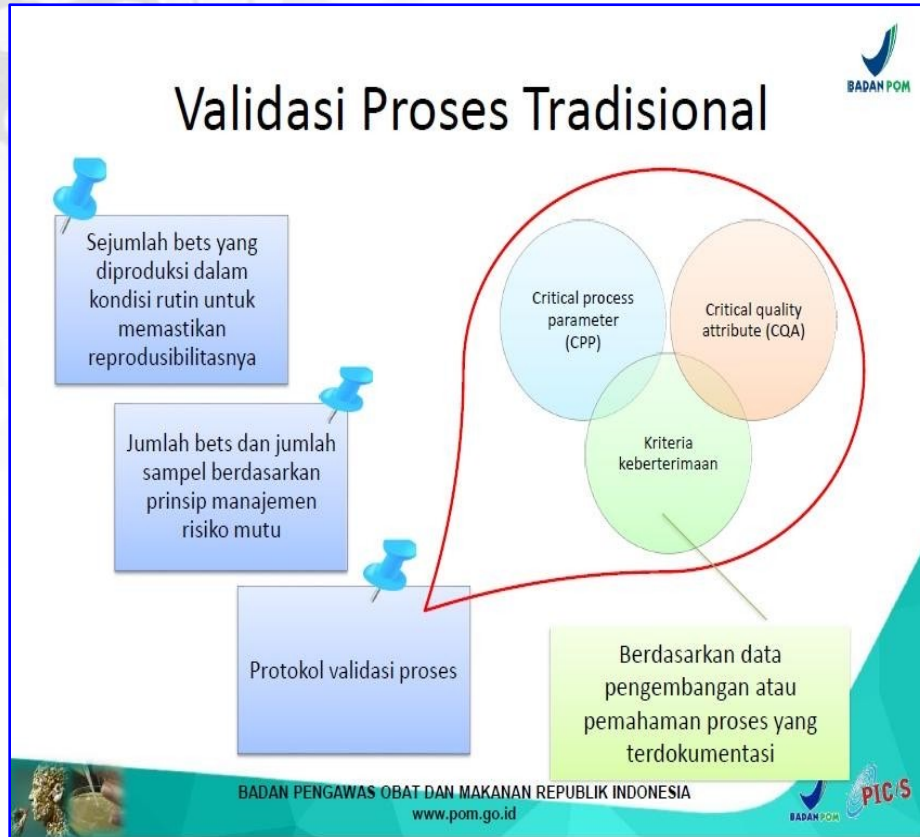
Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi

- Proses pembuatan dapat dikembangkan dengan **menggunakan pendekatan tradisional** atau **pendekatan verifikasi kontinu**.
- Namun, terlepas dari pendekatan apa pun yang digunakan, **harus dibuktikan ketangguhan proses** dan **memastikan mutu produk yang konsisten** sebelum produk diluluskan ke pasar.
- Bila memungkinkan, program **validasi prospektif** hendaklah diterapkan pada proses pembuatan yang menggunakan pendekatan tradisional sebelum mendapatkan Izin Edar.

Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi

- **Validasi retrospektif merupakan pendekatan yang tidak lagi dapat diterima.**
- Pada umumnya bets yang diproduksi untuk validasi proses hendaklah berukuran sama dengan bets yang dimaksudkan untuk skala komersial dan penggunaan ukuran bets lain hendaklah dijustifikasi.
- **Validasi konkuren harus dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM** serta didokumentasikan secara jelas dalam RIV dan **disetujui oleh Kepala Pemastian Mutu.**

Validasi Proses Tradisional



- Dalam pendekatan tradisional, sejumlah bets produk diproduksi dalam kondisi rutin untuk memastikan **reproduisibilitas**.
- **Jumlah bets yang diproduksi** dan **jumlah sampel** yang diambil hendaklah didasarkan pada **prinsip manajemen risiko mutu**
- Setiap industri farmasi harus menentukan dan memberi **justifikasi** jumlah bets yang diperlukan untuk memberikan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.

Validasi Proses Tradisional

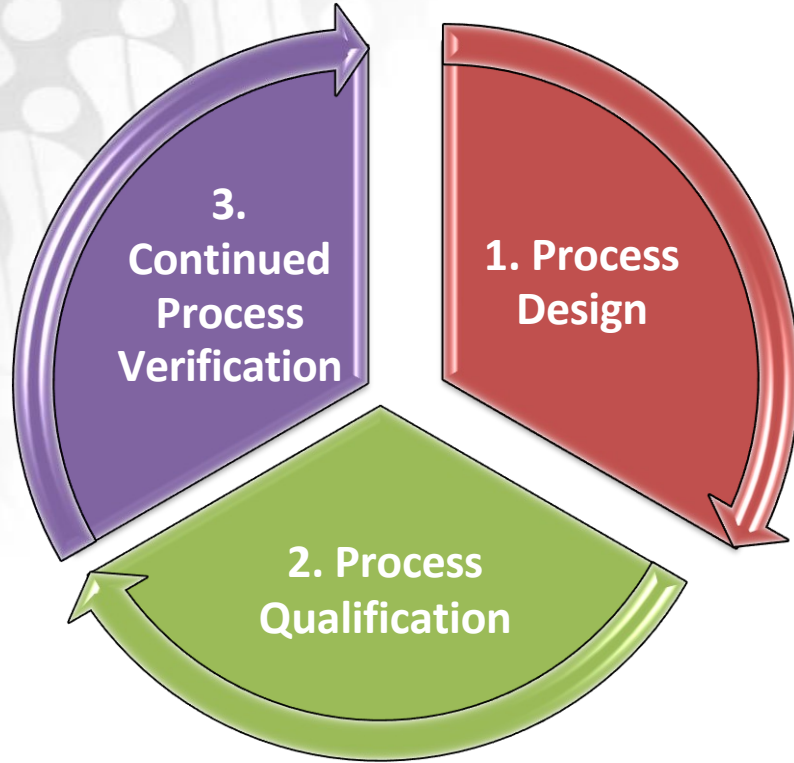
- Pada umumnya minimal produksi tiga bets berturut-turut dalam kondisi rutin dapat merupakan validasi proses.
- Data pelaksanaan validasi awal dengan tiga bets mungkin dapat ditambahkan pada data yang diperoleh dari bets berikutnya sebagai bagian dari pelaksanaan verifikasi *on-going*.
- Protokol validasi proses hendaklah disiapkan dengan menjelaskan parameter proses kritis/*critical process parameter (CPP)*, atribut mutu kritis/*critical quality attribute (CQA)* dan kriteria keberterimaan terkait berdasarkan pada data pengembangan atau pemahaman proses yang terdokumentasi

~~1 batch – Luck~~

~~2 batches – Coincidence~~

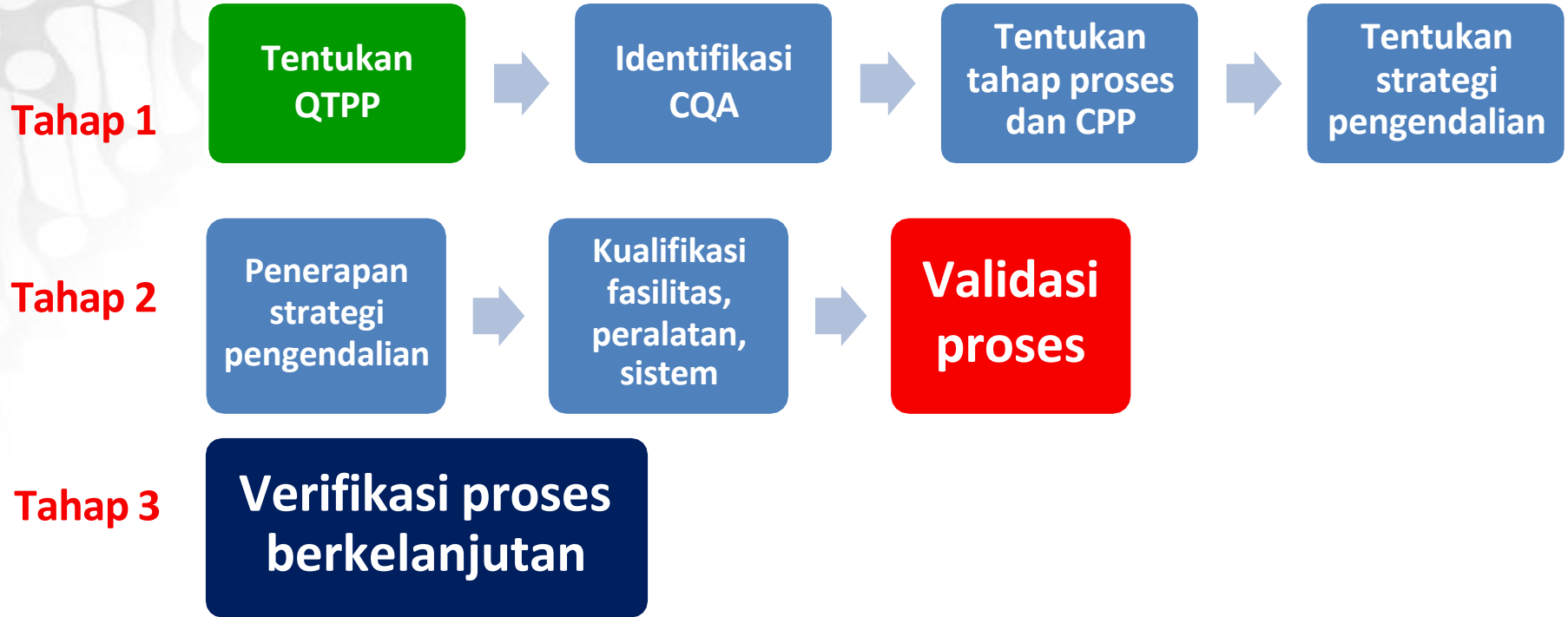
~~3 batches – Confirmed and validated~~

Verifikasi Proses Kontinu



- Untuk produk yang dikembangkan berdasarkan pendekatan **quality by design (QbD)**, selama proses pengembangan telah ditetapkan secara ilmiah, strategi pengendalian, yang memberikan tingkat kepastian mutu produk yang tinggi, maka **verifikasi proses secara kontinu** dapat dilakukan sebagai alternatif untuk validasi proses tradisional.
- **Strategi pengendalian proses berbasis sains** harus tersedia bagi atribut yang diperlukan untuk bahan-bahan yang diterima, *CQA*, dan *CPP* untuk mengonfirmasi realisasi produk.

Realisasi produk sesuai QbD



Pendekatan keilmuan dan risiko pada semua tahapan

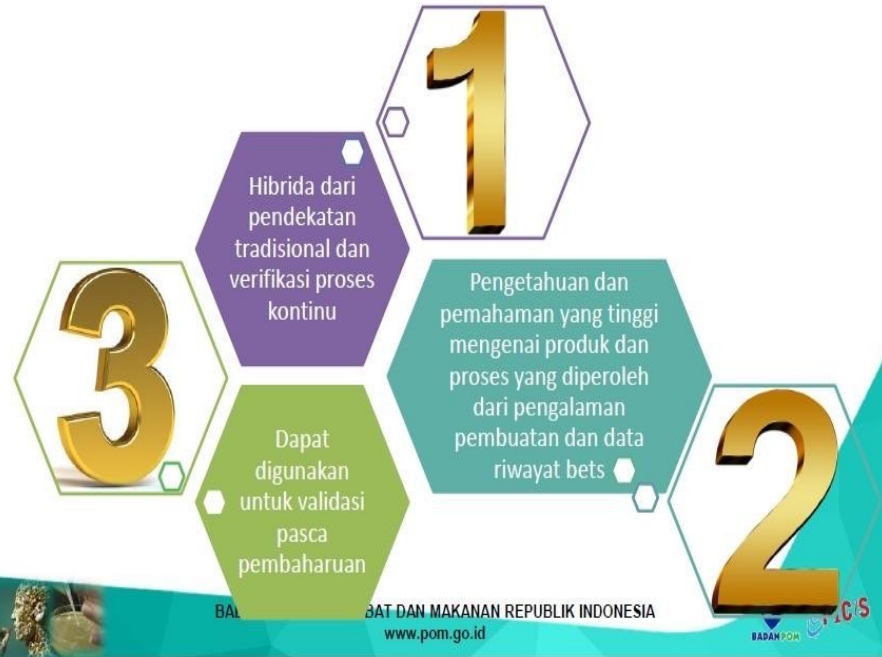
Verifikasi Proses Kontinu



- Validasi Proses Kontinue juga mencakup **evaluasi strategi pengendalian proses secara reguler**.
- Perangkat **Process Analytical Technology (PAT)** dan pengendalian proses secara statistik *multivariate* dapat digunakan.
- Tiap industri farmasi harus **menentukan** dan **menjustifikasi jumlah bets** yang diperlukan untuk menunjukkan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.

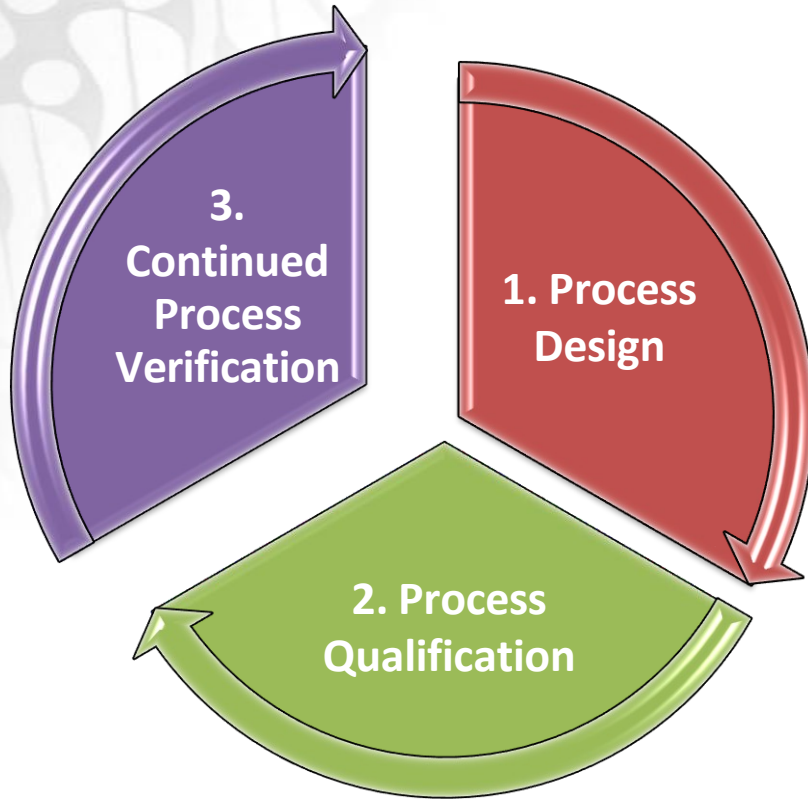
Pendekatan Hibrida

Pendekatan Hibrida



- **Hibrida** dari **pendekatan tradisional** dan **verifikasi proses kontinu** dapat digunakan bilamana sudah diperoleh pengetahuan dan pemahaman yang tinggi mengenai produk dan proses yang diperoleh dari pengalaman pembuatan dan data riwayat bets.
- Pendekatan ini juga **dapat digunakan untuk kegiatan validasi pascaperubahan** atau **selama verifikasi proses on-going** meskipun produk tersebut pada awalnya divalidasi dengan menggunakan pendekatan tradisional.

Verifikasi Proses *On-going* selama Siklus Hidup Produk



- **Industri Farmasi** hendaklah **memantau mutu produk** untuk memastikan bahwa keadaan terkendali **dipertahankan sepanjang siklus hidup produk** dengan evaluasi tren proses yang relevan.
- **Verifikasi proses *on-going*** hendaklah digunakan sepanjang siklus hidup produk untuk **mendukung status validasi produk** sebagaimana didokumentasikan dalam Pengkajian Mutu Produk.
- **Perubahan bertahap dari waktu ke waktu** hendaklah juga dipertimbangkan dan kebutuhan untuk tindakan tambahan apa pun hendaklah dinilai, misal pengambilan sampel yang diperbanyak.



Validasi Proses Pengemasan

Validasi Proses Pengemasan

Tujuan :

Untuk memberikan bukti tertulis dan terdokumentasi bahwa :

- **Proses pengemasan** yang dilakukan **telah sesuai** dengan Prosedur Tetap Proses Pengemasan yang telah ditentukan serta **memberikan hasil yang sesuai dengan persyaratan** (rekonsiliasi) yang telah ditentukan **secara terus menerus** (*reliable and reproducible*)
- **Operator/pelaksana** yang melakukan proses pengemasan **kompeten** serta **mengikuti prosedur pengemasan** dan **peralatan pengemasan** yang telah ditentukan
- Proses pengemasan yang dilakukan, **tidak terjadi peristiwa mix – up (campur baur)** antar product maupun antar batch

Validasi Proses Pengemasan



Mengapa harus dilakukan validasi pengemasan ??

- **Sebagian besar** kesalahan ada di bagian proses pengemasan
- Kesalahan di bagian pengemasan, **sangat sulit dideteksi**
- Ada anggapan bahwa proses pengemasan **BUKAN proses yang penting**, sehingga pengawasan sering diabaikan

Apa yang harus divalidasi ??

1. Kemasan Strip/Blister

- Jumlah tablet yg dikemas vs jumlah tablet yang dihasilkan
- Penandaan (No. Batch, Mfg. Date, Exp. Date) pada blister/strip, dus, karton
- Test Kebocoran strip/blister
- Jumlah tablet dalam strip/blister
- Jumlah strip/blister dalam dus
- Jumlah dus dalam karton
- Kelengkapan (etiket, brosur, penandaan)
- Kerapian
- Rekonsiliasi Bahan pengemas

2. Kemasan Botol (syrup, suspensi, other liquid)

- Jumlah botol yang dihasilkan vs jumlah cairan yg diproduksi
- Volume (isi) per botol
- Kebocoran (tutup)
- Jumlah botol dalam dus
- Jumlah dus dalam karton
- Kelengkapan (etiket, brosur, penandaan)
- Kerapian
- Rekonsiliasi Bahan pengemas



PACKAGING PROCESS ANTALGIN GENERIK

Hal : 19 / 24

Bentuk : Kaplet
Kemasan : Dus isi 10 strip @ 10 kaplet
Besar Batch : 162,400 kg = 280.000 kaplet

No. Batch :
No. MO :
Tgl. MO :

STRIPPING

1 Ruang Stripping

Bekas Produk : Dibersihkan oleh :
Operator : IPC :
Periksa kebersihan ruang pengemasan dan peralatan yang akan digunakan.
Catat suhu dan RH ruangan.
Suhu : °C
RH : %
Paraf IPC : Paraf Spv :

2 Stripping Machine

Bekas produk : Dibersihkan oleh :
Operator : IPC :
Periksa kondisi dan kelengkapan mesin stripping, pasang Roll Set yang sesuai serta pasang No. Batch sesuai dengan No. Batch yang ada pada PR.
Paraf Opr : Paraf Spv :

Proses

Paraf
Opr

Paraf
Spv

1 Lakukan percobaan stripping tanpa kaplet dengan suhu roller 100 °C - 125 °C dan potongan 1 strip @ 10 kaplet. Catat suhu roller.
Suhu Roller I : °C Suhu Roller II : °C
Periksakan hasil potongan strip dan penandaan no. batch ke petugas IPC

Paraf IPC :

2 Cantumkan 1 lembar contoh strip yang telah diparaf petugas IPC pada lembar dokumen ini

3 Isikan kaplet ke dalam hopper Mesin Stripping, jalankan mesin beberapa putaran. Periksakan hasil stripping :
- Penandaan No. Batch
- Kebocoran strip
- Potongan strip

4 Setiap 30 menit selama proses stripping panggil petugas IPC untuk memeriksa kebocoran strip.

5 Ambil secara acak 100 strip, timbang dan tentukan rata-rata berat 1 strip.

6 Tampung hasil strip dalam kranjang plastik. Beri label pengenalan pengolahan dan simpan di Ruang Produk Ruahan

7 Lakukan rekonsiliasi proses stripping dan rekonsiliasi batch

No. Kode SPP.
121 - 11 - 1

Disusun (R&D)

Diperiksa (Prod.)

Disetujui (QA)

Intepretasi Hasil

- Masing-masing parameter uji dihitung:
 - Rata-rata % hasil uji (*Mean, x*), dan
 - Simpangan Baku Relatif (*Relatif Standard Deviation/RSD*)
- Hasil pengujian antar batch diuji secara statistik dengan menggunakan uji ANOVA atau (t- test)

Kriteria Penerimaan

Proses pengemasan dapat dinyatakan memenuhi persyaratan jika seluruh parameter uji memenuhi persyaratan yang telah ditentukan pada spesifikasi produk ybs dan secara statistik menunjukkan konsistensi hasil pada setiap batchnya.

A worker in a white lab coat and hairnet is cleaning a large industrial machine with a spray nozzle. The machine has a large circular opening. To the left, there is a yellow control panel with several buttons and a red emergency stop button. The scene is set in a clean, industrial environment.

Validasi Pembersihan (Cleaning Validation)

Validasi Pembersihan

Tujuan :

Untuk **MEMBUKTIKAN** bahwa **prosedur** yang ditetapkan untuk membersihkan suatu peralatan pengolahan, hingga pengemasan primer mampu membersihkan sisa bahan aktif obat dan deterjen yang digunakan untuk proses pencucian dan juga dapat mengendalikan cemaran mikroba pada tingkat yang dapat diterima.

Tujuan Lain :

- Peralatan/mesin yang dibersihkan tidak terdapat pengaruh yang negatif karena efek pembersihan.
- Operator/pelaksana yang melakukan pembersihan kompeten, mengikuti prosedur pembersihan dan peralatan pembersihan yang telah ditentukan

Validasi Pembersihan



Mengapa Prosedur Pembersihan harus divalidasi ??

- Peralatan digunakan untuk bermacam produk
- Meningkatnya kontak permukaan antara bahan dgn alat/mesin
- Tuntutan c-GMP

Validasi Pembersihan

Prinsip dan Ruang Lingkup

Tersedianya prosedur pembersihan yang efektif untuk membersihkan peralatan pengolahan hingga pengemasan primer adalah penting untuk mencegah risiko kontaminasi silang terhadap produk berikutnya yang diproduksi di peralatan yang sama.

Kontaminasi dapat bersumber dari:

- bahan aktif obat dari produk sebelumnya
- bahan pembersih / deterjen
- mikroba dari lingkungan
- bahan lain (debu, pelumas)



Validasi Pembersihan

1. Pembersihan dilakukan setelah pembuatan ataupun pengemasan suatu produk.
2. Hasil pembersihan efektif akan menghilangkan sisa cemaran bahan aktif obat sisa deterjen maupun tingkat cemaran mikroba bila mengikuti prosedur yang telah divalidasi.
3. Setelah zat penanda (marker) ditetapkan sesuai tingkat kelarutan maupun toksisitasnya, maka prosedur penetapan kadar residu disiapkan dan divalidasi.

Pengamatan dan pengujian dilakukan terhadap:

- Pengamatan secara visual kebersihan permukaan alat yang kontak langsung dengan produk
- Kualitas air bilasan akhir
- Residu yang diambil secara usap dan / atau bilas
- Cemaran mikroba pada permukaan alat yang kontak dengan produk.

Validasi Pembersihan

Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pelaksanaan Validasi Pembersihan :

1. Penentuan batas kandungan residu suatu produk, bahan pembersih dan pencemaran mikroba, secara rasional hendaklah didasarkan pada bahan yang terkait dengan proses pembersihan. Batas tersebut hendaklah dapat dicapai dan diverifikasi
2. Harus tersedia METODE ANALISA TERVALIDASI yang memiliki kepekaan untuk mendeteksi residu atau cemaran. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup peka untuk mendeteksi tingkat residu atau cemaran yang dapat diterima.
3. Hendaklah dipertimbangkan juga untuk bagian alat yang tidak bersentuhan langsung dengan produk.

Validasi Pembersihan

4. **Interval waktu** antara penggunaan alat dan pembersihan hendaklah divalidasi demikian juga antara pembersihan dan penggunaan kembali. Hendaklah ditentukan metode dan interval pembersihan
5. Untuk mesin yang sama (merek, jenis/type) hanya salah satu yang harus divalidasi. Jika dalam proses menggunakan rangkaian mesin yang berbeda secara berkelanjutan (*in line machine*), masing-masing mesin harus tetap divalidasi secara terpisah. Jika rangkaian mesin merupakan kombinasi mesin yang permanen, validasi bisa dilaksanakan bersama-sama.

Validasi Pembersihan

Penetapan “Senyawa Marker” (active substance) yang divalidasi

- Salah satu perubahan penting dalam CPOB 2018 adalah digunakannya pendekatan dengan **Manajemen Risiko Mutu** (*Quality Risk Management/QRM*), termasuk dalam pelaksanaan Validasi Pembersihan.
- Dalam menentukan “senyawa marker” yang digunakan untuk pelaksanaan validasi pembersihan, harus dilakukan KAJIAN terhadap active substance yang digunakan berdasarkan NILAI RISIKO-nya.

Validasi Pembersihan

Contoh :

Kita akan melaksanakan Validasi Pembersihan terhadap Protap Pembersihan Mesin *Fluid Bed Dryer (FBD)* yang digunakan untuk mengeringkan granul dan film coating. Mesin ini digunakan untuk proses pengeringan produk A, B, C, D, dan E; serta proses film coating untuk produk A, C, dan E. Maka, langkah pertama yang harus kita lakukan adalah MEMILIH produk mana yang akan kita gunakan sebagai “marker” untuk menilai efektifitas prosedur pembersihan mesin FBD yang sudah ditetapkan

MATRIKS PENGELOMPOKAN VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN MENURUT NILAI RISIKO

Mesin Produksi	Produk	Zat aktif	Kekuatan	Aktivitas Biologik (Dosis terapeutik terkecil) (X)	Toksistasitas (LD ₅₀) (Y)	Tingkat Kelarutan dalam air (mudah dibersihkan) *** (Z)			Angka Kemungkinan Risiko (RPN) (X) x (Y) x (Z)
						Pelarut A (Air)	Pelarut B (Etanol)	Pelarut C	
Fluidized Bed Dryer 500 kg	A								
	B								
	C								
	D								
	E								
Mesin Salut	A								
	C								
	E								

Kesimpulan:

Dari matriks pengelompokan validasi prosedur pembersihan menurut nilai risiko diperoleh produk memiliki nilai RPN tertinggi dan akan digunakan sebagai produk uji untuk validasi proses pembersihan.

Keterangan

Aktivitas Biologik (Dosis terapeutik terkecil) dan LD ₅₀	Dosis kecil (poten dan zat aktif dengan toksistasitas tinggi (LD ₅₀ masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan rendah).
Kelarutan zat aktif dalam air	Zat aktif yang paling kecil kelarutannya dalam air masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan
Kelarutan zat aktif dalam alkohol	Bila zat kecil kelarutannya dalam air dan paling kecil pula kelarutannya dalam alkohol dijustifikasi sulit dibersihkan dan masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan

* Beri angka penilaian Aktivitas Biologik : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih tinggi Aktivitas Biologiknya dari 2, dan seterusnya

** Beri angka penilaian Toksisitas : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih tinggi Toksisitasnya dari 2, dan seterusnya

*** Beri angka penilaian Kelarutan : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih rendah Kelarutannya dari 2 dalam Pelarut yang sama, dan seterusnya

Bagaimana Cara Pelaksanaan Validasi Pembersihan ??

1. Pemilihan prosedur (Protap) Sanitasi yang Diuji
2. Pembuatan Protokol Validasi
3. Penetapan Metode Pengambilan sampel
4. Pembuatan lembar kerja (*worksheet*) validasi
5. Pelaksanaan validasi
6. Pengujian sampel
7. Penentuan Kriteria (Batas) Penerimaan
8. Membuat Kesimpulan
9. Pembuatan Laporan Validasi



Penetapan Prosedur Pembersihan (bekas product/active substance) yang divalidasi :

- Bahan-bahan yang sulit dibersihkan (dari pengalaman)
- Product-product yg memiliki tingkat kelarutan yang jelek
- Product-product yg mengandung bahan yang sangat toxic, carscinogenic, mutagenic, teratogenic
- Untuk bahan yg sama, dipilih yang memiliki dosis yg lebih tinggi

Kriteria Alat/Mesin yg divalidasi

- Peralatan/mesin baru
- Untuk mesin yang sama (merek, jenis/type) hanya salah satu yang harus divalidasi
- Jika dalam proses menggunakan rangkaian mesin yang berbeda secara berkelanjutan (*in line machine*), masing-masing mesin harus tetap divalidasi secara terpisah
- Jika rangkaian mesin merupakan kombinasi mesin yang permanen, validasi bisa dilaksanakan bersama-sama

Hal-hal lain yang perlu diperhatikan :

- Design peralatan (apakah banyak pipa-pipa, apakah ada kesulitan untuk melakukan sampling, lekukan-lekukan dsb.)
- Teknik sampling (metode pengambilan sampel) : Swab test, Rinse sampling atau Placebo sampling
- Jumlah titik sampling, lokasi sampling, kontaminasi sampel, dll
- Formulasi : Cairan, powder, aseptic, sterile, excipients, etc.

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

1. Metode Apus (Swab Sampling Method)

Pengambilan contoh dengan cara apus, umumnya menggunakan bahan apus (swab material) yang dibasahi dengan pelarut yg langsung dapat menyerap residu dari permukaan alat.

- Bahan yang digunakan untuk sampling (swab material) harus :
 - Compatible dgn solvent dan metode analisisnya
 - Tidak ada sisa – sisa serat yg mengganggu analisa
 - Ukuran harus disesuaikan dengan area samplingnya
- Solvent (pelarut) harus :
 - Disesuaikan dengan spesifikasi bahan yang diperiksa
 - Tidak mempengaruhi stabilitas bahan yang diuji
 - Sebelum dilakukan validasi, harus dilakukan pemeriksaan/uji penemuan kembali (recovery test) dengan larutan yang diketahui kadarnya

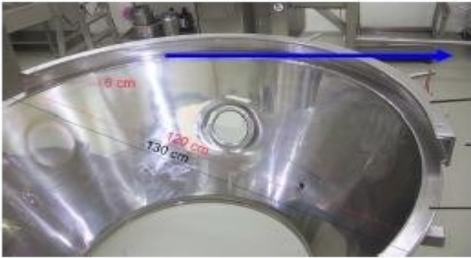


Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

Formulir Pengambilan Sampel dengan Cara Usap

Nama Peralatan	Gambar	Area Permukaan Alat	Area Total (cm ²)	Pengambilan Sampel		
				metode	kode	area (cm ²)
FBD Indo 240 (Drum s/s 312)		$= \{2(\pi \times r^2) + \pi d \times h\} \times 2$ $= \{2(\pi \times 27.75^2) + \pi \times 55.5 \times 87\} \times 2$ $= (4838.4 + 15169.2) \times 2$ $= 40015.2 \text{ cm}^2$	40015.2	usap	S1-1	
FDI (Wadah Produk)		$= \pi (r1 + r2) s$ $= \pi \times (60 + 36.5) \times 60$ $= 18189.8 \text{ cm}^2$	18189.8	usap	S1-2	

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

Nama Peralatan	Gambar	Area Permukaan Alat	Area Total (cm ²)	Pengambilan Sampel		
				metode	kode	area (cm ²)
	 (lubang inspeksi) d1=19 cm d2 = 13 cm	Luas kontak Area $= \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi (9.5^2 - 6.5^2)$ $= 150.8 \text{ cm}^2$		usap	S1-3	
FDI (Zone penghubung)	 S1-4 → C → B → A	$A = \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi \times (65^2 - 60^2)$ $= 1963.5 \text{ cm}^2$ $B = \pi \times d \times h$ $= \pi \times 130 \times 6$ $= 2450.4 \text{ cm}^2$ $C = \pi (r3^2 - r4^2)$ $= \pi \times (65^2 - 61^2)$ $= 1583.4 \text{ cm}^2$	5997.3	usap	S1-4	
FDI (Menara)	 S1-5 S1-6	$= \pi \times d \times h$ $= \pi \times 120 \times 103$ $= 38830.1 \text{ cm}^2$	38830.1	usap	S1-5	
				usap	S1-6	
	 (tutup penyemprot) W = 17 cm L = 52 cm	Area sampling tutup semprotan: $= w \times l$ $= 17 \times 52$ $= 884.0 \text{ cm}^2$		usap	S1-7	

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

Nama Peralatan	Gambar	Area Permukaan Alat	Area Total (cm ²)	Pengambilan Sampel		
				metode	kode	area (cm ²)
	 (transduser tekanan pengamanan) $r = 10$	Area sampling transduser tekanan pengamanan: $= \pi r^2$ $= \pi 10^2$ $= 314.2 \text{ cm}^2$		usap	S1-8	
	 (gelas pemeriksa) $d1 = 24 \text{ cm}$ $d2 = 18 \text{ cm}$	Area sampling gelas pemeriksa: $= \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi (12^2 - 9^2)$ $= 197.9 \text{ cm}^2$		usap	S1-9	
	 (kaca lampu) $d1 = 14 \text{ cm}$ $d2 = 8 \text{ cm}$	Area sampling kaca lampu: $= \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi (7^2 - 4^2)$ $= 103.7 \text{ cm}^2$		usap	S1-10	
FBD Indo MN 7111 (corong, klep dasar dan silinder dasar)		Area corong: $A = \pi (r1+r2) s$ $= \pi \times (10+60) \times 73$ $= 16053.5 \text{ cm}^2$ Area klep dasar: $B = \pi r^2$ $= \pi \times 10^2$ $= 314.2 \text{ cm}^2$ Area silinder dasar: $C = \pi d h$ $= \pi \times 20 \times 22$ $= 1382.3 \text{ cm}^2$	17750.0	usap	S1-11	
				usap	S1-12	

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

2. Metode Pembilasan Akhir (*Rinse Sampling Method*)

- Umumnya dilakukan untuk alat mesin yang sulit dijangkau dengan cara apus (banyak pipa-pipa, lekukan, dll)
- Pelarut (bilasan akhir) dapat digunakan pelarut organik (methanol, alkohol) atau hanya aquademineralisata, pelarut kemudian ditampung dan dianalisa
- Kelebihan : jika dilakukan dengan benar, hasil pemeriksaan mencerminkan kondisi seluruh permukaan alat
- Kekurangan : ada kemungkinan tidak seluruh sisa bahan (residu) larut dalam bahan pelarut sehingga residu tidak bisa terdeteksi

3. Metode dgn Menggunakan Placebo

- Dilakukan dengan cara pengolahan produk yang bersangkutan tanpa bahan aktif dengan peralatan yang sudah dibersihkan kemudian dianalisa
- Tidak disarankan karena tidak reproducible

Metode Analisa (Pemeriksaan)

- Metode Analisa yg digunakan untuk pemeriksaan sisa residu HARUS **sudah divalidasi**
- Spesific untuk bahan yang diperiksa
- Cukup sensitif untuk mendeteksi sisa residu
- Alat yang dipakai: HPLC (disarankan, tetapi biaya pemeriksaan mahal); Spektro UV/Vis dan KLT (biaya lebih murah)
- Pemeriksaan lain : pH, Konduktifitas, Kejernihan, sisa deterjen

Penentuan Total Residu :

- Dengan cara menjumlahkan sisa residu dari semua bagian
- Mengkonversikan jumlah total residu dari sisa residu yg disampel
- Jika tidak ada residu yg terdeteksi, perhitungan sisa residu menggunakan *limit of detection*

Acceptance Criteria

Penentuan resiko terjadinya kontaminasi silang (*cross-contamination*) dengan “*worst case scenario*” :

- Seluruh sisa residu akan diterima (tercampur) oleh product berikutnya
- Sisa residu akan tercampur secara homogen pada product selanjutnya
- **TIEL** (***Toxicological Insignificant Exposure Level***) atau dosis terapeutik terkecil per hari sebagai bahan perhitungan

Acceptance Criteria

Kriteria Keberterimaan

Kriteria keberterimaan ditetapkan secara rasional berdasarkan risiko terbawanya sisa bahan aktif obat ke produk lain berikutnya serta risiko cemaran mikroba.

1. Kebersihan secara visual

Kriteria: tidak tampak sisa pengotor di permukaan peralatan setelah pembersihan yang mungkin mencemari produk berikutnya.

2. Tingkat cemaran bahan aktif obat

Bila lebih dari satu produk diproses dengan peralatan yang sama, Batas ditetapkan sebagai **Maximum Allowable Carryover (MACO)** untuk penetapan residu bahan aktif obat.

3. Penetapan Batas Cemaran

Batas paling ketat diambil berdasarkan ketentuan:

Acceptance Criteria

- Dosis terapeutik harian

Bila dosis perhari dari produk yang dibuat berikutnya dan produk yang dibuat sebelum pencucian alat diketahui, maka perhitungan **MACO** diperhitungkan sebagai bagian dari **Minimum Single Dose (MSD)** dari produk (X) yang akan dihilangkan dalam **Maximum Daily Dose (MDD)** dari produk berikutnya (Y):

$$MACO_r = \frac{1}{SF} \frac{MSD(X) \times 10^6 \text{ mg}}{MDD(Y) \text{ kg}}$$

MACO_r : Maximum Allowable Carry Over dihitung pada dosis terapeutik (mg/kg)

MSD : Minimum Single Dose (MSD) dari produk (X) yang harus dihilangkan

MDD : Maximum daily Dose (MDD) dari produk berikutnya (Y) x berat unit dosis dalam mg

SF : Safety Factor (SF), sebagai penetapan batas keamanan yang tepat (lihat tabel di bawah).

10⁶ : Faktor konversi (mg → kg)

Bentuk Sediaan	Safety Factor
Topikal	10 - 100
Oral	100 - 1.000
Injeksi / ophthalmic / Inhalasi	1.000 - 10.000

Acceptance Criteria

- **Data toksisitas**

Catatan Umum: menghasilkan angka carry over yang sangat tinggi dan tidak dapat diterima, MACO dibatasi pada 1.000 mg/kg.

Data toksisitas dapat digunakan untuk menghitung MACO jika dosis terapeutik tidak tersedia (misal untuk bahan antara atau prekursor).

Dihitung dengan persamaan berikut:

$$MACO_{tox} = \frac{ADI(X) \times 10^6 \text{ mg}}{MDD(Y) \text{ kg}}$$

$$ADI = \frac{1}{SF} \times NOEL \text{ (mg)}$$

ADI : : Acceptable Daily Intake dari produk (X) yang akan dihilangkan (mg)
NOEL : No Observable Effect Level (mg)

Acceptance Criteria

Batas Umum 10 ppm

Secara umum, tidak lebih dari 10 mg/kg (= 10 ppm) zat penanda (marker) yang harus dibersihkan dari produk sebelumnya

Batas visual

Batas visual ditetapkan 100 µg/ 25 cm².

Deterjen

Gunakan deterjen dengan komposisi yang diketahui. Bila tidak diketahui, deterjen food grade dipilih yang diketahui tingkat toksisitasnya.

Batas residu deterjen adalah sebagai berikut:

- Jika LD₅₀ dari deterjen diketahui dan maximum daily dose dari produk berikutnya tersedia, MACO dapat dihitung dengan perhitungan NOEL dan ADI seperti penjelasan pada butir 2 di atas (data toksisitas).
- Jika tidak ada data untuk maximum daily dose dari produk berikutnya, MACO dari deterjen *food grade* dibatasi menjadi 10 mg/kg (produksi produk jadi dan API tanpa tahap pemurnian selanjutnya) atau 100 mg/kg (produksi API).
- Batas residu untuk deterjen dapat juga ditetapkan dengan cara TOC.

Acceptance Criteria

- Batas Cemarkan Mikroba (MAML : Maximum Allowable Microbial Limits)**

Batas Cemarkan Mikroba dihitung dengan mengacu pada ukuran Contoh seluas 25 cm².
Batas berikut dipakai sebagai acuan:

Produk	Cawan Kontak atau Cara Usap	Air Bilasan
Oral	Secara umum: a. $\leq 10\%$ dari batas mikroba tertentu dari produk berikutnya, dihitung untuk ukuran betas minimum dan total luas permukaan dari alat (MAML, lihat 6.3) b. Namun dalam kasus jika lebih dari : • Total viable aerobic counts : ≤ 50 cfu/25 cm² • Jamur & Kapang : ≤ 10 cfu/25 cm² • Mikroorganisme tertentu: tidak ada <i>E. coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>	Tidak melewati batas kualitas air yang digunakan untuk pembilasan (air murni)



VERIFIKASI TRANSPORTASI

- Obat jadi, obat untuk uji klinik, produk ruahan, dan sampel hendaklah diangkut dari lokasi pabrik sesuai kondisi yang ditentukan dalam Izin Edar, label yang disetujui, spesifikasi produk, atau yang dapat dijustifikasi oleh Industri Farmasi.
- Disadari bahwa verifikasi transportasi dapat menjadi tantangan dari berbagai faktor terkait. Meskipun demikian, jalur transportasi hendaklah ditetapkan dengan jelas. Variasi musim dan variasi lain hendaklah juga dipertimbangkan saat verifikasi transportasi.
- Karena kondisi variabel yang diperkirakan selama transportasi, hendaklah dilakukan pemantauan dan pencatatan terus-menerus kondisi lingkungan kritis yang terpapar terhadap produk, kecuali dijustifikasi lain.

Terima kasih

Farmasi Industri

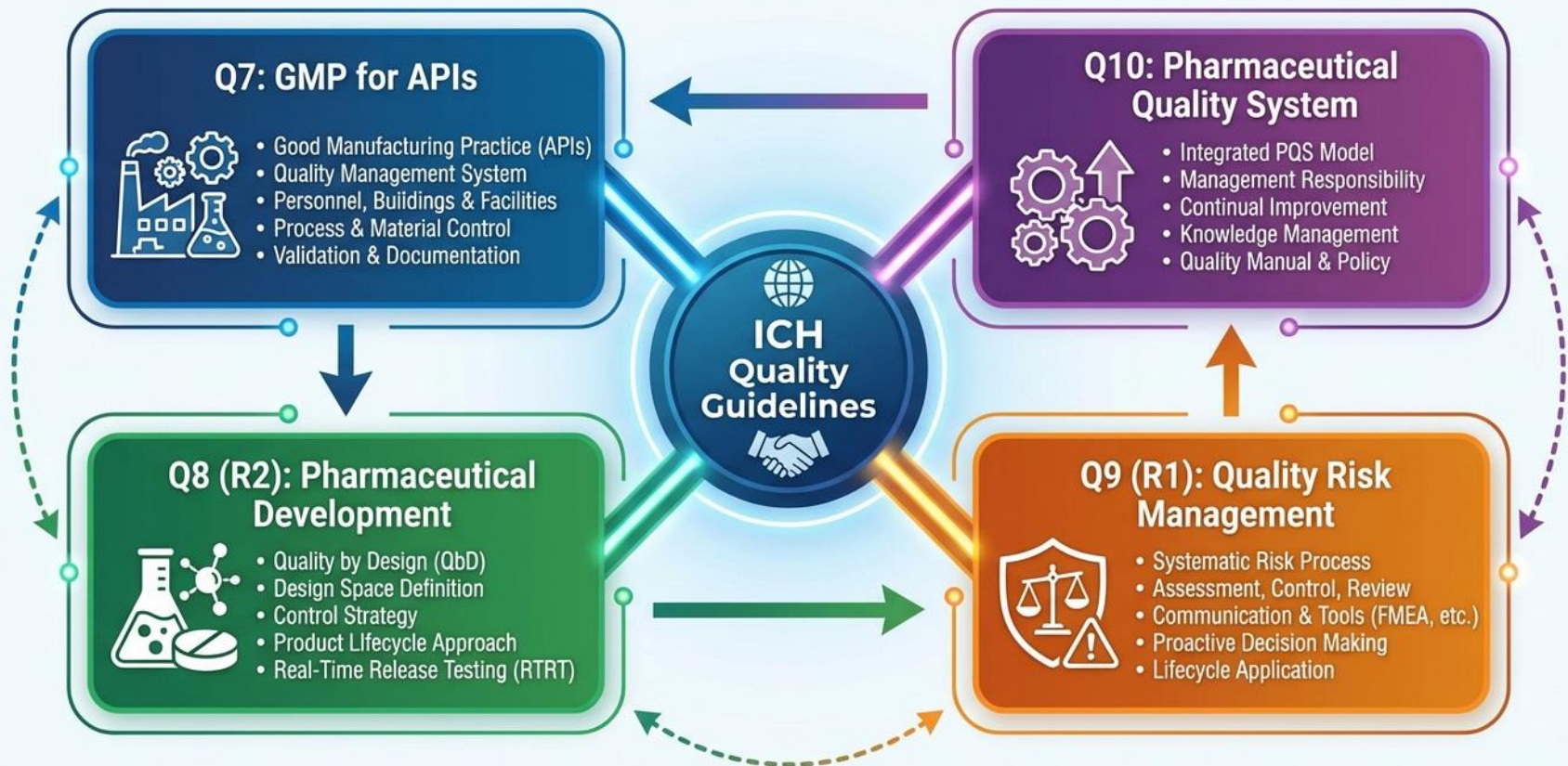
Sistem Manajemen Mutu Industri

Dr. apt. Deamon Sakaraga, M.Biomed.



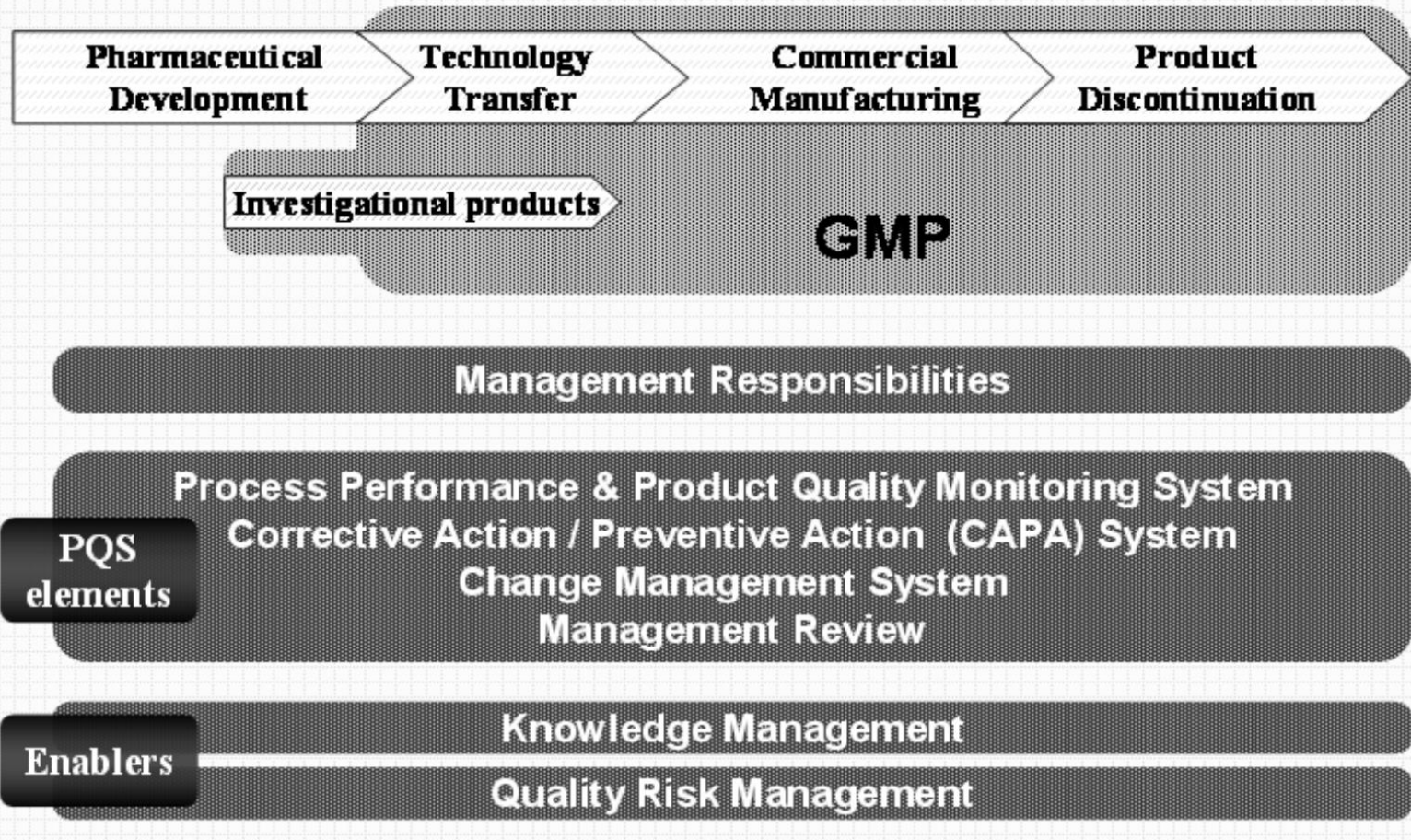
ICH Guideline: Panduan Internasional untuk Industri Farmasi

ICH Quality Guidelines: Q7, Q8, Q9, & Q10 Framework



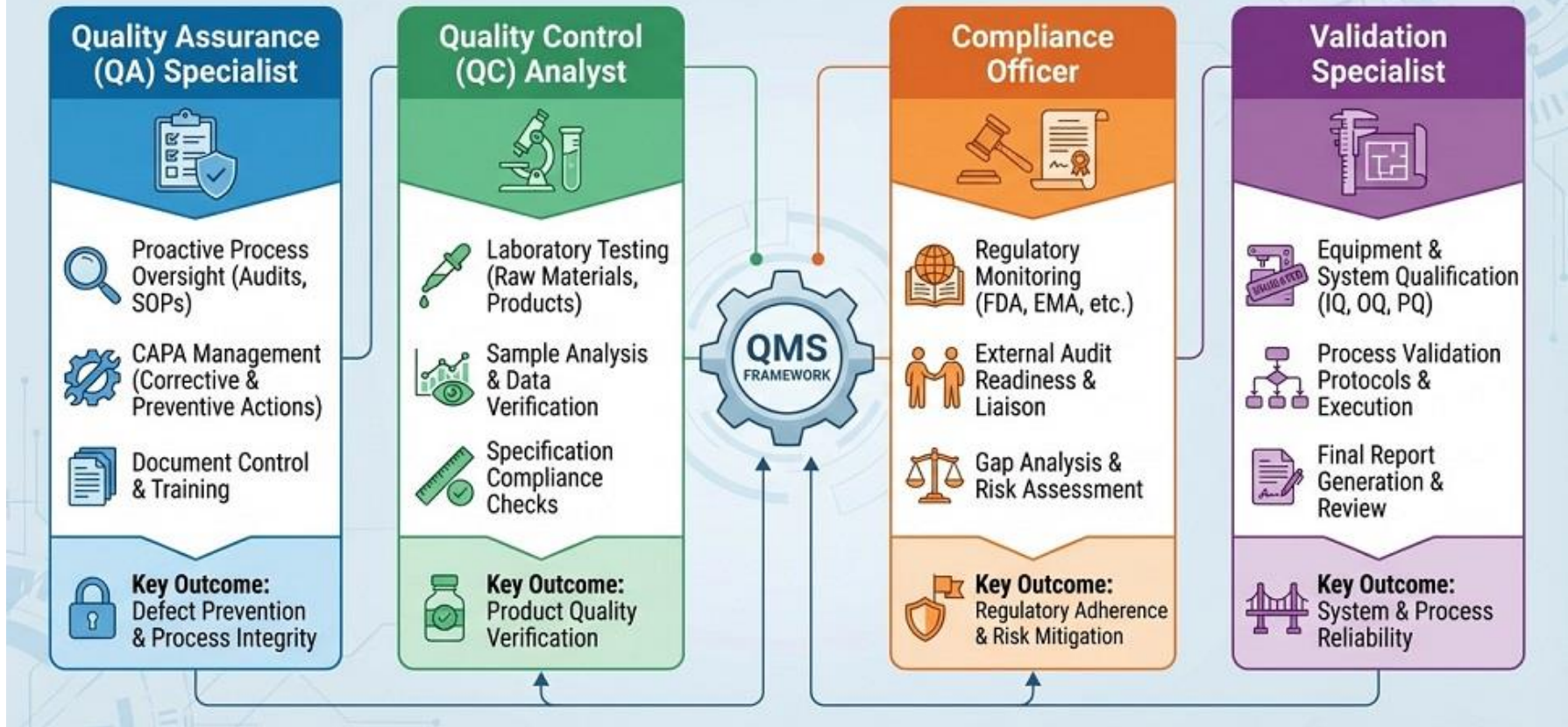
- Sistem manajemen mutu diatur dalam ICH Guideline Q10 dan diadopsi dalam CPOB
- Sistem manajemen mutu tidak lepas dari manajemen risiko mutu (Q9)
- Keduanya diadopsi dalam CPOB bagian Sistem Mutu Industri Farmasi

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System



- ICH Q10 mengatur mutu dari pengembangan produk secara kontinyu
- Pharmaceutical Quality System (PQS) mengatur seluruh siklus produk
- Enablers: mendukung PQS dalam menjalankan fungsinya

Overview of Pharmaceutical QMS Job Roles & Responsibilities



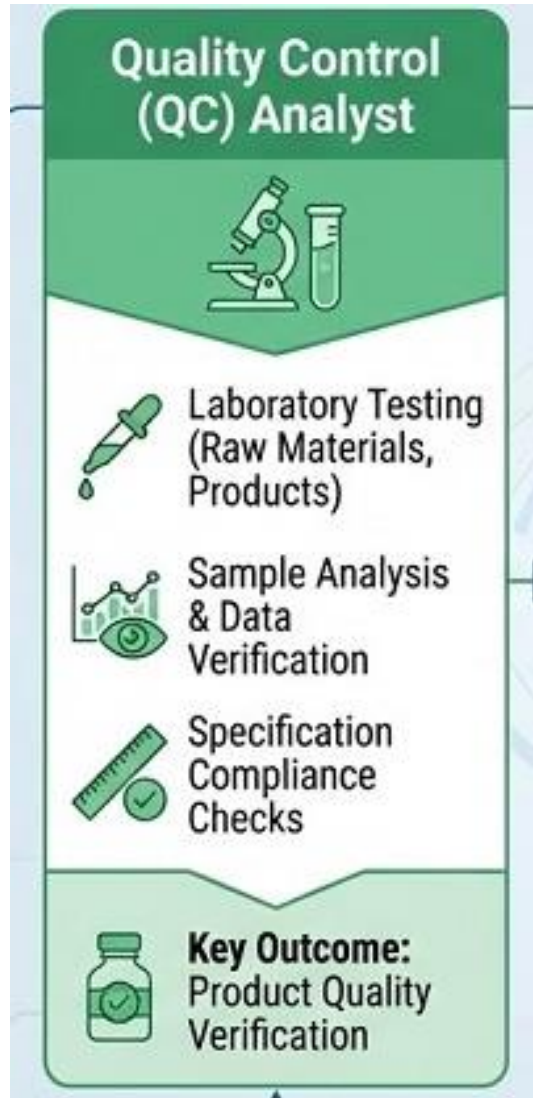
- Quality Management System (QMS): istilah yang lebih umum
- Pharmaceutical Quality System (PQS): QMS khusus untuk farmasi industri

Quality Assurance / Pemastian Mutu



- Memastikan produk farmasi memenuhi persyaratan (keamanan, kualitas, dan efektivitas)
- Tugas QA:
 1. Mengembangkan sistem mutu
 2. Menjalankan audit
 3. Mendorong kepatuhan terhadap protokol/SOP
 4. Memastikan kualitas produk sebelum dipasarkan
- QA adalah bagian yang harus memahami dan mengikuti GMP/CPOB secara konsisten

Quality Control / Pengawasan Mutu



- Menguji produk dan memastikan produk memenuhi standar mutu
- Tugas QC:
 1. Pengambilan sampel & pengujian
 2. Dokumentasi & pelaporan hasil pengujian
 3. Troubleshooting jika ada masalah produk
 4. Komunikasi cepat dengan bagian produksi
- QC adalah staf yang memahami pekerjaan di laboratorium dan mencegah produk yang tidak sesuai standar supaya tidak dirilis

Compliance Officer



- Memastikan industri farmasi mengikuti hukum dan regulasi yang berlaku
- Tugas Compliance Officer:
 1. Pengembangan kebijakan
 2. Review & pelatihan staf
 3. Audit kepatuhan
 4. Melaporkan hasil kepada bagian manajemen
- Compliance officer melindungi industri dari kehancuran reputasi

Validation Specialist



- Memastikan sistem, sarana dan prasarana industri farmasi terpelihara dengan baik
- Tugas validation specialist:
 1. Desain protokol uji validitas
 2. Melakukan uji validitas sistem, sarana, dan prasarana
 3. Pelaporan ke manajemen
 4. Memberikan solusi terhadap temuannya
- Validation specialists berperan penting dalam peningkatan keamanan dan kualitas produk

Kemampuan yang Harus Dimiliki oleh Staf PQS/QMS

Pemahaman GMP/CPOB

Kemampuan audit

- Membuat rencana audit
- Ketepatan identifikasi
- Memberikan masukan terhadap temuan
- Melakukan pelatihan kepatuhan terhadap staf

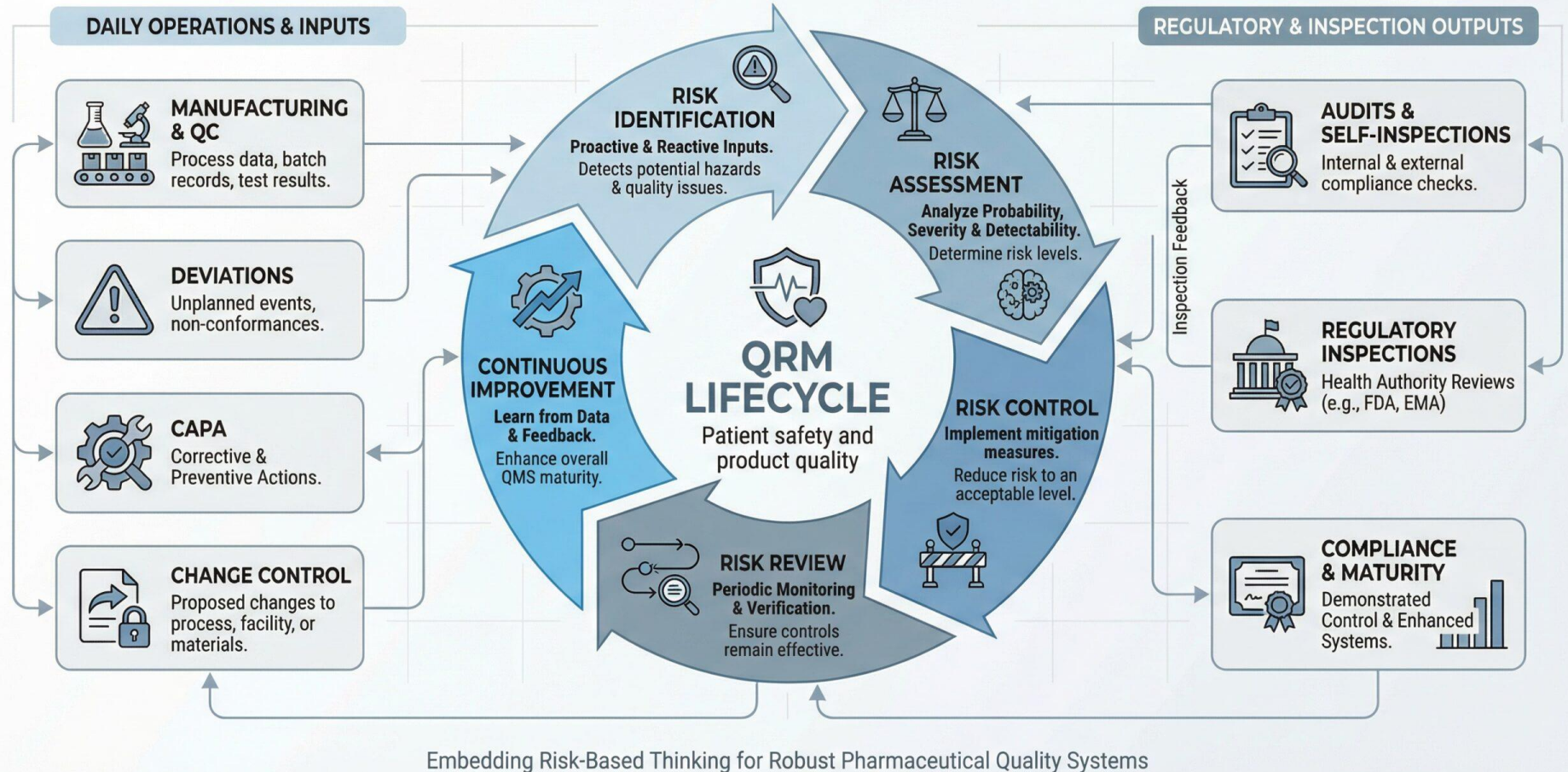
Kontrol dokumen dan manajemen perubahan

- Dokumen harus bisa diakses oleh petugas yang berkepentingan
- Mendokumentasikan seluruh perubahan dan revisi

Manajemen Risiko Mutu & Implementasi CAPA

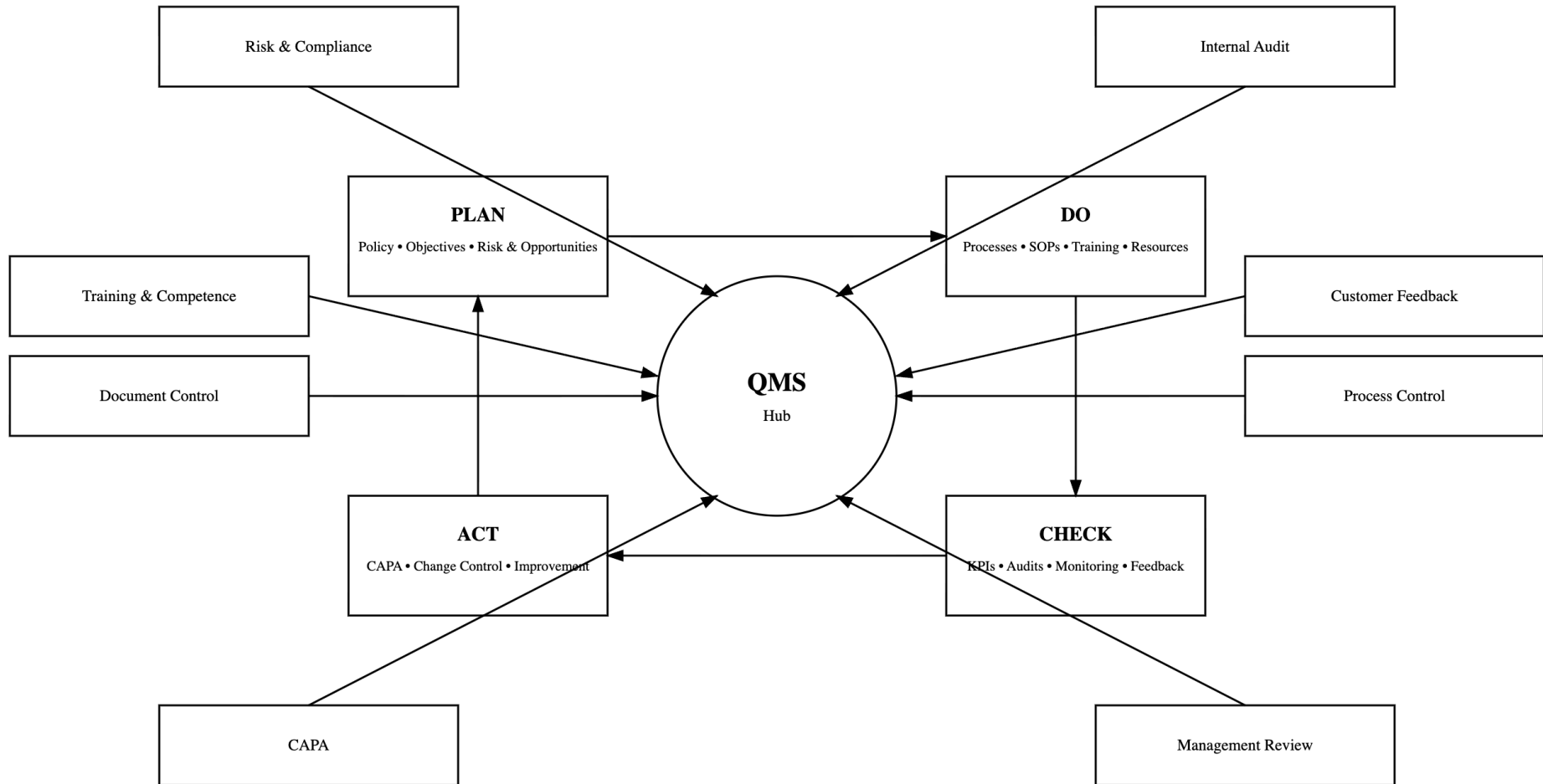
Manajemen Risiko Mutu / Quality Risk Management (QRM)

Quality Risk Management (QRM) Lifecycle in Pharmaceutical QMS: From Daily Operations to Regulatory Compliance



- Tim harus mengidentifikasi risiko secara proaktif, tidak menunggu terjadinya kesalahan

Continuous Improvement dalam QMS



- Beberapa istilah yang sering muncul dalam manajemen kualitas:

1. PDCA (Plan Do Check Action)
2. CAPA (Corrective and Preventive Action)
3. RCA (Root Cause Analysis)

Plan, do, check, act

Identify the issue

Define the problem, gather relevant data, and formulate a hypothesis. What exactly are you trying to achieve? What resources do you need?

Quickly try out a solution

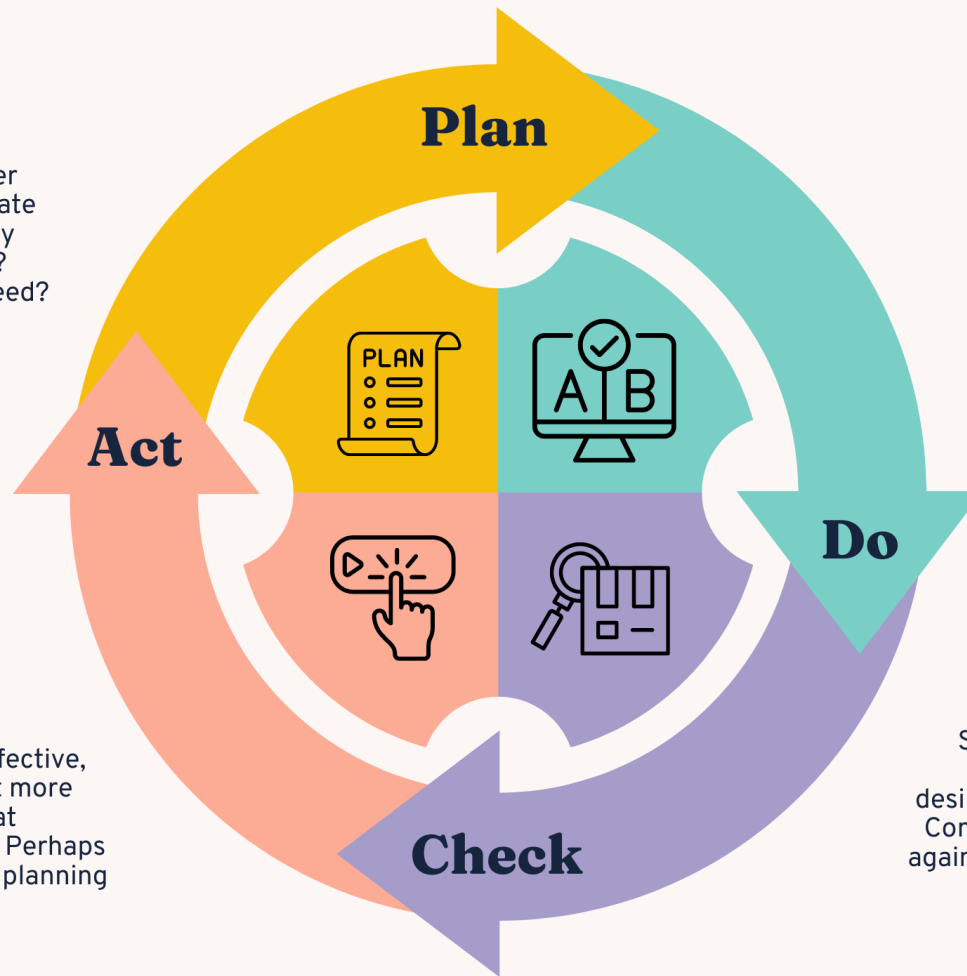
Implement your plan – but start small. This stage is a controlled experiment, not full-scale deployment.

Launch or adjust

If your solution proved effective, how can you implement it more widely? If it fell short, what adjustments are needed? Perhaps you need to return to the planning stage with new insights.

See if it works

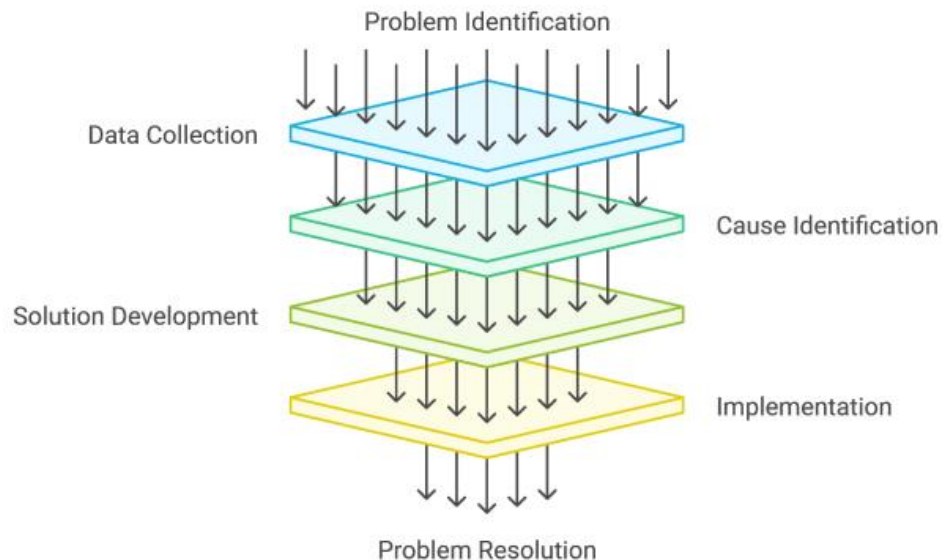
Step back and examine what happened. Did you get the desired result? Why or why not? Compare your actual outcomes against your predictions, looking for insights and unexpected consequences.





Root Cause Analysis

- RCA merupakan analisis secara sistematis untuk mencari alasan/penyebab utama dari suatu masalah



Comprehensive Root Cause Analysis (RCA) Methods Comparison

RCA Method	Type	Purpose/Focus	Complexity	Typical Use Cases
5 Whys	Questioning Technique	Drill down to root cause via repeated "Why?"	Low	Manufacturing, service issues, lean environment
Fishbone (Ishikawa)	Visual Causality	Identify failure paths via deductive reasoning	Low-Med	Engineering, safety, reliability
FMEA	Logical Tree Assessment	Identify failure modes and prioritize risks	High	Design-process engineering, aerospace, automotive
Pareto Analysis	Statistical Tool	Identify top causes using 80/20 rule	Low	Quality control, prioritization
TapRoot®	Structured RCA System	Systematic analysis using tools & checklists	High	Oil & gas, healthcare
Apollo RCA	Logic-Based RCA	Identify all contributing causes using logic	Medium-High	Complex systems, engineering, operations
Kepner-Tregoe	Decision Analysis	Rational process for problem-solving	Medium	Business decisions, IT troubleshooting
ScAT	Cause Tree System	Identify human, technical, & organizational failures	Medium-High	Maritime, offshore, industrial safety
RCA²	Process Safety RCA	Identify system weaknesses in healthcare	High	Hospitals, patient safety, healthcare con-
Bowtie Analysis	Visual Risk-RCA Tool	Link root causes to consequences with barriers	High	HSE-risk management, critical process
Cause Mapping	Visual Logical Map	Link all contributing causes and evidence	Medium	Operations, maintenance, reliability
Change Analysis	Comparative RCA	Analyze deviations between expected vs. actual	Medium	Process failure-troubleshooting, investigations

Terima kasih

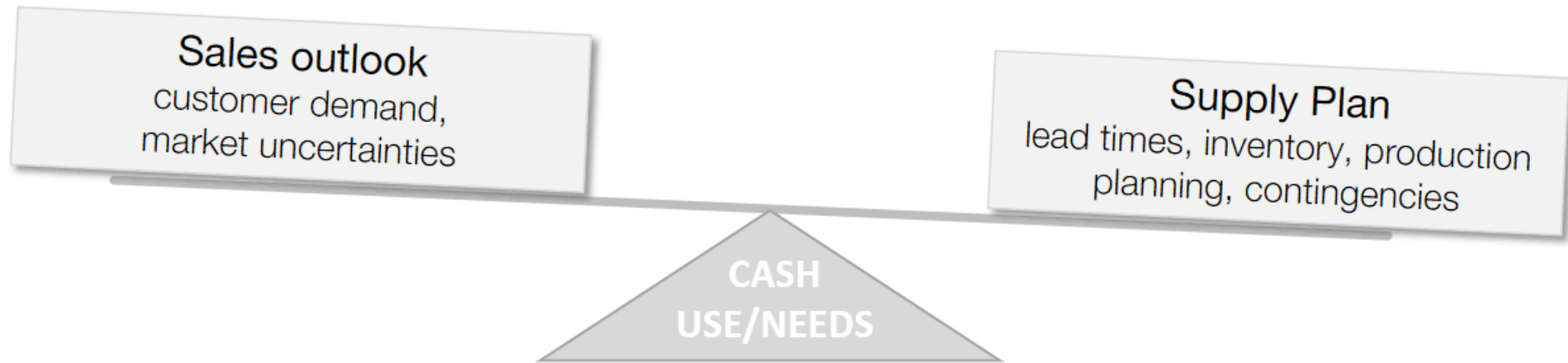
Farmasi Industri

Sistem Manajemen Perencanaan Penjualan

Dr. apt. Deamon Sakaraga, M.Biomed.



Suplai/Inventaris vs Permintaan Pasar



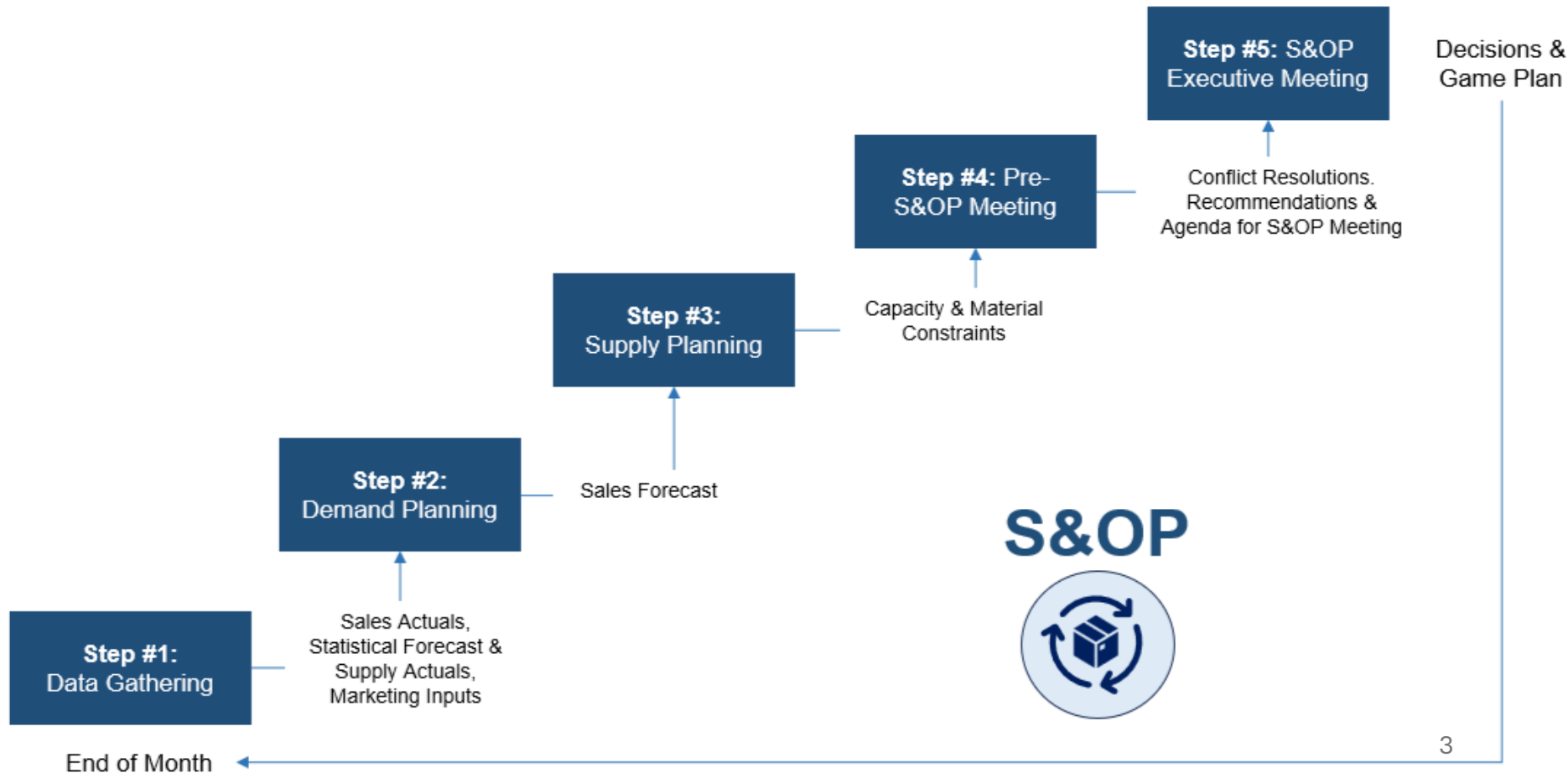
Bagaimana manajemen resiko kegagalan penjualan? (stok terlalu sedikit/banyak, supplier tidak jelas, dll)

Seberapa banyak biaya yang diperlukan? Bagaimana cara peramalannya?

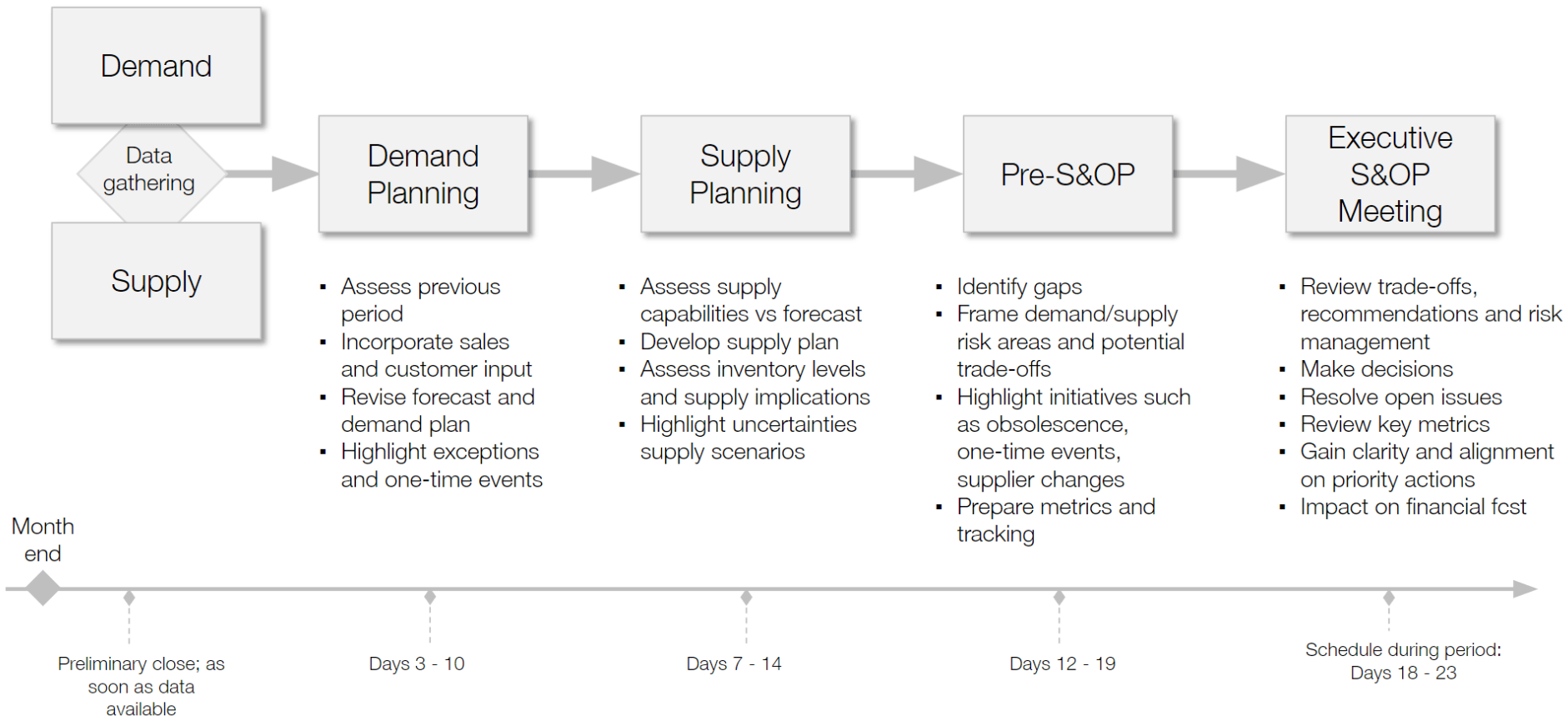
Bagaimana menyeimbangkan antara permintaan dan suplai?

Sales & Operation Planning (S&OP)

- S&OP adalah proses terstruktur untuk mengkoordinasikan antara marketing, sales, pelaksanaan, dan keuangan
- Tujuannya untuk meningkatkan performa bisnis berdasarkan data
- Umumnya dilakukan tiap bulan



Sales & Operation Planning (S&OP)



S&OP: Demand Planning

Demand Planning

- Assess previous period
- Incorporate sales and customer input
- Revise forecast and demand plan
- Highlight exceptions and one-time events

1. Analisis data yang telah dikumpulkan

2. Mempertimbangkan adanya "musim" dan promosi

3. Kolaborasi dengan tim sales & marketing

4. Forecasting / Peramalan

Days 3 - 10

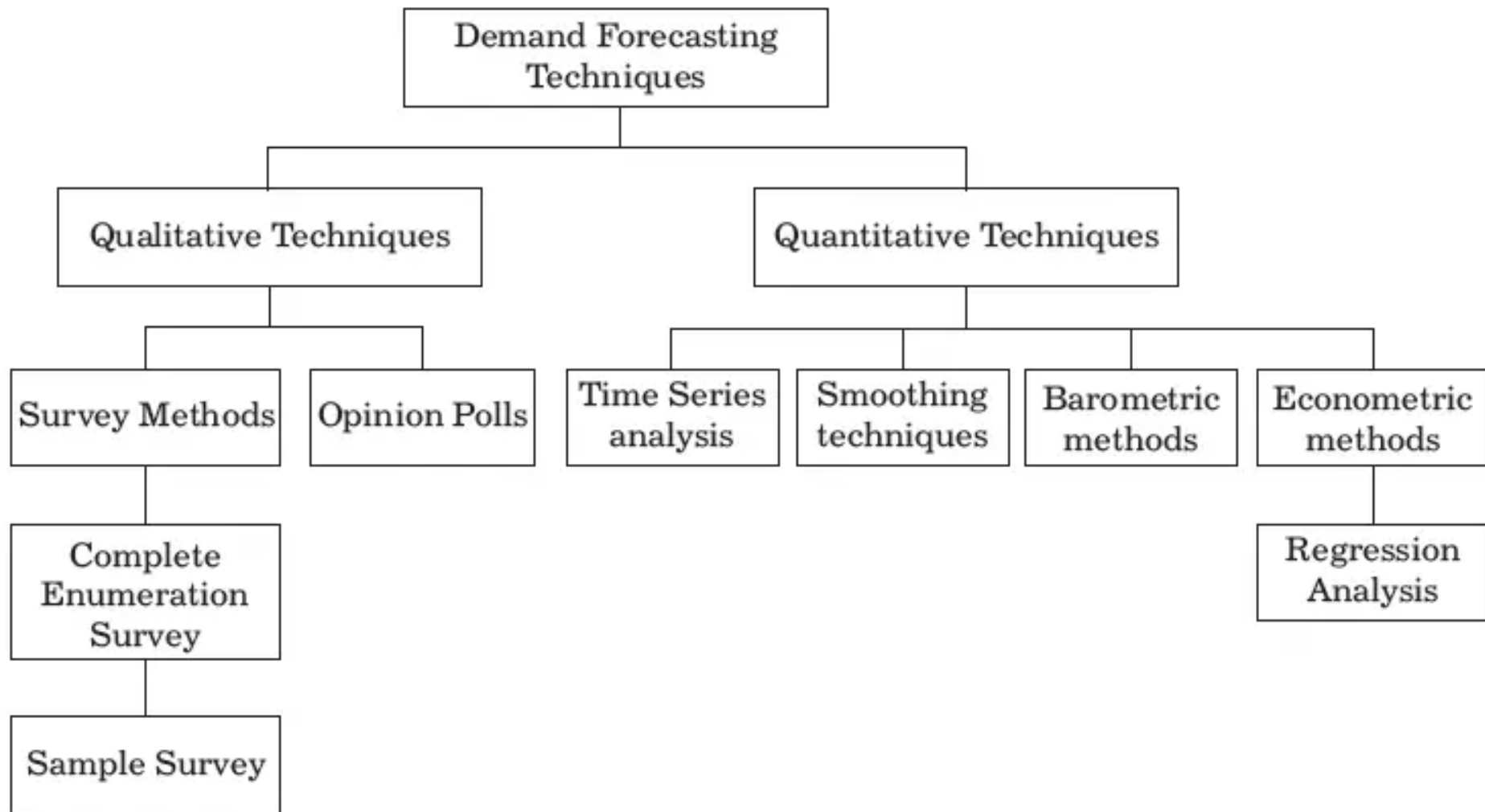
S&OP: Demand Planning - Forecasting

- **Forecasting / peramalan** adalah proses memperkirakan kebutuhan bahan baku produk, produk, maupun kebutuhan lain sebagai respons terhadap perubahan permintaan (pasar)
- **Fungsi forecasting:**
 - **Bagian Finance & Accounting:**
 - Dasar perencanaan budget dan kontrol biaya
 - **Bagian marketing**
 - Untuk perencanaan produk baru, kompensasi armada penjualan
 - **Bagian produksi**
 - Untuk membuat keputusan proses seleksi, perencanaan kapasitas, layout fasilitas produksi
 - Perencanaan produksi dan inventaris

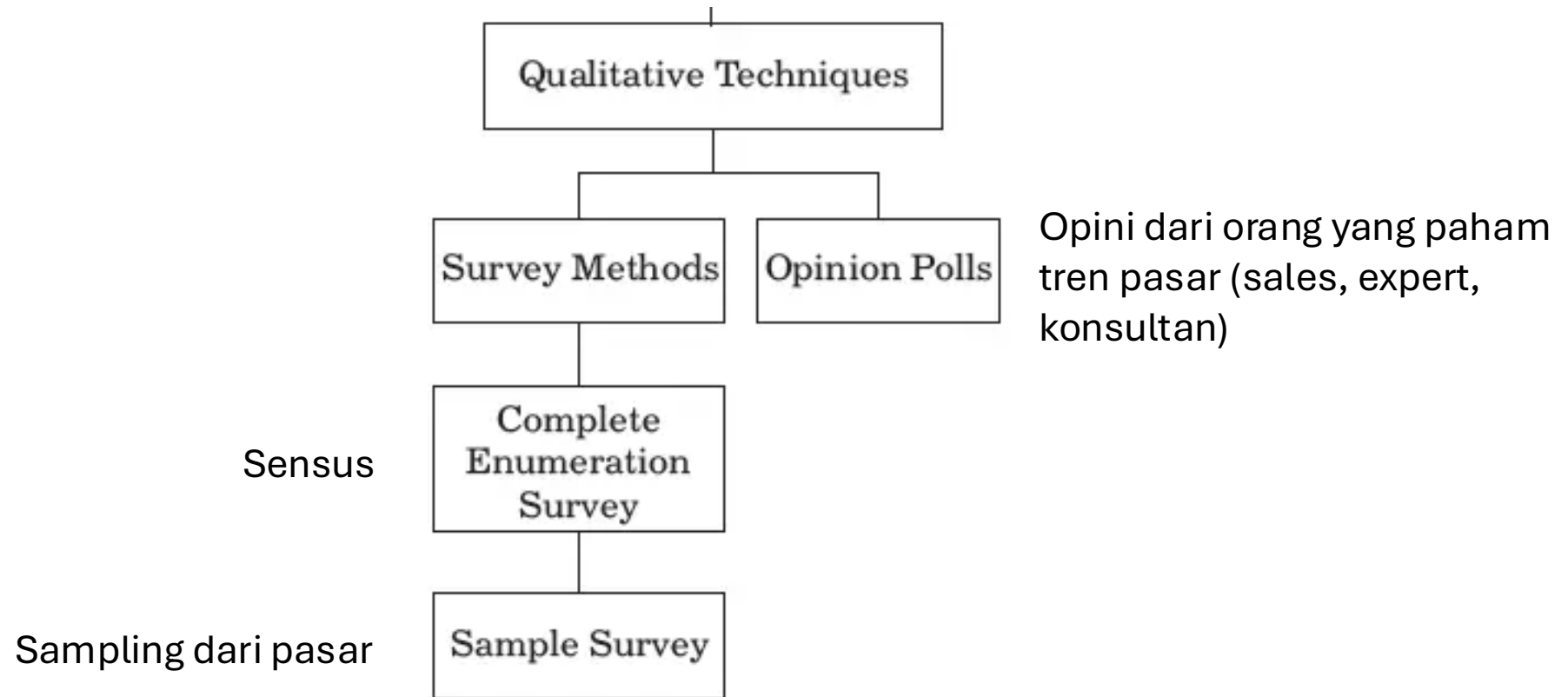
S&OP: Demand Planning - Forecasting

- **Forecasting** adalah tanggungjawab bagian **Pemasaran (Marketing)**
- Forecast yang buruk berakibat:
 - Inventory terlalu tinggi
 - PHK karyawan
 - Produktivitas turun
 - Permintaan tidak terpenuhi
 - Biaya produksi tinggi dan tidak efisien
 - Kehilangan kesempatan

S&OP: Demand Planning – Teknik Forecasting

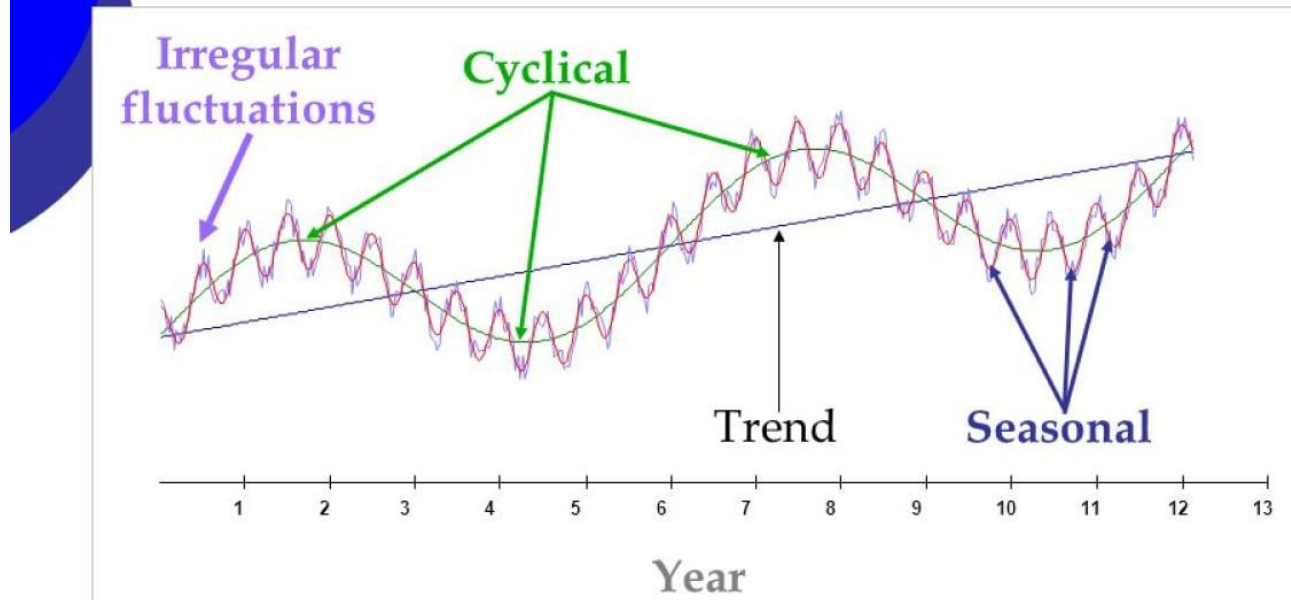


S&OP: Demand Planning – Teknik Forecasting



S&OP: Demand Planning – Teknik Forecasting

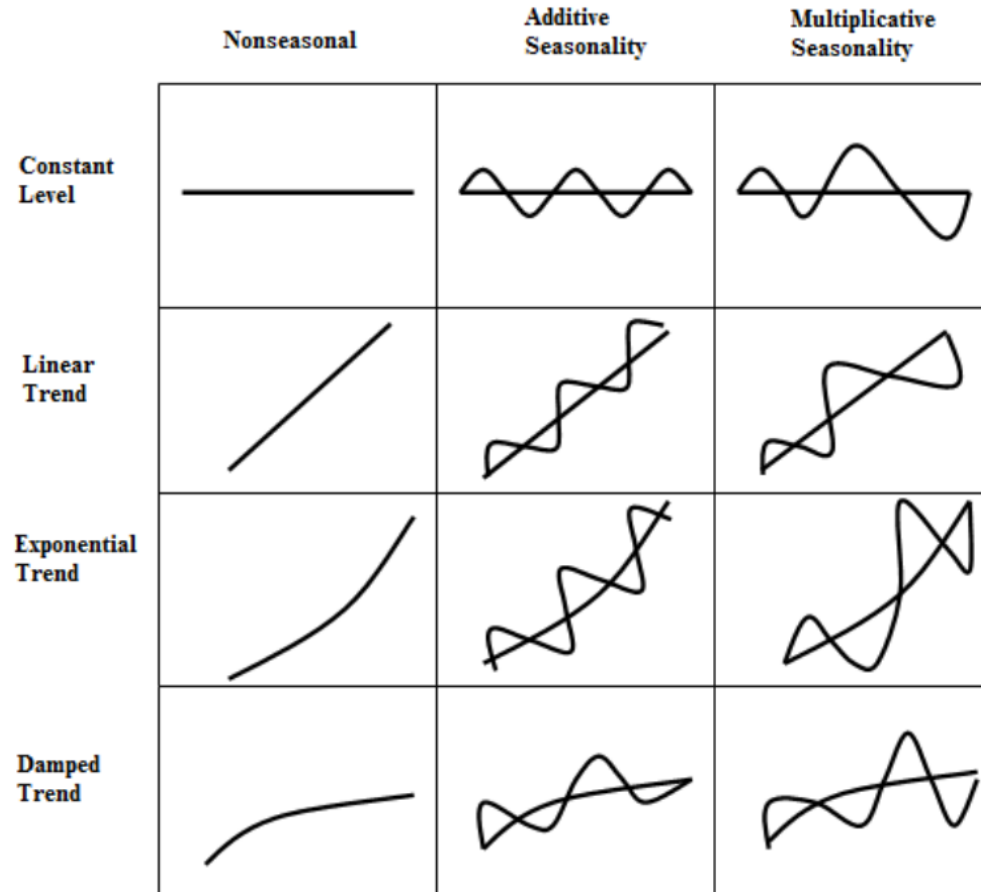
Components of Time Series Data



- **Season:** setiap waktu pasti ada fluktuasi berdasarkan “musim”
- **Trend:** adanya perubahan jangka panjang, baik positif/negative
- **Cycle:** adanya perubahan periodic dalam hitungan tahun (lebih panjang dari musim)
- **Irregularity:** data random, sulit dijelaskan, “unexplainable noise”

S&OP: Demand Planning – Teknik Forecasting

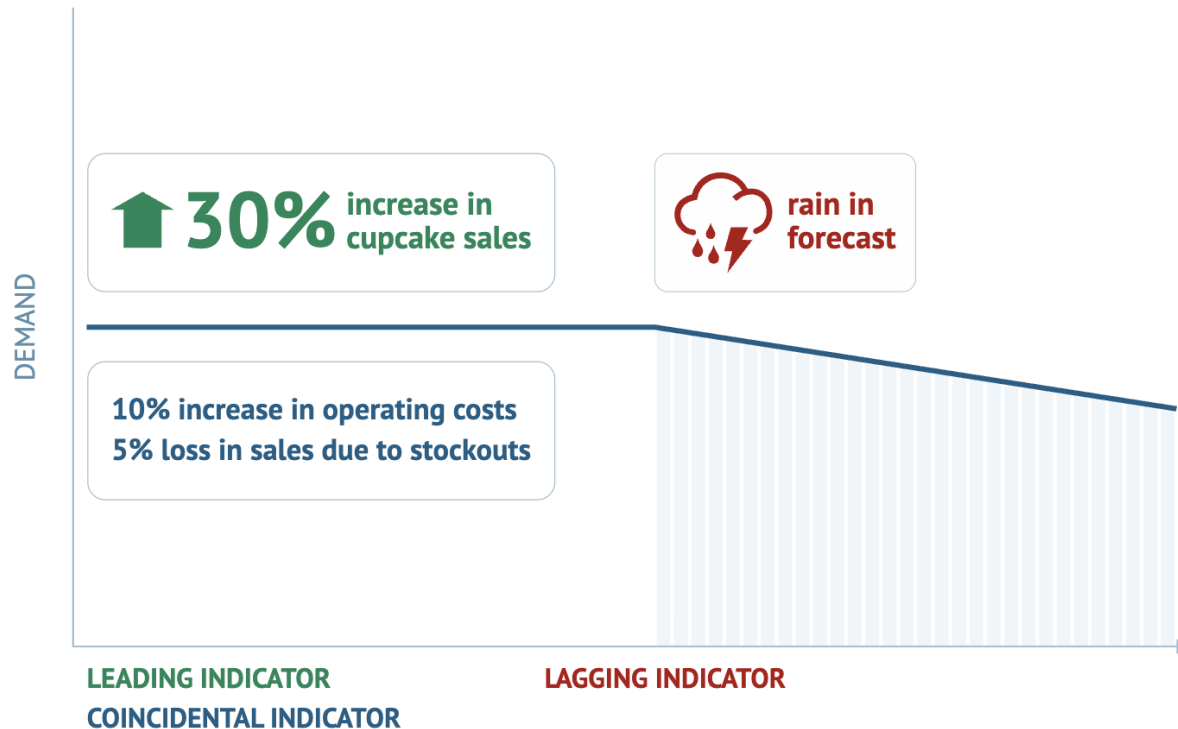
Graphic 4: Forecast profiles from Exponential Smoothing Models by Gardner (1987)



- Smoothing: salah satu metode prediksi dari time series
- Digunakan ketika trend yang terlihat tidak/kurang signifikan
- Menghilangkan variasi random (irregularity, dll)

S&OP: Demand Planning – Teknik Forecasting

BAROMETRIC DEMAND GRAPH FOR EMMA'S PASTRIES

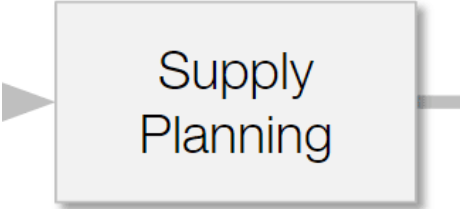


- **Leading indicator:** penyebab utama naik turunnya permintaan
- **Coincidental indicator:** factor penyerta leading indicator
- **Lagging indicator:** kondisi-kondisi yang mempengaruhi **prediksi** permintaan

Metode Econometrik

- Metode yang menggunakan **analisis statistik**
- Mempertimbangkan **berbagai variabel** (harga barang, income konsumen, perubahan kebijakan, dll.)
- **Lebih reliabel** dibandingkan metode lain
- Umumnya menggunakan **analisis regresi** (untuk prediksi)

S&OP: Supply Planning



Supply Planning

- Assess supply capabilities vs forecast
- Develop supply plan
- Assess inventory levels and supply implications
- Highlight uncertainties supply scenarios

1. Evaluasi kapasitas manufaktur/produksi

2. Evaluasi kapasitas supplier

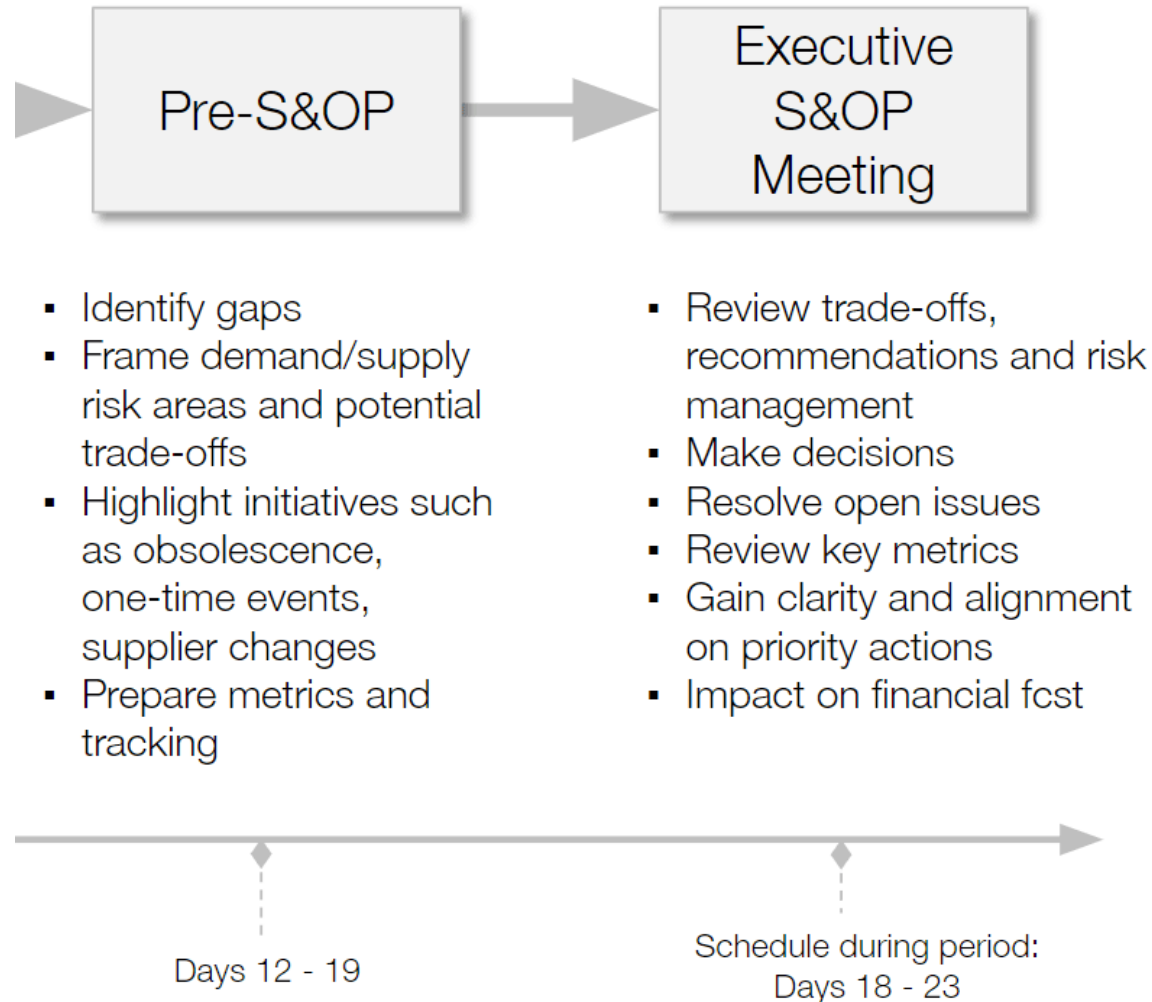
3. Penghitungan inventory buffer

4. Perencanaan logistik



Days 7 - 14

S&OP: Persiapan Pelaksanaan



Terima kasih

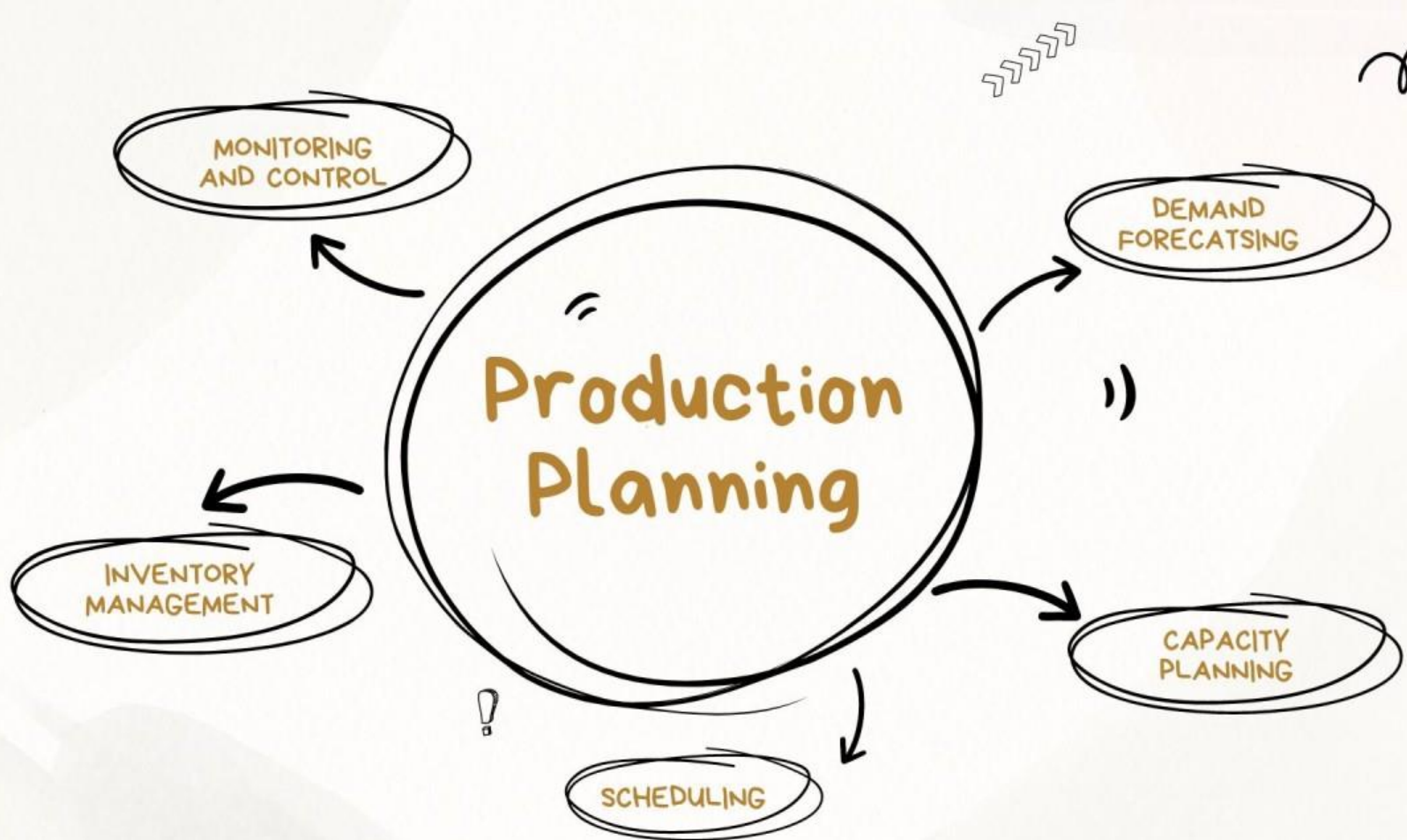
Farmasi Industri

Sistem Manajemen Perencanaan Produksi

Dr. apt. Deamon Sakaraga, M.Biomed.



Production Planning & Inventory Control (PPIC)



Penting untuk menjamin sumber yang ada digunakan secara efisien untuk mencapai tujuan produksi / *production goals*

Tujuan Utama dari PPIC



\$ Meminimalkan Biaya

Mengurangi biaya penyimpanan (*holding cost*) dan menghindari pemborosan bahan baku melalui perencanaan yang presisi.

⚙️ Optimalisasi Sumber Daya

Memastikan mesin dan tenaga kerja digunakan secara maksimal tanpa adanya penumpukan pekerjaan (*bottleneck*).

🕒 Ketepatan Waktu

Menjamin pengiriman produk ke pelanggan sesuai jadwal yang dijanjikan (*On-Time Delivery*) untuk menjaga kepuasan pelanggan.

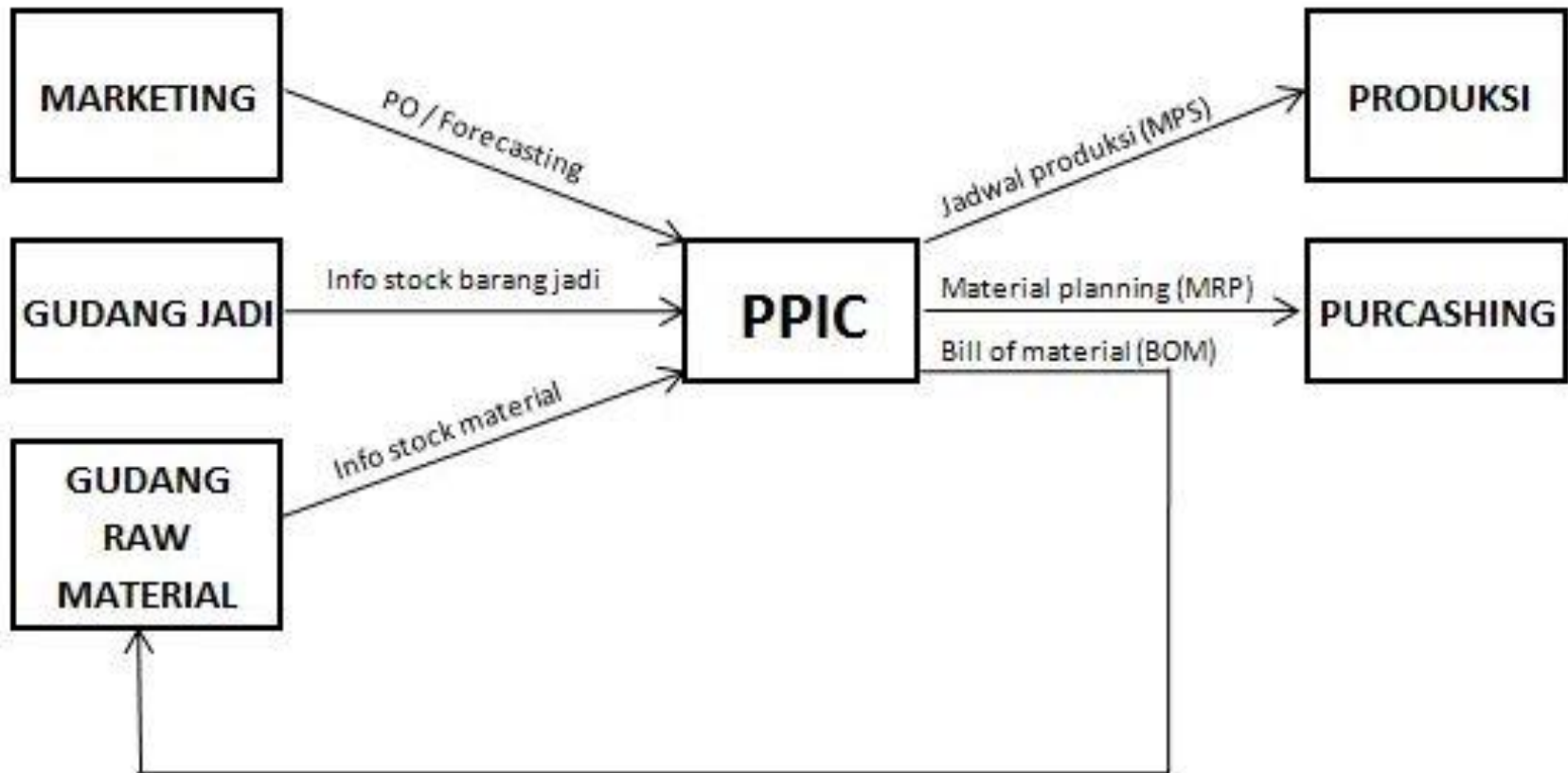
Alur Kerja PPIC



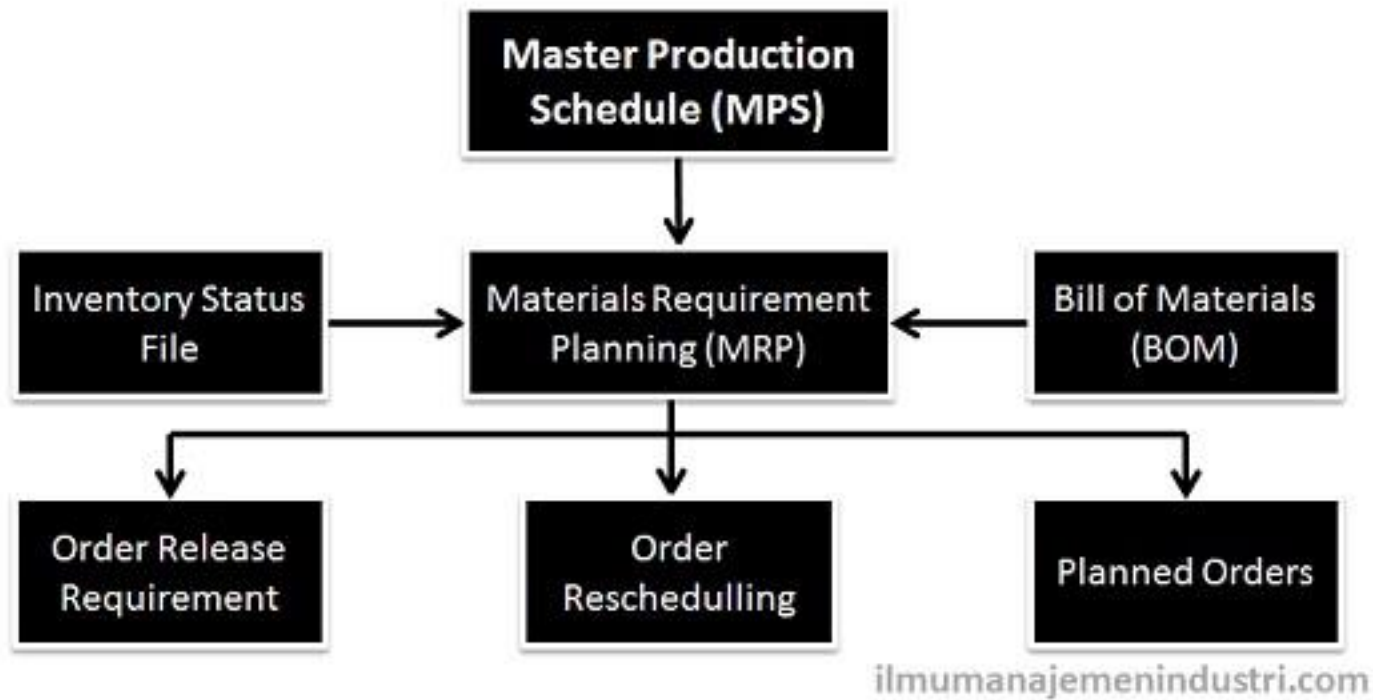
INPUT

PROSES

OUTPUT



PRODUCTION PLAN & PLAN INVENTORY CONTROL



- **MPS:** jadwal produksi induk → tahapan waktu dan jumlah produk jadi yang akan diproduksi
- **Inventory Status File:** hasil perhitungan persediaan dan kebutuhan bersih untuk setiap periode perencanaan
- **BOM:** daftar yang berisi jumlah masing-masing bahan baku
- **MRP:** rencana produksi untuk sejumlah produk dalam tenggang waktu tertentu.

Perbedaan MRP & MPS

Aspek	MRP	MPS
Focus	Mengelola bahan yang dibutuhkan untuk produksi	Mengelola rencana produksi secara keseluruhan
Time Horizon	Jangka pendek (beberapa minggu hingga bulan)	Jangka panjang (beberapa bulan hingga satu tahun)
Input	Bill of materials, tingkat persediaan, pesanan pelanggan	Perkiraan penjualan atau rencana permintaan, kapasitas produksi, kebijakan inventaris, inventaris saat ini
Output Utama	Daftar kebutuhan bahan untuk produksi	Jadwal produksi dengan rincian item, jumlah, line item, dan waktu

Inventory Management

Definisi Inventory

- Persediaan barang-barang yang digunakan untuk memenuhi kebutuhan produksi dan memberikan kepuasan pada kebutuhan organisasi / perusahaan

Komponen Inventory

- Bahan baku (raw materials)
- Bahan pengemas (packaging)
- Obat / produk jadi (finished product)
- Bahan setengah jadi (work in process/WIP)

Inventory Management

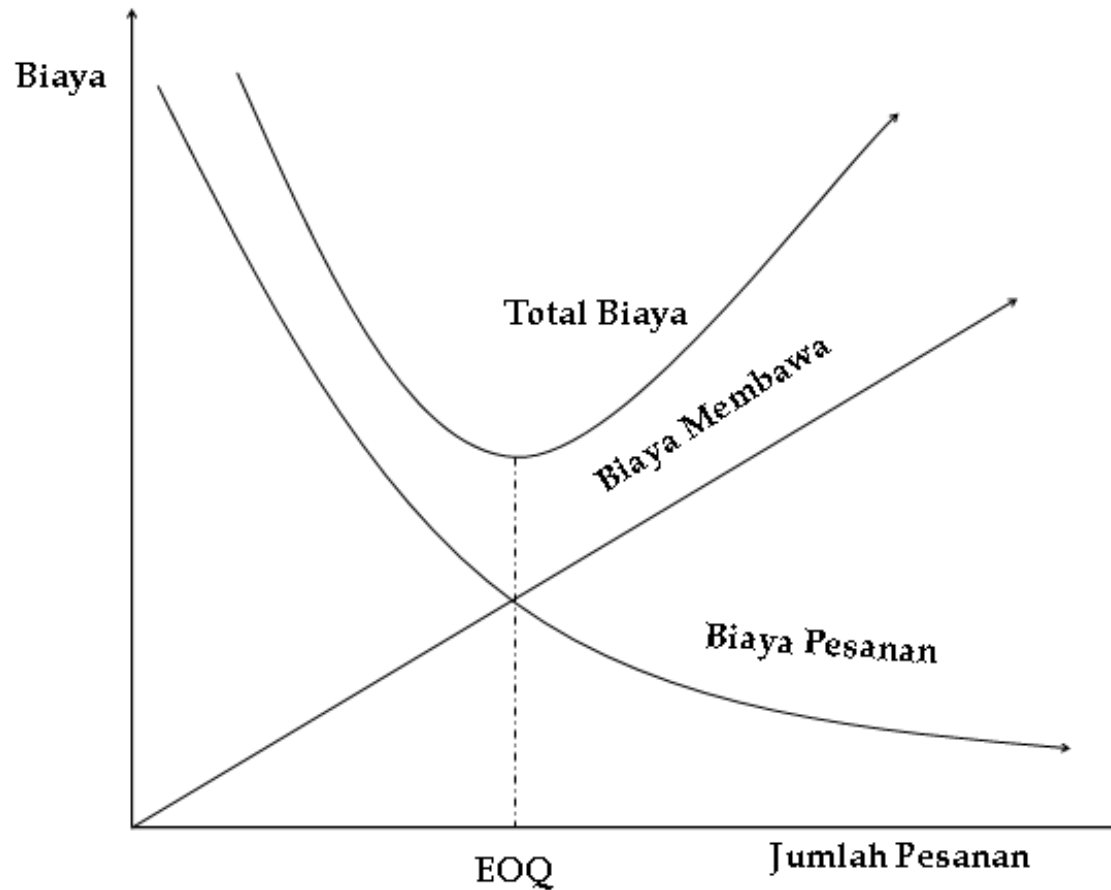
Mengapa perlu?

- Adanya unsur ketidakpastian permintaan (mendadak)
- Adanya unsur ketidak pastian dari supplier
- Adanya unsur ketidak pastian tenggang waktu pemesanan

Masalah dalam Inventory Control

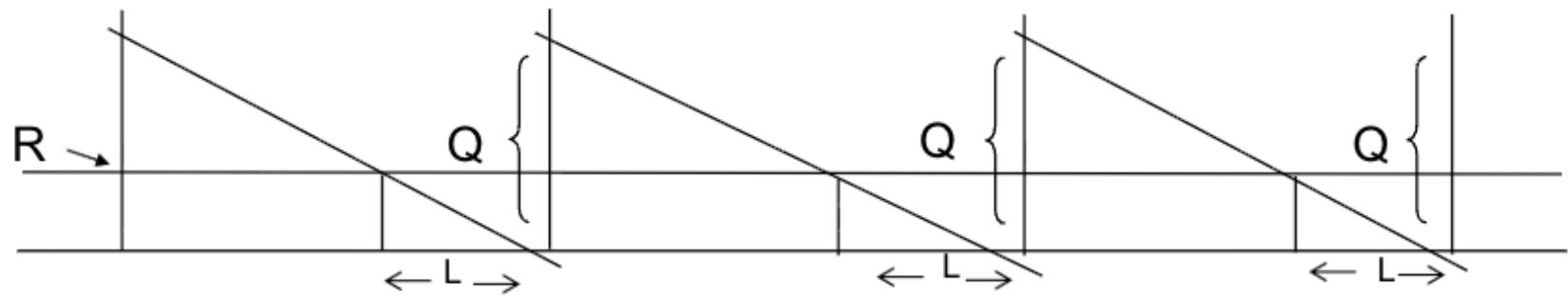
- Keuangan: menjaga inventory serendah mungkin (inventory = cost)
- Marketing: menjaga inventory setinggi mungkin untuk mendorong/antisipasi market
- Produksi: Inventory seoptimal mungkin untuk menjaga efisiensi produksi

Inventory Cost



Idealnya semua manajemen akan berujung pada total biaya yang paling optimal (EOQ: Economic Order Quantity)

Inventory Cost



Pada saat posisi persediaan menurun sampai titik R (*Reorder point*), saat itu dibuat order sebesar Q (*Quantity*).

Order akan datang sesuai dengan L (*Lead time*).

Demikian dilakukan secara berulang sesuai dengan siklus penggunaannya (*cycle of usage*).

$$R = m + s$$

R = reorder point

m = rata-rata kebutuhan selama waktu tenggang (*lead time*)

s = safety stock (*buffer stock*)

Terima kasih

Farmasi Industri

Sistem Inspeksi Diri & Audit Mutu

Dr. apt. Deamon Sakaraga, M.Biomed.



Inspeksi Diri vs Audit Mutu

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 7 TAHUN 2024
TENTANG
STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK
DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- 81 -

BAB 8

INSPEKSI DIRI

Inspeksi Diri

- Pemeriksaan dan penilaian oleh **tim/orang dalam organisasi sendiri**

Audit Mutu

- Pemeriksaan dan penilaian oleh **tim/spesialis dari luar organisasi**

Tujuan:

Evaluasi apakah semua aspek produksi dan pengawasan mutu industri farmasi memenuhi ketentuan CPOB

Hal-Hal yang Perlu Diperhatikan dalam Inspeksi Diri



1. Programnya dirancang untuk mendeteksi kelemahan dalam pelaksanaan CPOB

2. Dilakukan secara independent, rinci, dan objektif

3. Dilakukan secara rutin

4. Dilakukan pada situasi khusus misalnya saat ada penarikan obat atau penolakan yang berulang

5. Didokumentasikan secara lengkap

6. Harus ada program penindaklanjutan yang efektif

Pelaksanaan Inspeksi Diri

Prosedur

- Harus ada instruksi tertulis

Tim

- Minimal 3 orang yang berpengalaman & memahami CPOB
- **PJ**: manajer QA

Frekuensi

- Minimal 1x dalam setahun

Paska Inspeksi

- Membuat laporan
- Membuat saran perbaikan
- Melakukan tindak lanjut

Contoh Rencana

Rencana Inspeksi Diri Tahun 2013															
Area	Bulan	Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Agu	Sep	Okt	Nov	Des	Catatan	
Pengawasan Mutu	Rencana														
	Pelaksanaan														
Penimbangan & Sampling	Rencana														
	Pelaksanaan														
Produksi	Rencana														
	Pelaksanaan														
Pengemasan Sekunder	Rencana														
	Pelaksanaan														
Bagian Teknik dan Sistem Penunjang Kritis	Rencana														
	Pelaksanaan														
Penerimaan Bahan, Gudang Bahan, Gudang Produk Jadi, Pengiriman	Rencana														
	Pelaksanaan														
Sistem Mutu dan QA	Rencana														
	Pelaksanaan														
Disusun oleh	Dikaji oleh				Disetujui oleh										Distribusi : - Kepala Pabrik - Manajer Produksi - Manajer Pengawasan Mutu - Manajer Teknik - Manajer Logistik

Tingkat Kekritisan Temuan

Tingkat Kekritisan	Terdiri dari antara lain
Kritis (C) Adalah kekurangan yang memengaruhi mutu obat dan dapat mengakibatkan reaksi fatal terhadap kesehatan konsumen sampai kematian.	• Pencemaran silang bahan atau produk. • Produk steril diletakkan terbuka di daerah nonaseptis. • Air Murni atau Air untuk Injeksi tercemar. • Salah penandaan. • Personil yang belum terlatih bekerja di daerah pengisian steril / aseptis.
Berdampak Besar (M) Adalah kekurangan yang memengaruhi mutu obat tetapi tidak berdampak fatal terhadap kesehatan konsumen	• Peralatan ukur utama tidak dikalibrasi atau di luar batas kalibrasi. • Penyimpangan dalam proses tidak didokumentasi dengan benar. • Ketidaklengkapan pengisian catatan bets. • Tidak dilakukan inspeksi terhadap perusahaan penerima kontrak.
Berdampak Kecil (m) Adalah kekurangan yang kecil pengaruhnya terhadap mutu obat dan tidak berdampak terhadap kesehatan konsumen.	• Pembersihan gudang tidak sesuai jadwal. • Permukaan dinding retak. • Catatan ditulis dengan pensil. • Seragam kerja tidak dipakai secara benar.

Audit Mutu

- Pelengkap program inspeksi diri
- Meliputi pemeriksaan dan penilaian **seluruh atau sebagian manajemen mutu** dengan tujuan spesifik untuk meningkatkannya
- Umumnya dilaksanakan oleh:
 - Spesialis dari luar
 - Tim independen; atau
 - Tim khusus yang dibentuk oleh manajemen

Audit dan Persetujuan Pemasok

- Penanggungjawab bagian manajemen mutu (pemastian mutu / QA) bertanggungjawab memberi persetujuan pemasok yang dapat diandalkan memasok bahan awal dan pengemas yang memenuhi spesifikasi
- Harus dibuat daftar pemasok yang telah disetujui dan selalu dikaji ulang
- Harus dilakukan evaluasi sebelum pemasok disetujui.
 - Mempertimbangkan riwayat pemasok
 - Mempertimbangkan sifat bahan yang dipasok

Terima kasih

PENGANTAR

- Industri farmasi memiliki peran strategis peningkatan pelayanan kesehatan kepada masyarakat.
- Kegiatan industri farmasi berpotensi untuk menimbulkan berbagai dampak terhadap lingkungan, baik terhadap aspek fisik, kimiawi, biologis serta aspek sosial-ekonomi-budaya.
- Perlu dilakukan upaya-upaya pengelolaan lingkungan, agar tetap lestari dan bermanfaat bagi kehidupan manusia dan makhluk hidup lainnya.

Pengelolaan Lingkungan adalah upaya terpadu dalam pemanfaatan, penataan, pengawasan, pengendalian, pemulihan, dan pembangunan lingkungan.

Kegiatan-kegiatan industri, sebagaimana industri farmasi, memiliki potensi pencemaran lingkungan baik di udara, air maupun tanah akibat pembuangan limbah cair, padat maupun gas yang berupa asap, partikel debu dan gangguan suara/kebisingan.



Menurut undang-undang tentang pengelolaan lingkungan hidup No. 23/1997,

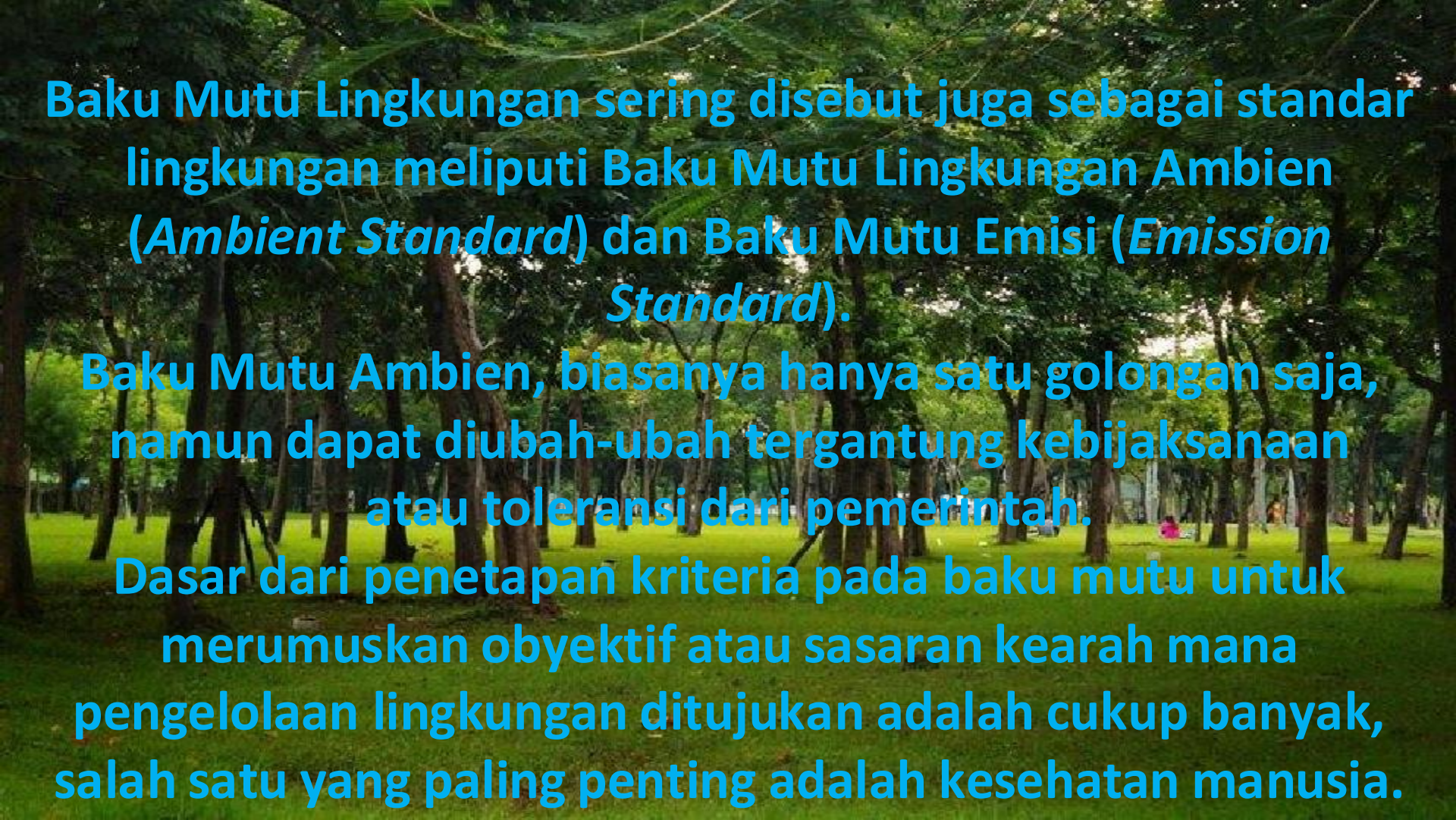
Limbah adalah sisa suatu usaha dan/atau kegiatan.

Limbah bahan berbahaya dan beracun adalah sisa suatu usaha dan/atau kegiatan yang mengandung bahan berbahaya dan/atau beracun yang karena sifat dan/atau konsentrasinya dan/atau jumlahnya, baik secara langsung maupun tidak langsung, dapat mencemarkan dan/atau merusakkan lingkungan hidup, dan/atau dapat membahayakan lingkungan hidup, kesehatan, kelangsungan hidup manusia, serta makhluk hidup lain

BAKU MUTU LINGKUNGAN*

Baku Mutu Lingkungan adalah ukuran batas atau kadar makhluk hidup, zat, energi, atau komponen yang ada atau harus ada dan/atau unsur pencemar yang ditenggang keberadaanya dalam suatu sumber daya tertentu sebagai unsur lingkungan hidup.

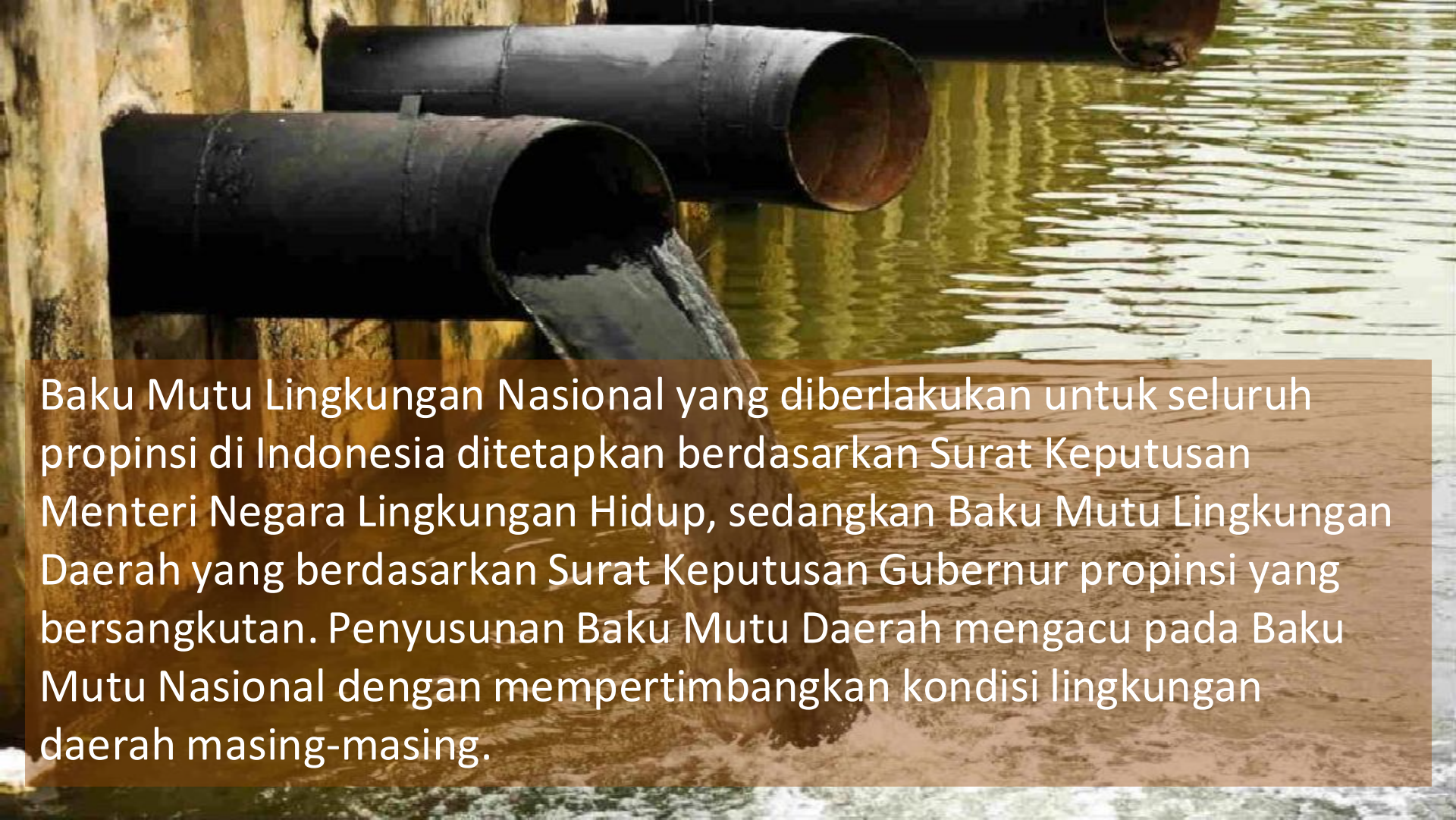
*UU No. 32 Tahun 2009

A lush green park with many trees and a grassy area. The text is overlaid on the image in a bright blue color.

Baku Mutu Lingkungan sering disebut juga sebagai standar lingkungan meliputi Baku Mutu Lingkungan Ambien (*Ambient Standard*) dan Baku Mutu Emisi (*Emission Standard*).

Baku Mutu Ambien, biasanya hanya satu golongan saja, namun dapat diubah-ubah tergantung kebijaksanaan atau toleransi dari pemerintah.

Dasar dari penetapan kriteria pada baku mutu untuk merumuskan obyektif atau sasaran kearah mana pengelolaan lingkungan ditujukan adalah cukup banyak, salah satu yang paling penting adalah kesehatan manusia.



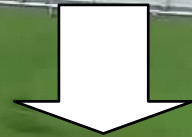
Baku Mutu Lingkungan Nasional yang diberlakukan untuk seluruh propinsi di Indonesia ditetapkan berdasarkan Surat Keputusan Menteri Negara Lingkungan Hidup, sedangkan Baku Mutu Lingkungan Daerah yang berdasarkan Surat Keputusan Gubernur propinsi yang bersangkutan. Penyusunan Baku Mutu Daerah mengacu pada Baku Mutu Nasional dengan mempertimbangkan kondisi lingkungan daerah masing-masing.

Limbah Industri Farmasi

Sumber Pencemaran/Limbah Industri Farmasi :

- Limbah Gas/Pencemaran udara
- Limbah Padat
- Limbah Suara dan Getaran
- Limbah Cair

HARUS DIKELOLA



DAMPAK SEKECIL
MUNGKIN

Pengelolaan Limbah/Pencemaran Udara

Sumber Pencemaran :

- Debu selama proses produksi
- Uap lemari asam di laboratorium
- Uap solvent proses film coating
- Asap Steam boiler, generator listrik dan incenerator

Tolak Ukur Dampak :

Peraturan Menteri Negara Lingkungan Hidup No. 07 Tahun 2007 tentang Baku Mutu Emisi Sumber Tidak Bergerak Bagi Ketel Uap

Upaya Pengelolaan Lingkungan

- Lemari asam → dilengkapi dgn exhaust fan dan cerobong ± 6 m dilengkapi dgn absorbent
- Solvent di ruang coating → digunakan dust collector (wet system)
- Debu disekitar mesin produksi → dipasang penyedot debu dan dust collector unit
- Asap dari Genset dan Incenerator → dibuat cerobong asap ± 6 m

Pemantauan

Kualitas udara di dalam dan di luar lingkungan industri, meliputi kadar H_2S , NH_3 , SO_2 , CO , NO_2 , O_3 , TSP (debu), Pb

PENGELOLAAN LIMBAH UDARA



Pengelolaan limbah udara industri farmasi dengan *dust collector*

Pengelolaan Limbah/Pencemaran Udara

BAKU MUTU EMISI SUMBER TIDAK BERGERAK BAGI KETEL UAP YANG MENGGUNAKAN BAHAN BAKAR MINYAK

No.	Parameter	Baku Mutu
1.	Partikulat	200 mg/m ³
2.	Sulfur Dioksida (SO ₂)	700 mg/m ³
3.	Nitrogen Oksida (NO ₂)	700 mg/m ³
4.	Opasitas	15 %

Catatan:

- Nitrogen Oksida ditentukan sebagai NO₂.
- Volume Gas dalam keadaan standar (25°C dan tekanan 1 atm).
- Konsentrasi partikulat dikoreksi sebesar 3 % Oksigen.
- Opasitas digunakan sebagai indikator praktis pemantauan dan dikembangkan untuk memperoleh hubungan korelatif dengan pengamatan total partikel.

Pengelolaan Limbah Padat

Sumber Pencemaran :

- Debu/serbuk obat dari sistem pengendalian debu (dust collector)
- Obat rusak/kadaluwarsa/obat sub standart (reject)
- Kertas, karton, plastik bekas, botol dan aluminium foil dan sampah Rumah tangga
- Lumpur dari proses Instalasi Pengolahan Air Limbah

Tolak Ukur Dampak :

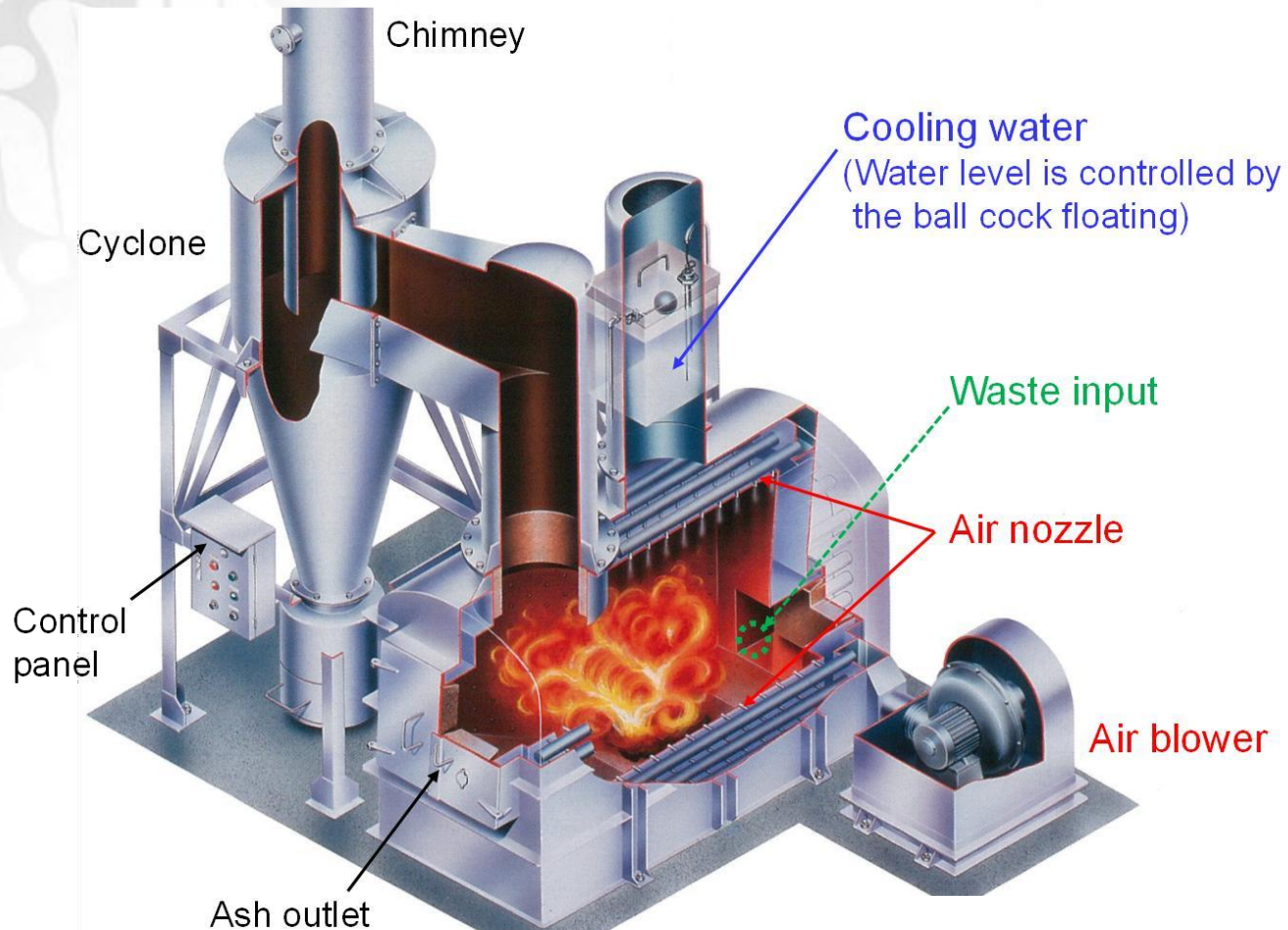
SK Men LH No. 50/MENLH/1995 tentang Baku Mutu Tingkat Kebauan
Lingkungan pabrik yg bersih, tidak berbau, tidak ada limbah B-3, sampah tertata rapi

Upaya Pengelolaan Lingkungan

- Sampah domestik dibuatkan tempat sampah
- Sisa – sisa kertas, karton, plastik dan aluminium foil dikumpulkan kemudian dijual ke pengumpul sampah (perusahaan daur ulang sampah)
- Debu/sisa-sisa serbuk, obat rusak/kadaluwarsa serta lumpur dari IPAL di bakar di incenerator atau diserahkan kepada pihak ketiga → LIMBAH B3

Pemantauan

Kualitas lingkungan (kebersihan) di dalam area industri dan kadar H_2S di sekitar area pabrik



Pengolahan Limbah Padat

Pengelolaan Limbah Padat

No.	Parameter	Satuan	Nilai Batas	Metoda Pengukuran	Peralatan
1	Amoniak (NH_3)	ppm	2,0	Metoda Indofenol	Spektrofotometer
2	Metil Merkaptan (CH_3SH)	ppm	0,002	Absorbsi Gas	Gas Kromatograf
3	Hidrogen Sulfida (H_2S)	ppm	0,02	a. Merkuri tiosinat b. Absorbsi Gas	Spektrofotometer Gas Kromatograf
4	Metil sulfida ($((\text{CH}_3)_2)\text{S}$)	ppm	0,01	Absorbsi Gas	Gas Kromatograf
5	Stirena ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2$)	ppm	0,1	Absorbsi Gas	Gas Kromatograf

Lampiran Keputusan Menteri Negara Lingkungan Hidup No. 50 Tahun 1996 tanggal 25 november 1996

Pengelolaan Limbah/Pencemaran Cair



Limbah Industri Farmasi berasal dari :

- Bekas cucian peralatan produksi, laboratorium, laundry dan rumah tangga
- Kamar Mandi dan WC
- Bekas reagensia di Laboratorium

Tolak Ukur Dampak :

- Peraturan Menteri Lingkungan Hidup Republik Indonesia Nomor 5 Tahun 2014 Tentang Baku Mutu Air Limbah

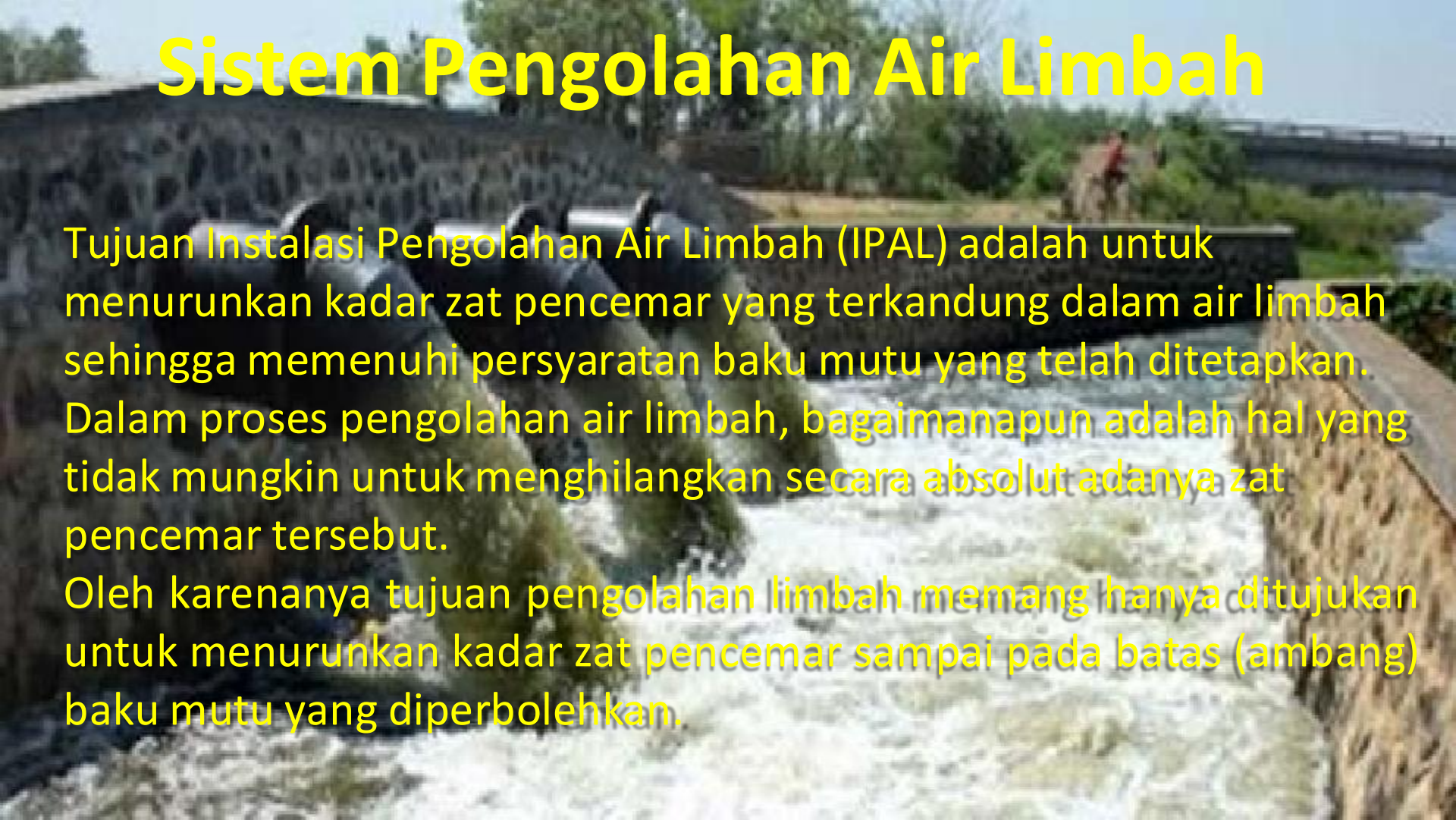
Upaya Pengelolaan Lingkungan

- Membuat Instalasi Pengolahan Air Limbah (IPAL)

Pemantauan

- Kualitas badan air permukaan inlet dan outlet saluran limbah, meliputi kadar COD, BOD, pH, TSS, N total serta parameter lain termasuk indikator biologis dan mikrobiologi
- Kualitas badan sungai sebelum dan sesudah outlet IPAL

Sistem Pengolahan Air Limbah

The background image shows a wastewater treatment plant. In the foreground, there are large, dark, curved concrete structures, possibly part of a sedimentation tank or a large pipe. Water is flowing through these structures, creating white foam and splashes. In the background, there are more concrete structures, some greenery, and a person standing on a walkway. The sky is clear and blue.

Tujuan Instalasi Pengolahan Air Limbah (IPAL) adalah untuk menurunkan kadar zat pencemar yang terkandung dalam air limbah sehingga memenuhi persyaratan baku mutu yang telah ditetapkan. Dalam proses pengolahan air limbah, bagaimanapun adalah hal yang tidak mungkin untuk menghilangkan secara absolut adanya zat pencemar tersebut.

Oleh karenanya tujuan pengolahan limbah memang hanya ditujukan untuk menurunkan kadar zat pencemar sampai pada batas (ambang) baku mutu yang diperbolehkan.

INSTALASI PENGOLAHAN AIR LIMBAH (IPAL)

Pengertian IPAL

IPAL (Instalasi Pengolahan Air Limbah) adalah suatu perangkat peralatan teknik beserta perlengkapannya yang memproses/mengolah air sisa proses produksi pabrik, rumah tangga, dll.

Manfaat IPAL

IPAL sangat bermanfaat bagi manusia serta makhluk hidup lainnya, antara lain:

- a. Mengolah Air Limbah domestik atau industri, agar air tersebut dapat di gunakan kembali sesuai kebutuhan masing-masing
- b. Membuat air limbah yang akan di alirkan ke sungai tidak tercemar
- c. Menjaga kehidupan biota-biota sungai.

Tujuan IPAL

Adapun tujuan IPAL yaitu untuk menyaring dan membersihkan air yang sudah tercemar dari baik domestik maupun bahan kimia industri.

Sistem Pengolahan Air Limbah

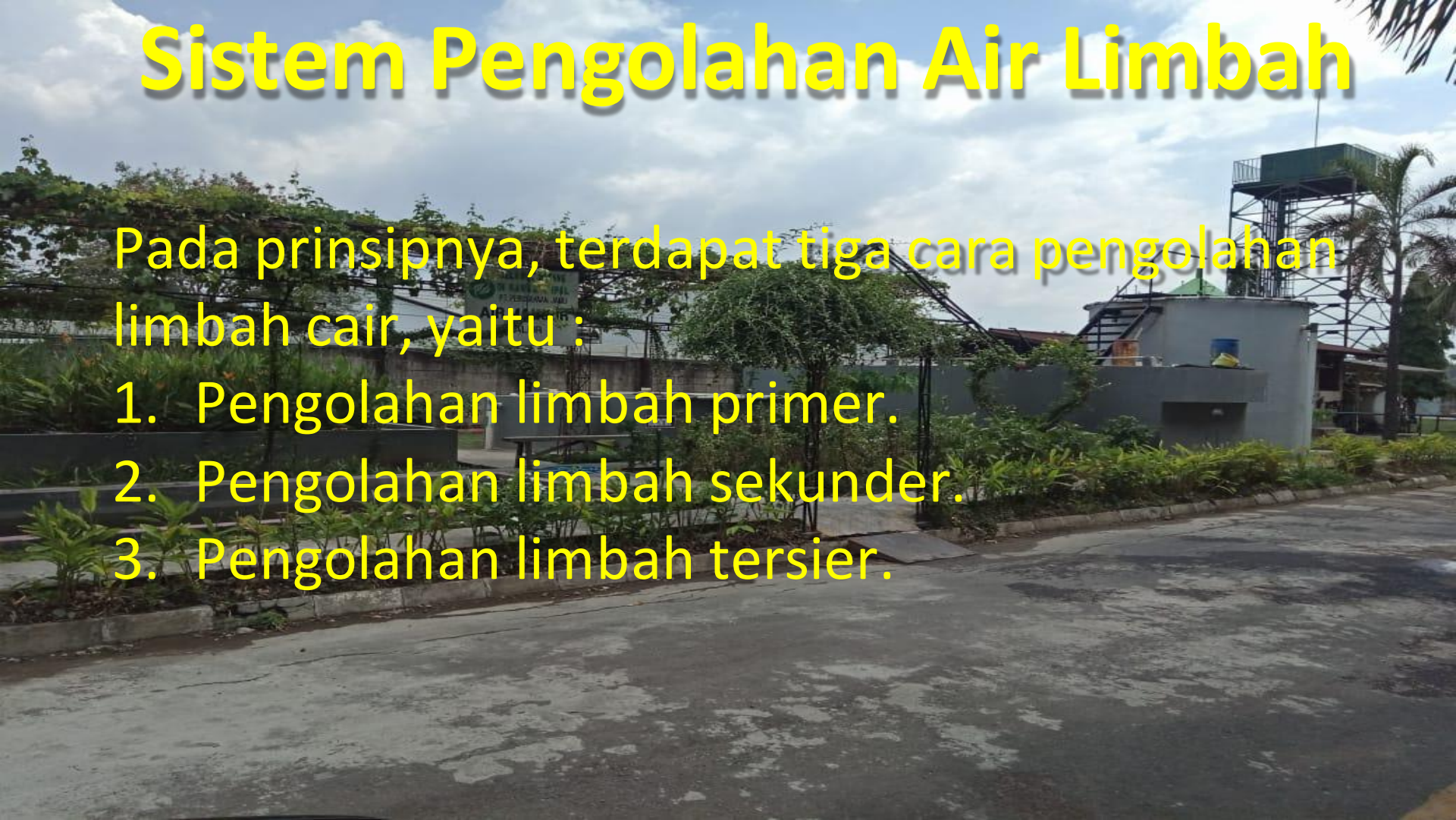
Dalam pengolahan limbah cair, terdapat 3 hal yang perlu diperhatikan, yaitu:

1. Karakteristik dari Limbah.
2. Kemampuan Badan Air (*assimilative capacity*)
3. Peraturan Tentang Limbah yang Berlaku

Sistem Pengolahan Air Limbah

Pada prinsipnya, terdapat tiga cara pengolahan limbah cair, yaitu :

1. Pengolahan limbah primer.
2. Pengolahan limbah sekunder.
3. Pengolahan limbah tersier.



Pengolahan Limbah **Primer**

Tujuan pengolahan limbah pada tahap ini adalah menghilangkan buangan yang tidak larut. Terdapat 4 tahap, yaitu :

1. **Screening.** Pada tahap ini ini berisi usaha-usaha untuk mengurangi atau menghilangkan bahan buangan yang besar, seperti sampah, plastik, botol bekas, kayu, barang rongsokan dan sisa-sisa lain yang berukuran besar. Untuk menghilangkan limbah ini dapat dibuat saringan dengan menggunakan kasa atau ijuk. Benda yang tertangkap saringan tersebut selanjutnya dapat diambil secara manual atau dengan alat mekanis secara periodik dan kontinyu (misalnya setiap pagi dan/atau setiap sore).
2. ***Canal Longitudinal*.** Benda-benda yang masih dapat melewati saringan kasa besi atau ijuk (misalnya pasir) diendapkan dengan menggunakan semacam kanal yang bagian bawahnya dibuat agak melebar (*canal longitudinal*). Benda-benda yang mengendap dibagian bawah kanal tersebut selanjutnya dapat diambil secara pada waktu-waktu tertentu secara periodik

Pengolahan Limbah **Primer**

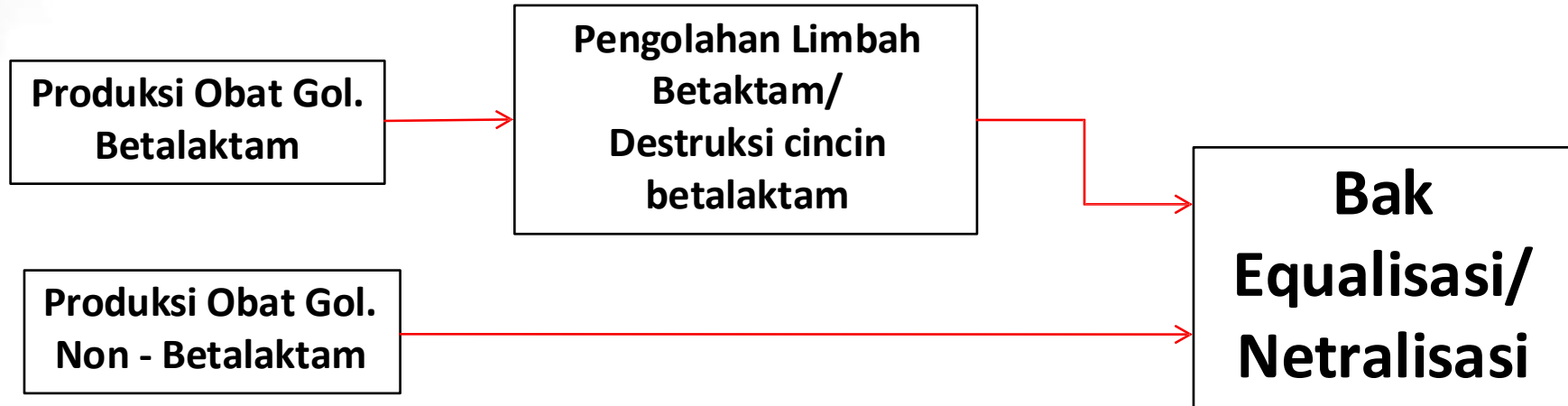
3. **Penghilangan lemak, minyak dan sejenisnya.** Tahap ini mempunyai prinsip bahwa lemak, minyak dan sejenisnya memiliki berat jenis yang lebih kecil dari air sehingga akan mengapung di bagian atas air. Untuk menghilangkan jenis kotoran ini, air limbah dialirkan ke kolam yang berukuran relatif luas dan memiliki aliran rendah dan tenang. Kotoran lemak, minyak dan sejenisnya selanjutnya secara periodik dan kontinu diambil secara mekanis
4. **Menghilangkan zat padat tersuspensi.** Pada tahap ini dilakukan dengan cara mengalirkan limbah cair ke dalam suatu saluran yang dilengkapi dengan penyaring-penyaring dari kasa yang diperuntukan untuk menyaring zat yang tersuspensi.

Sebelum masuk ke tahap pengolahan limbah sekunder, limbah dilakukan proses equalisasi di bak Equalisasi



BAK NETRALISASI (KHUSUS LIMBAH **BETALAKTAM**)

- Limbah cair Betalaktam perlu treatment khusus, karena bisa sangat berbahaya karena reaksi **hipersensitifitas** dari **cincin betalaktam**
- **Treatment khusus :**
Pemecahan cincin betalaktam, sebelum dicampur dengan limbah hasil produksi non-betalaktam dengan menggunakan NaOH hingga pH 10 - 11 sebelum dialirkan ke bak Equalisasi.



BAK EQUALISASI

Equalisasi **bukan** merupakan suatu proses pengoiahan tetapi merupakan suatu cara / teknik untuk meningkatkan efektivitas dari proses pengolahan selanjutnya.

Keluaran dari bak equalisasi adalah adalah parameter operasional bagi unit pengolahan sellanjutnya seperti flow, level/derajat kandungan pollutant, temperatur, padatan

Kegunaan dari equalisasi adalah :

1. Membagi dan meratakan volume pasokan (influent) untuk masuk pada proses treatment.
2. Meratakan variabel & fluktuasi dari beban organik untuk menghindari shock loading pada sistem pengolahan biologi
3. Meratakan pH untuk meminimalkan kebutuhan chemical pada proses netralisasi.
4. Meratakan kandungan padatan (Solid Suspended, koloidal, dan lain sebagainya) untuk meminimalkan kebutuhan chemical pada proses koagulasi dan flokulasi.



BAK EQUALISASI

Dilihat dari fungsinya tersebut, unit bak equalisasi sebaiknya dilengkapi dengan mixer, atau secara sederhana konstruksi/peletakan dari pipa inlet dan outlet diatur sedemikian rupa sehingga menimbulkan efek turbulensi.

Idealnya pengeluaran (discharge) dari equalisasi dijaga konstan selama periode 24 jam, biasanya dengan cara pemompaan maupun cara cara lain yang memungkinkan.



Pengolahan Limbah **SEKUNDER**

- Prinsip pengolahan limbah pada tahap ini adalah untuk menghilangkan kontaminan-kontaminan lain yang tidak terproses pada pengolahan primer.
- Secara garis besar kontaminan yang dapat dihilangkan dibedakan dalam 3 macam, yaitu :
 - Padatan tersuspensi (*solid suspended*),
 - Senyawa-senyawa organik terlarut, dan
 - Senyawa-senyawa anorganik terlarut.
- Terdapat beberapa cara untuk menghilangkan kontaminan-kontaminan ini, diantaranya adalah :
 - Dengan cara filtrasi sederhana,
 - Penambahan suatu koagulator,
 - Penambahan arang aktif (terutama untuk menurunkan kadar fenol), serta
 - Penambahan bahan-bahan kimia dengan bahan-bahan *floculant* (misalnya Al_2O_3 , $\text{Ca}(\text{OH})_2$, kaporit, dan lain sebagainya).

Pengolahan Limbah **TERSIER**

- Prinsip pengolahan pada tahap ini adalah untuk menurunkan COD dan BOD serta menambah oksigen terlarut (*dissolved oxygen/DO*).
- Terdapat beberapa metode: fisik, biologis maupun mekanis-biologis.



Aerasi = Penambahan oksigen secara mekanik



Biologis - Anaerop



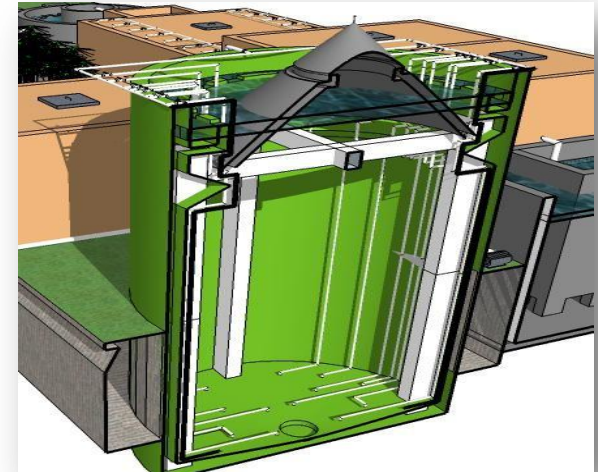
Biologis – Aerop

UASB

UASB merupakan singkatan *dari Upflow Anaerobic Sludge Blanket*. Reaktor ini merupakan reaktor anaerob, di mana pada operasinya pengolahan limbah dibantu dengan bakteri-bakteri anaerob.

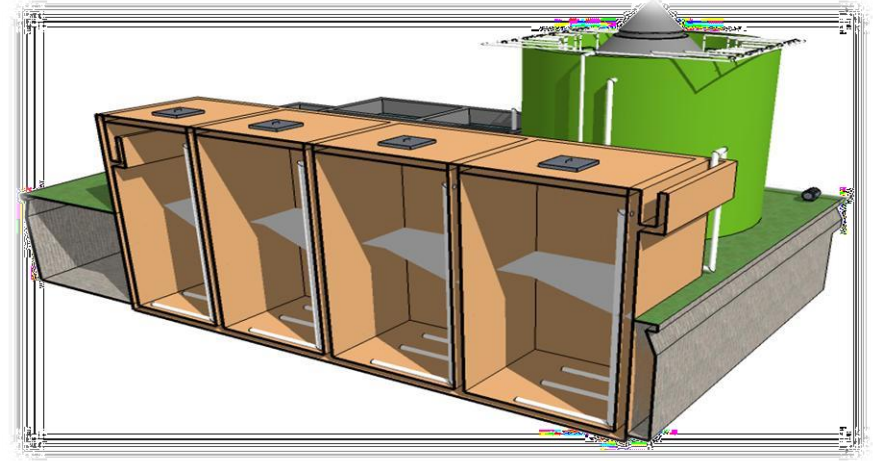
UASB memiliki fungsi sebagai berikut:

- Mengumpulkan, memisahkan, dan mengeluarkan biogas yang terbentuk
- Mengurangi turbulensi di dalam kompartemen pengendapan yang terjadi akibat pembentukan gas
- Memungkinkan terjadinya pemisahan lumpur secara sedimentasi, flokulasi, atau terperangkap di dalam sludge blanket
- Membatasi ekspansi sludge bed
- Mencegah terjadinya wash-out lumpur (terbawanya lumpur ke aliran effluent).



BAK *ANAEROBIC*

- Pengolahan air limbah anaerob merupakan pengolahan air limbah dengan mikroorganisme tanpa injeksi udara/oksigen kedalam proses pengolahan.
- Pengolahan air limbah anaerob bertujuan untuk merombak bahan organik dalam air limbah menjadi bahan yang lebih sederhana yang tidak berbahaya.
- Disamping itu pada proses pengolahan anaerob akan dihasilkan gas-gas seperti gas CH_4 dan CO_2 .



BAK AERASI

BAK AERASI / ACTIVATED SLUDGE

- Aerasi adalah suatu proses penambahan udara/oksigen dalam air dengan cara memberikan gelembung - gelembung halus udara dan membiarkannya naik melalui air dengan menggunakan alat (aerator)



Proses Aerasi

DRYING BED

- *Drying bed* berfungsi untuk menampung lumpur pengolahan baik dari proses kimia (daf) maupun proses biologi dan memisahkan lumpur yang bercampur dengan air dengan cara proses penguapan menggunakan energy penyinaran matahari.



BAK CLARIFIER

- **Clarifier** adalah alat/tempat untuk menjernihkan air yang keruh dengan cara melakukan pengendapan, untuk mempercepat pengendapan lazimnya ditambahkan chemical koagulan dan flokulan agar terjadi proses *koagulasi* dan *flokulasi* pada air.
- *Koagulasi* adalah pemisahan padatan yang tersuspensi dalam air melalui proses kimia.
- *Flokulasi* adalah proses penggabungan dari flok-flok kecil sehingga membentuk partikel yang lebih besar dengan harapan semakin besar gumpalan padatan maka kecepatan pengendapan yang dihasilkan lebih besar.



BAK WETLAND

- **Constructed wetland** merupakan suatu rawa buatan yang di buat untuk mengolah air limbah domestik, untuk aliran air hujan dan mengolah lindi (leachate) atau sebagai tempat hidup habitat liar lainnya
- Wetland dapat berupa biofilter yang dapat meremoval sediment dan polutan seperti logam berat.
- Wetland juga bisa menggunakan tanaman/tumbuhan tertentu misalnya parikesit, melati air, atau kana



Manfaat dan Fungsi Wetland

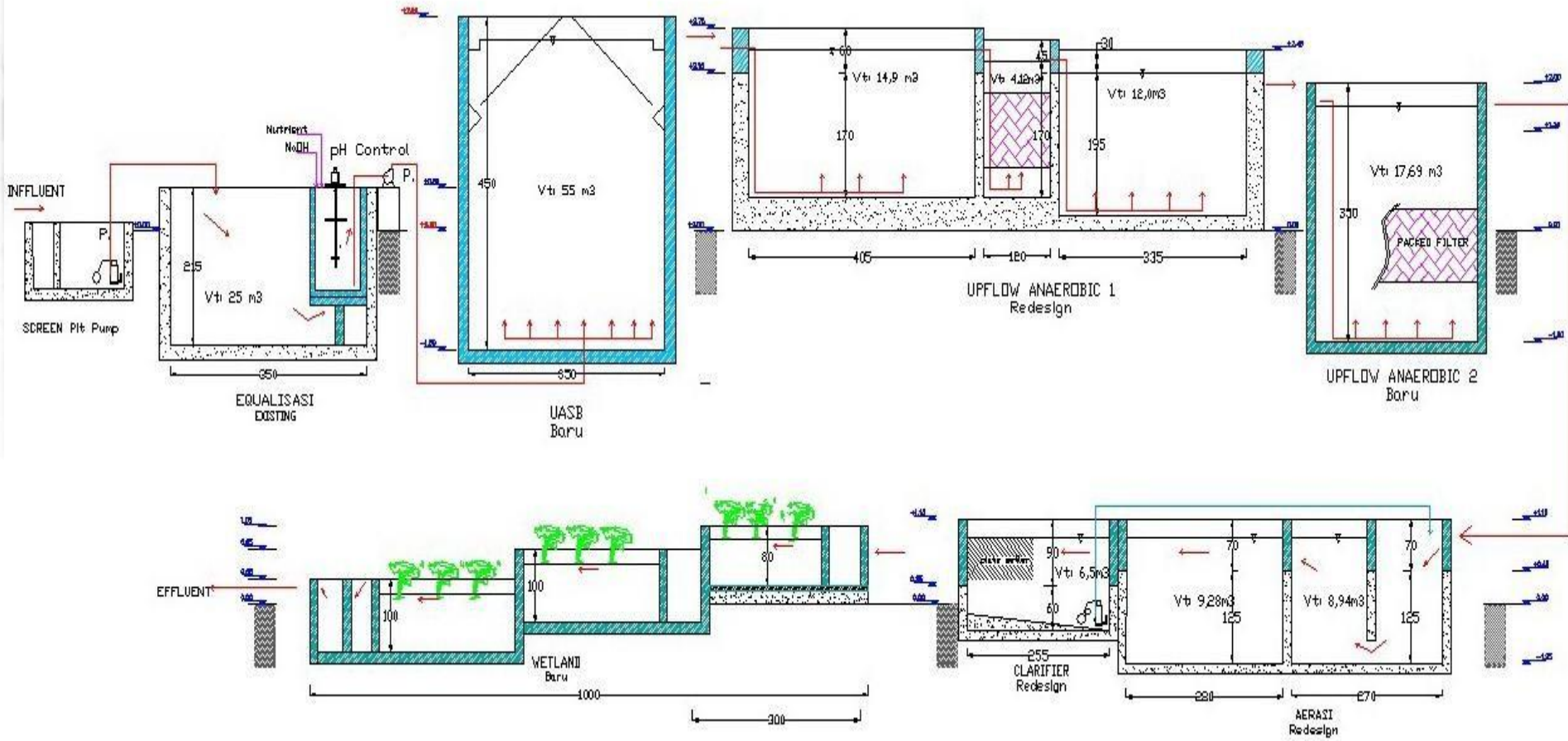
Wetland memiliki berbagai fungsi dan kegunaan yaitu :

1. Organic Carbon (BOD) Removal
2. Nitrogen Removal
3. Phosphorus Removal
4. Trace Metals Removal
5. Removal of Toxic Organic Compounds

Fungsi ekologi

1. Tempat makan dan habitat kehidupan liar
2. Peningkatan kualitas air
3. Untuk rekreasi/taman

Gambar Skematik IPAL



Bak equalisasi

Bak UASB

Bak Anaerob

Bak Bed Driyer

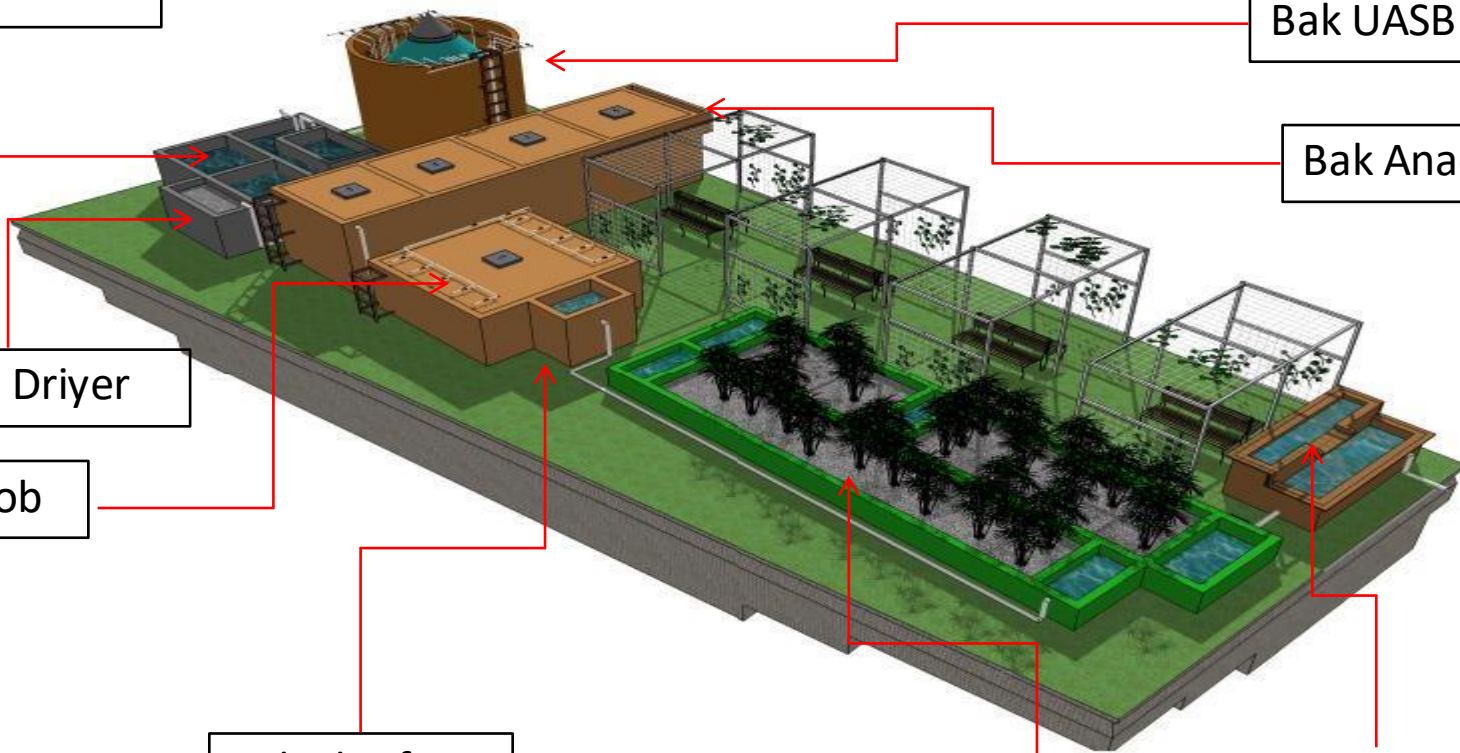
Bak Aerob

Bak Clarifier

LAY OUT IPAL INDUSTRI FARMASI

Bak Wetland

Fish pond



ISTILAH – ISTILAH YANG PERLU DIKETAHUI

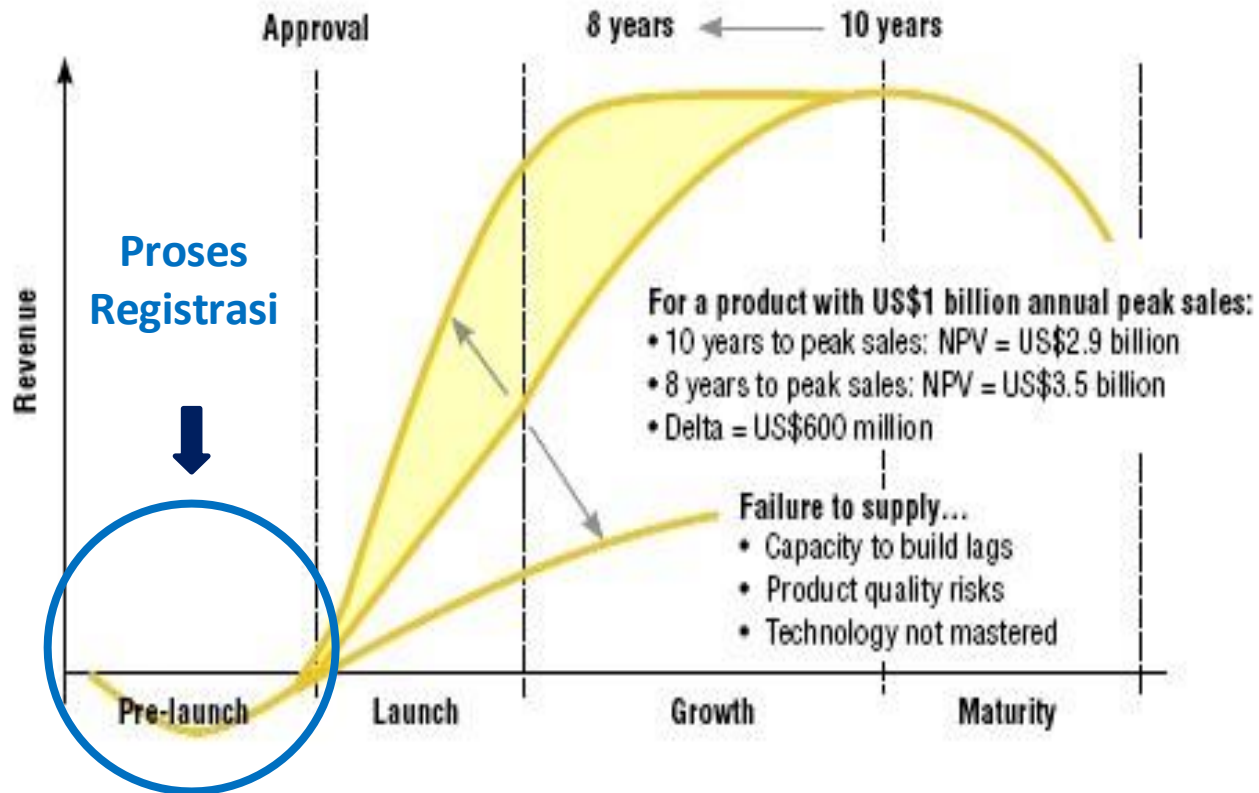
- **DO (*Dissolved Oxygen*)** adalah banyaknya oksigen (O_2) yang terlarut dalam air dan dinyatakan dalam mg/L
- **COD (*Chemical Oxygen Demand*)** adalah banyaknya oksigen (O_2) yang digunakan untuk mengoksidasi senyawa organik dan anorganik yang bisa teroksidasi dalam air dan dinyatakan dalam mg/L.
- **BOD (*Biological Oxygen Demand*)** adalah banyaknya oksigen (O_2) yang dibutuhkan oleh bakteri aerobik untuk menguraikan dan menstabilkan sejumlah senyawa organik dalam air melalui proses oksidasi *biologis aerobik* dan dinyatakan dalam mg/L.
- **BOD₅ (*Biological Oxygen Demand*)** adalah banyaknya oksigen (O_2) yang dibutuhkan dalam kondisi penetapan inkubasi selama 5 hari dalam suhu 20°C dan dalam kondisi yang gelap. Pengujian ini untuk menyatakan degradasi zat organik melalui cara biologis dan dinyatakan dalam mg/L

Terima Kasih

A scientist wearing a white lab coat and blue gloves is using a pipette to transfer liquid into a multi-well plate. The background shows various laboratory equipment, including a microscope and glass flasks containing liquids. The text "Product Development Di Industri Farmasi" is overlaid in orange with a white outline.

Product Development Di Industri Farmasi

PRODUCT LIFE CYCLE



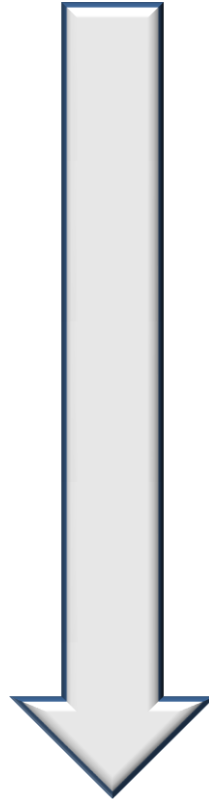
Kompetensi Profesi Apoteker dalam Pengembangan Produk

- Melakukan studi praformulasi dan menetapkan formula sediaan farmasi dengan memperhatikan aspek khasiat, keamanan dan mutu.
- Menetapkan spesifikasi bahan baku, spesifikasi bahan kemasan, dan spesifikasi produk sesuai ketentuan perundang-undangan.
- Merancang prosedur pembuatan sediaan farmasi dengan mematuhi ketentuan Cara Pembuatan Sediaan Farmasi Yang Baik.
- Merancang kemasan dan brosur/leaflet, serta memastikan ketersediaan informasi sesuai kebutuhan, a.l. ED (*Expiration Date*), BUD (*Beyond Use Date*), pelarut, kelarutan, kompatibilitas, kondisi penyimpanan.

Kompetensi Profesi Apoteker dalam Pengembangan Produk

- Melakukan studi praformulasi dan menetapkan formula sediaan farmasi dengan memperhatikan aspek khasiat, keamanan dan mutu.
- Memilih bahan baku sesuai spesifikasi yang ditetapkan.
- Membuat sediaan farmasi steril maupun non-steril dengan mematuhi prosedur yang telah ditetapkan.
- Melakukan pengujian untuk memastikan kesesuaian mutu sediaan farmasi dengan ketentuan Farmakope Indonesia atau compendium lain yang sesuai.

PROSES PENGEMBANGAN PRODUK



Feasibility Study

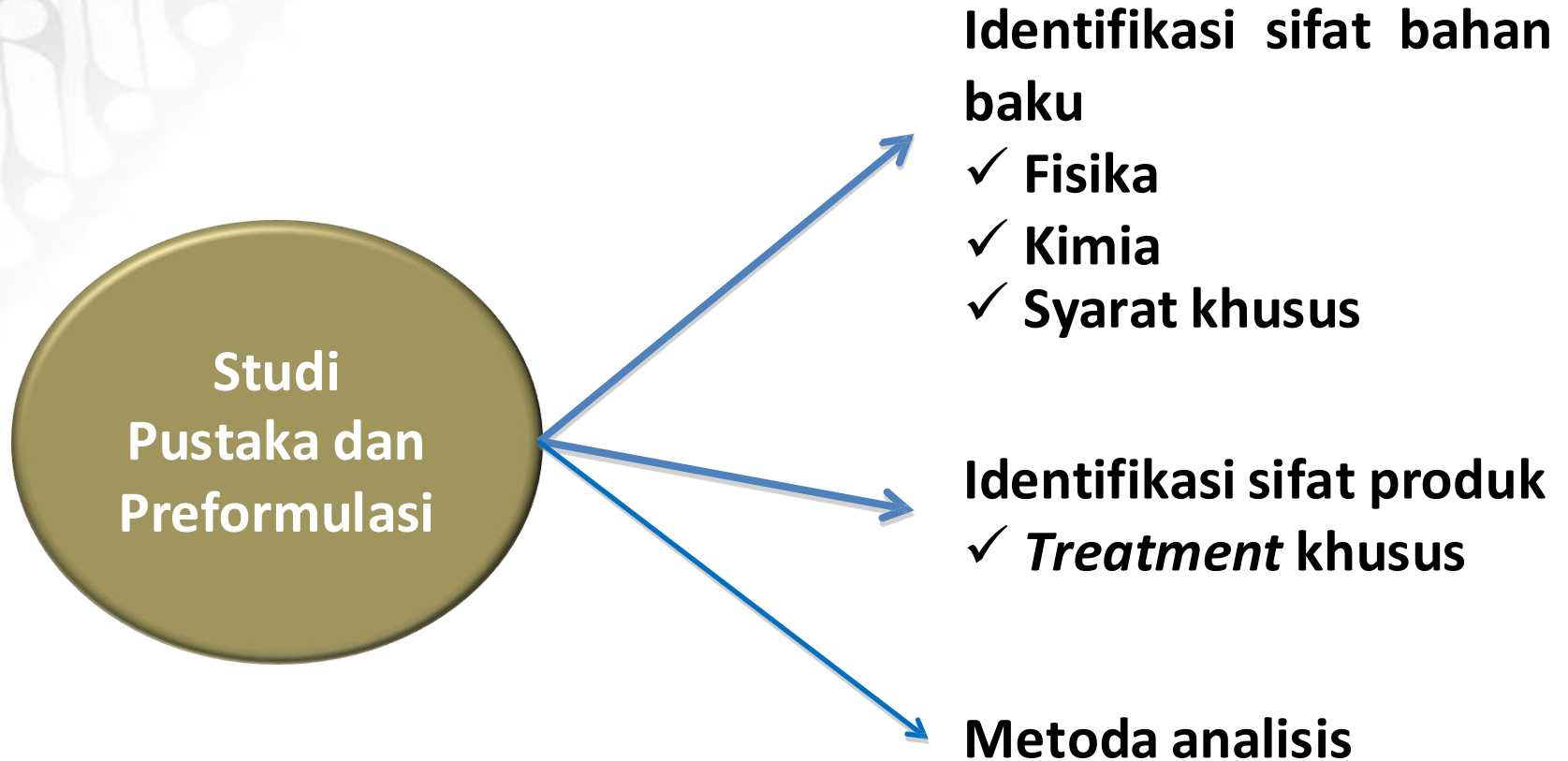
**Studi Pustaka dan
Preformulasi**

**Pengembangan
Formulasi**

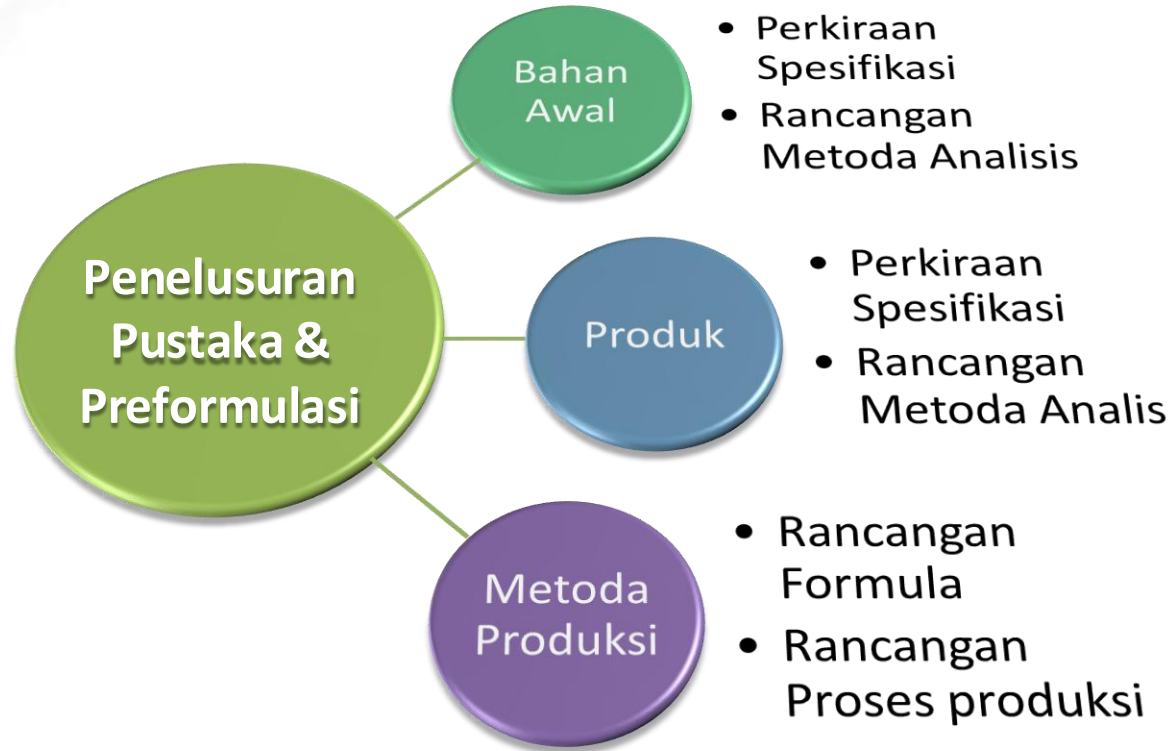
Registrasi

*Scale up –
commercial batch*

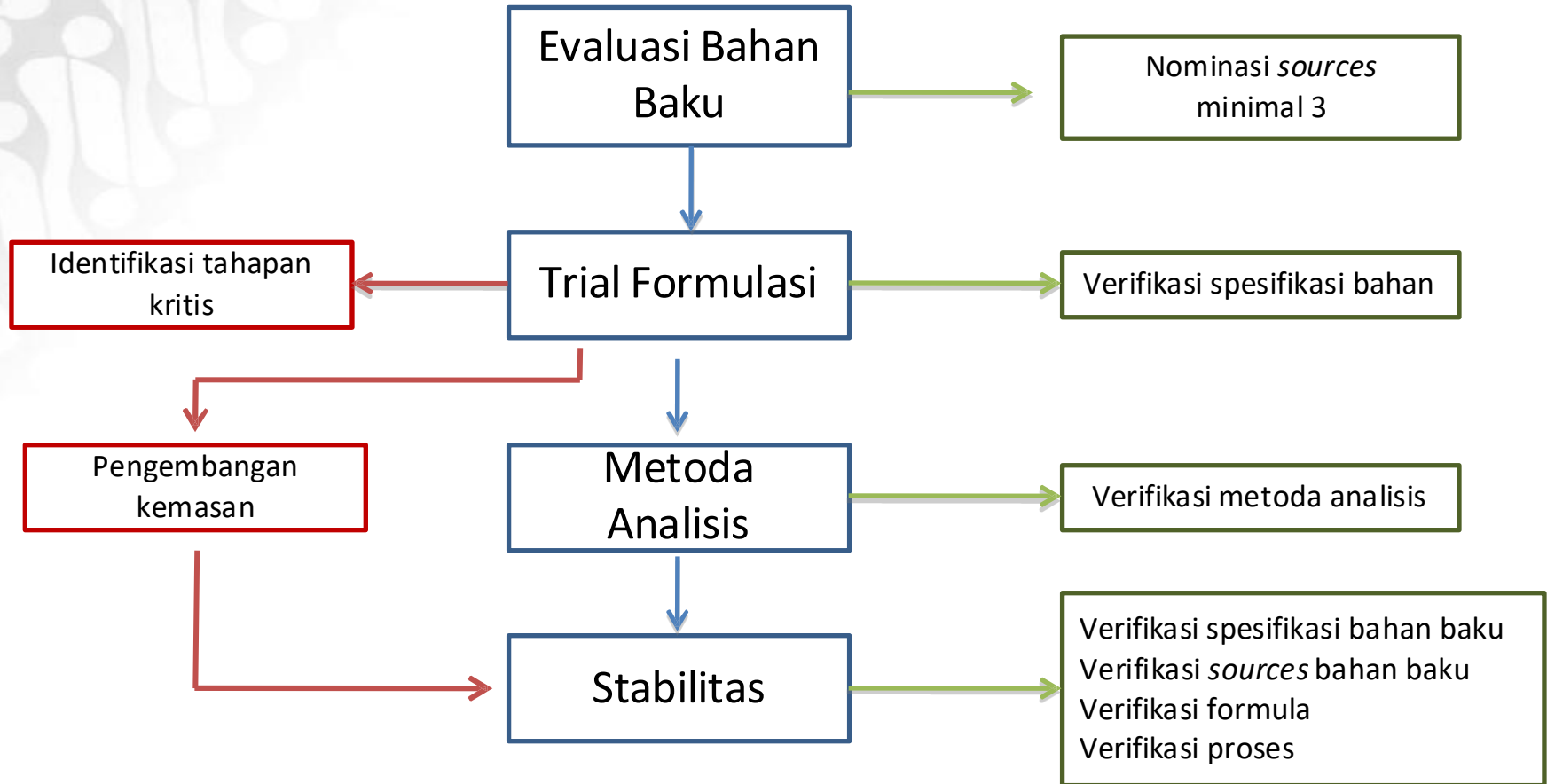
PROSES PENGEMBANGAN PRODUK



Studi Pustaka dan Preformulasi



Pengembangan Formulasi *Skala Laboratorium*



PROSES PENGEMBANGAN PRODUK

Faktor Fisiologi antara lain :

- Lokasi pemberian obat
- Aliran darah
- Luas permukaan
- Permeasi obat melewati dinding sel
- pH
- Ikatan obat pada molekul
- Metabolisme obat

Faktor-faktor yang mempengaruhi penghantaran obat :

Sifat Fisikokimia obat antara lain :

- Ukuran partikel
- Kelarutan dalam air
- Koefisien partisi
- Pembentukan garam
- Besarnya ionisasi, Pka
- Polimorfisme
- Kompleksasi

Faktor bentuk sediaan antara lain :

- Tipe dari sediaan
- Disintegrasi
- Disolusi
- Eksipien
- Variabel manufaktur

Pengembangan Metoda Analisa (Bahan & Produk Jadi)

**Spesifikasi & MoA bahan baku
sesuai monografi**

**Spesifikasi & MoA obat jadi
sesuai monografi**

**Validasi Uji Disolusi obat jadi
(untuk sediaan tablet/kapsul/suspensi)**

**Validasi Penetapan kadar
bahan baku & obat jadi**

Pengembangan uji disolusi; hasil :

- ✓ Memenuhi syarat monografi
- ✓ Sebanding (untuk produk harus uji BE)

PENGEMBANGAN KEMASAN

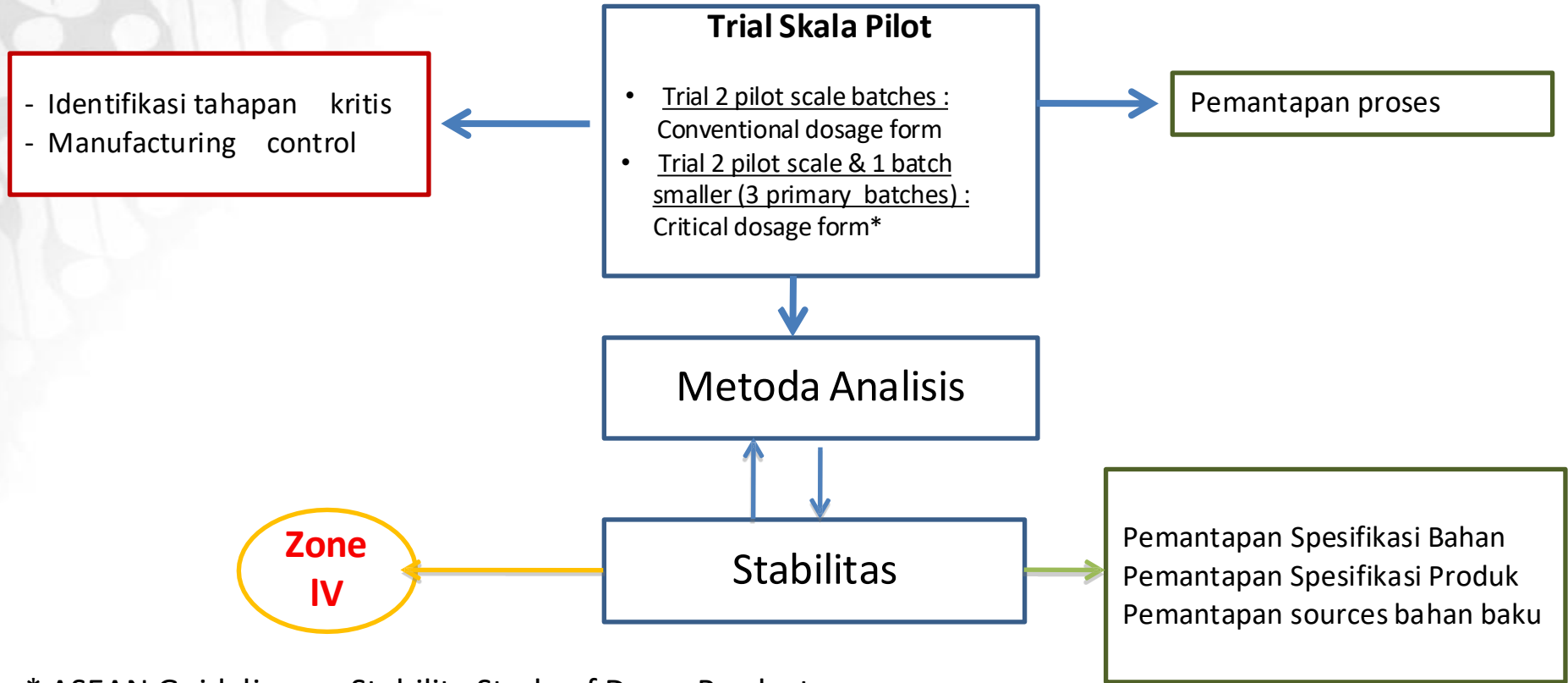
Seleksi kemasan
primer sesuai
karakteristik zat aktif

Merujuk
kemasan
produk
inovator

Penyesuaian dengan
fasilitas manufaktur
(pemesanan change parts,
trial dll)

Pembuatan Disain
kemasan sesuai
regulasi (Kemasan
primer, kotak,
etiket dll)

Pengembangan Formulasi Skala *Pilot*



* ASEAN Guideline on Stability Study of Drugs Products

Pengembangan Formulasi *Skala Pilot*

- Protocol and Report Validation Process

- Trial 2 pilot scale batches :
Conventional dosage form
- Trial 2 pilot scale & 1 batch smaller (3 primary batches) :
Critical dosage form*



- Stability Study
- BE Study



Registraton

Covered by data at submission :

- Stability study :
 - Accelerated : MS (6 months)
 - Real time : minimal 12 months
- BE Study :
 - Protocol

* ASEAN Guideline on Stability Study of Drugs Products

Pengembangan Formulasi *Skala Pilot*

Pilot scale batch :

A batch of drug substance or drug product manufactured by a procedure **fully representative** of and stimulating that to be applied to a full production scale batch (for solid oral dosage form a pilot scale is generally at a minimum, **one-tenth** that of a full production scale or **100.000 tablets or capsules**, whichever is the larger unless otherwise justified)

Primary Batch :

A batch of a drug substance or drug product **used in a stability study**, from which stability data are submitted in a registration applications for the purpose of establishing a re-test period or shelf-life; respectively (A primary batch of a drug substance should be at least a pilot scale batch. For a drug product; two of the three batches should be at least pilot scale batch and the third batch can be smaller if it is representative with regard to the critical manufacturing steps. However , a primary batch may be a production batch)

UJI STABILITY

STABILITY STUDY ZONA IV (HOT and HUMID)

Study	Storage Condition	Testing Frequency
Real Time	30° C $\pm$ 2° C / 75% RH $\pm$ 5 % RH (Permeable) 30° C $\pm$ 2° C (Impermeable)	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 bulan dan setiap tahun hingga umur yang ingin diajukan
Accelerated	40° C $\pm$ 2° C / 75% RH $\pm$ 5 % RH	0, 3, 6 bulan

* ASEAN Guideline on Stability Study of Drugs Products

UJI STABILITY

Drugs Product intended for storage in a refrigerator

Study	Storage Condition	Testing Frequency
Real Time	5° C $\pm$ 3° C	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 bulan dan setiap tahun hingga umur yang diajukan
Accelerated	25° C $\pm$ 2° C / 60% RH $\pm$ 5 % RH	0, 3, 6 bulan

* ASEAN Guideline on Stability Study of Drugs Products

UJI Ekuivalensi

PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.03.1.23.12.11.10217 TAHUN 2011 TENTANG **OBAT WAJIB UJI EKIVALENSI**

Uji Ekuivalensi adalah uji *in vivo dan/atau in vitro* untuk menentukan ekuivalensi antara obat uji (obat copy) dengan obat komparator.

Uji Ekuivalensi *in vivo* yang selanjutnya disebut **Uji Bioekuivalensi** adalah uji Bioavailabilitas atau farmakodinamik komparatif yang dirancang untuk menunjukkan bioekuivalensi antara obat uji (obat copy) dengan obat inovator/komparator.

Uji Ekuivalensi *in vitro* yang selanjutnya disebut **Uji Disolusi Terbanding (UDT)** adalah uji disolusi komparatif yang dilakukan untuk menunjukkan similaritas profil disolusi antara obat uji dengan obat inovator/komparator.

UJI BE (Bio Ekuivalensi)

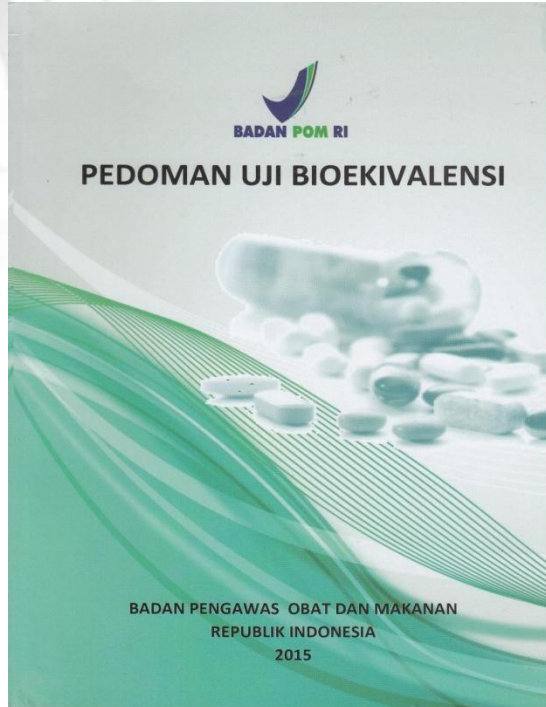
OBAT WAJIB UJI EKIVALENSI

Pasal 2

- (1) Obat *Copy* wajib dilakukan Uji Ekuivalensi.
- (2) Uji Ekuivalensi terhadap Obat *Copy* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dengan pembanding Obat Komparator.
- (3) Uji Ekuivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) terdiri atas:
 - a. Uji Bioekivalensi; atau
 - b. Uji Disolusi Terbanding.
- (4) Uji Bioekivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (3) huruf a, wajib dilakukan untuk Obat *Copy* dengan kelas terapi sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan ini.
- (5) Selain Obat *Copy* yang tercantum dalam Lampiran sebagaimana dimaksud pada ayat (4) dengan kelas terapi yang sama wajib dilakukan Uji Disolusi Terbanding.

UJI BE (Bio Ekuivalensi)

PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR : HK .00.05.3.1818 Tahun 2005 TENTANG PEDOMAN UJI BIOEKIVALENSI



3.4. Bioekivalensi

Dua produk obat disebut bioekivalen jika keduanya mempunyai ekuivalensi farmaseutik atau merupakan alternatif farmaseutik dan pada pemberian dengan dosis moral yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan.

Jika bioavailabilitasnya tidak memenuhi kriteria bioekivalen (lihat butir 5.12.2 hal. 18) maka kedua produk obat tersebut disebut bioinekivalen.

*moral = molar

Produk obat yang memerlukan uji bioekivalensi *in vivo*

1. Produk obat oral lepas cepat yang bekerja sistemik, jika memenuhi satu atau lebih kriteria berikut ini:
 - a. Obat-obat untuk kondisi yang serius yang memerlukan respon terapi yang pasti (*critical use drugs*), misal: *antituberkulosis, antiretroviral, antibakteri, antihipertensi, antiangina, obat gagal jantung, antiepilepsi, antiasma.*
 - b. Batas keamanan/indeks terapi yang sempit; kurvas-dosis-respons yang curam, misal: digoksin, antiaritmia, antikoagulan, obat-obat sitostatik, litium, feniton, siklosporin, sulfonilurea, teofilin.
 - c. Terbukti ada masalah bioavailabilitas atau bioinekivalensi dengan obat yang bersangkutan atau obat-obat dengan struktur kimia atau formulasi yang mirip (tidak berhubungan dengan masalah disolusi)
misal: absorpsi bervariasi atau tidak lengkap; eliminasi presistemik yang tinggi; farmakokinetik nonlinear; sifat-sifat fisiokimia yang tidak menguntungkan (misal: kelarutan rendah, permeabilitas rendah, tidak stabil, dsb.)
 - d. Eksipien dan proses pembuatannya diketahui mempengaruhi bioekivalensi

Produk obat yang memerlukan uji bioekivalensi *in vivo*

2. Produk obat non-oral dan non – parenteral yang didesain untuk bekerja sistemik, misal: sediaan transdermal, supositoria, permen nikotin, gel testosteron dan kontraseptif bawah kulit,
3. Produk obat lepas lambat atau termodifikasi yang bekerja sistemik.
4. Produk kombinasi tetap untuk bekerja sistemik, yang paling sedikit salah satu zat aktifnya memerlukan studi *in vivo*.
5. Produk obat bukan larutan bukan untuk penggunaan non sistemik (oral nasal, okular, dermal, rektal, vaginal, dsb), dan dimaksudkan untuk bekerja lokal (tidak untuk diabsorpsi sistemik)

**DAFTAR OBAT COPY YANG MENGANDUNG ZAT AKTIF
WAJIB UJI BIOEKIVALENSI**

1. OBAT DIABETES

1.1. Obat Penurun Glukosa Darah

1. Acarbose
2. Glibenclamide
3. Gliclazide
4. Glimepiride
5. Glipizide
6. Gliquidone
7. Metformin
8. Nateglinide
9. Pioglitazone
10. Repaglinide

2. ANTITROMBOTIK

1. Cilostazol
2. Clopidogrel
3. Warfarin

3. OBAT KARDIOVASKULAR

3.1. Anti aritmia

1. Amiodarone
2. Disopyramide
3. Digoxin

3.2. Anti angina

1. Isosorbide Dinitrate

4. ANTIHIPERTENSI

4.1. Diuretik

1. Furosemide
2. Indapamide
3. Spironolakton

4.2. Beta Bloker

1. Atenolol
2. Bisoprolol
3. Carvedilol
4. Metoprolol

4.3. Antagonis Kalsium

1. Nifedipine
2. Nimodipine

4.4. Penghambat ACE (Angiotensin Converting Enzyme)

1. Captopril
2. Enalapril
3. Lisinopril
4. Perindopril
5. Ramipril

4.5. Antagonis Reseptor Angiotensin II

1. Candesartan
2. Irbesartan
3. Losartan
4. Valsartan

5. OBAT PENURUN KADAR LIPID

1. Atorvastatin
2. Fenofibrat
3. Gemfibrozil

6. KONTRASEPSI HORMONAL SISTEMIK

1. Desogestrel
2. Estradiol sipionat
3. Ethynil estradiol
4. Levonorgestrel
5. Linestrenol

7. OBAT SALURAN KEMIH

7.1. Obat untuk Disfungsi Ereksi

1. Sildenafil
2. Tadalafil

7.2. Obat untuk BPH (*Benign Prostatic Hypertrophy*)

1. Tamsulosin
2. Terazosin

8. ANTI INFEKSI

8.1. Antibiotik Sistemik

1. Azithromycin
2. Cefixime
3. Cefpodoxime
4. Ciprofloxacin
5. Doxycycline
6. Levofloxacin
7. Ofloxacin

8.2. Antimikotik Sistemik

1. Fluconazole
2. Itraconazole
3. Ketoconazole
4. Voriconazole

8.3. Obat Tuberculosis

1. Rifampicin

8.4. Antiviral Sistemik

1. Aciclovir
2. Didanosine

3. Efavirenz
4. Entecavir
5. Lamivudine
6. Nevirapine
7. Ribavirin
8. Stavudine
9. Zidovudine

8.5. Anti Malaria

1. Artemether
2. Artesunate

9. OBAT OSTEOPOROSIS

1. Alendronate
2. Clodronate
3. Risedronate

10. OBAT SISTEM SARAF PUSAT

10.1. Antiepilepsi

1. Carbamazepine
2. Gabapentin
3. Levetiracetam
4. Phenytoin
5. Valproic acid

10.2. Anti Parkinson

1. Levodopa

10.3. Antipsikotik

1. Clozapine
2. Olanzapine
3. Risperidone

10.4. Antiansietas

1. Alprazolam

10.5. Hipnotik dan Sedatif

1. Zolpidem

10.6. Antidepresan

1. Amitriptyline
2. Imipramin

10.7. Psikostimulan

1. Methylphenidate

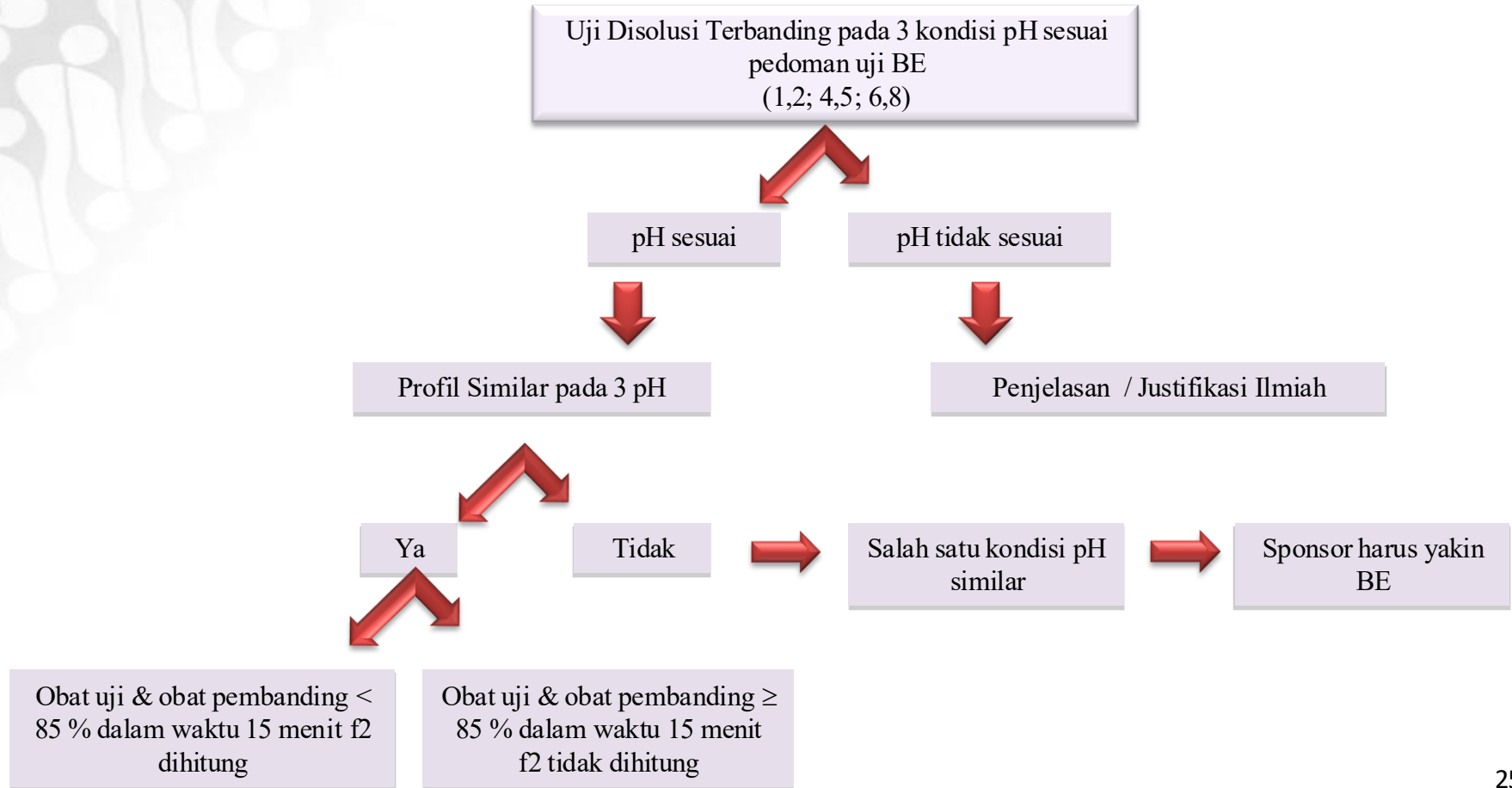
10.8. Lain-lain

1. Naltrexone

11. Obat dengan bentuk sediaan lepas termodifikasi (*modified release*)

TOTAL ADA : 88 OBAT YANG WAJIB BE*
Regulasi Baru (masih draft): 136 Obat yang Wajib Uji BE

Hal yang harus diperhatikan sebelum Uji BE



Produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (Uji Disolusi Terbanding)

1. Produk obat yang tidak memerlukan studi *in vivo* (*tidak tmskpoin1*).
2. Produk obat” copy” yang hanya berbeda kekuatan uji disolusi terbanding dapat diterima untuk kekuatan yang lebih rendah berdasarkan perbandingan profil disolusi.

a. Tablet lepas cepat

Produk obat “copy” dengan kekuatan berbeda, yang dibuat oleh pabrik obat yang sama di tempat produksi yang sama, jika:

- Semua kekuatan mempunyai proporsi zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg persatuandosis), zat in aktifnya sama banyak untuk semua kekuatan;)
- Studi ekivalensi telah dilakukan sedikitnya pada salah satu kekuatan (biasanya kekuatan yang tertinggi, kecuali untuk alasan keamanan dipilih kekuatan yang lebih rendah);

Produk obat yang cukup dilakukan uji ekivalensi *in vitro* (Uji Disolusi Terbanding)

b. **Kapsul berisi butir – butir lepas lambat** jika kekuatannya berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif, maka perbandingan profil disolusi ($f_2 > 5$) dengan satu kondisi uji yang direkomendasi sudah cukup.

c. **Tablet LepasLambat**

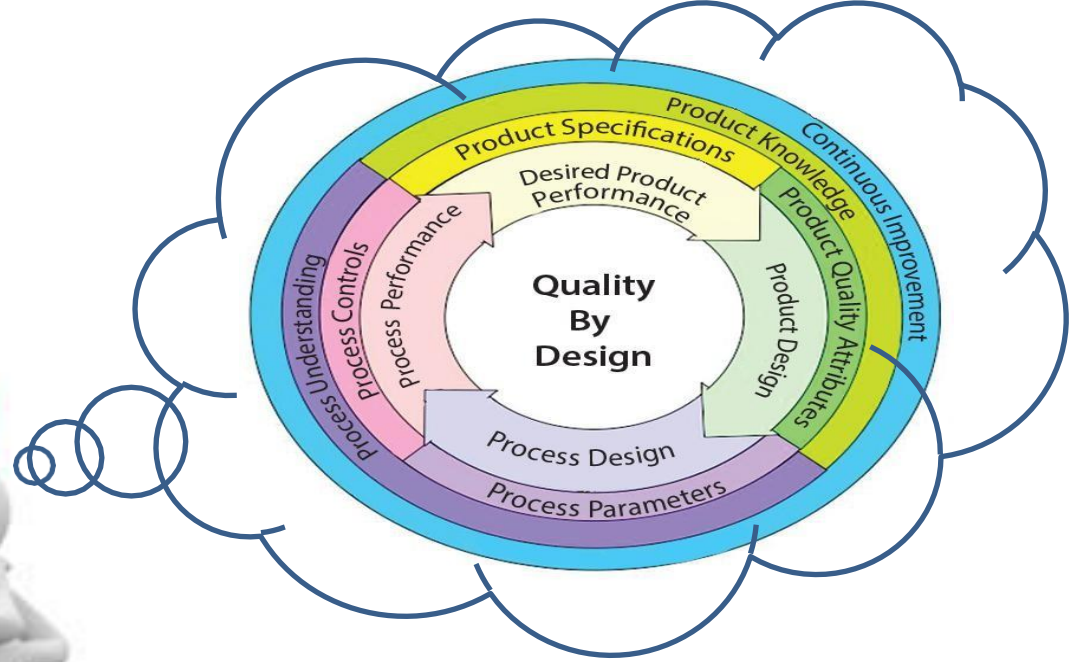
Jika produk uji dalam bentuk sediaan yang sama tetapi berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg persatuan doses) zat inaktifnya sama banyak, dan mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan yang lebih rendah tidak memerlukan studi *in vivo* jika menunjukkan profil disolusi yang mirip, $f_2 > 50$ dalam 3 pH yang berbeda (antara pH 1.2 dan 7.5) dengan metode uji yang direkomendasi.

3. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmaseutik (*Biopharmaceutic Classification System = BCS*) dari zat aktif * serta karakteristik disolusi ** dan profil disolusi *** dari produk obat. Berlaku untuk produk obat oral lepas cepat, tetapi tidak berlaku untuk produk obat lepas cepat yang disebutkan dalam poin 1.

Uji Disolusi Terbanding (UDT)

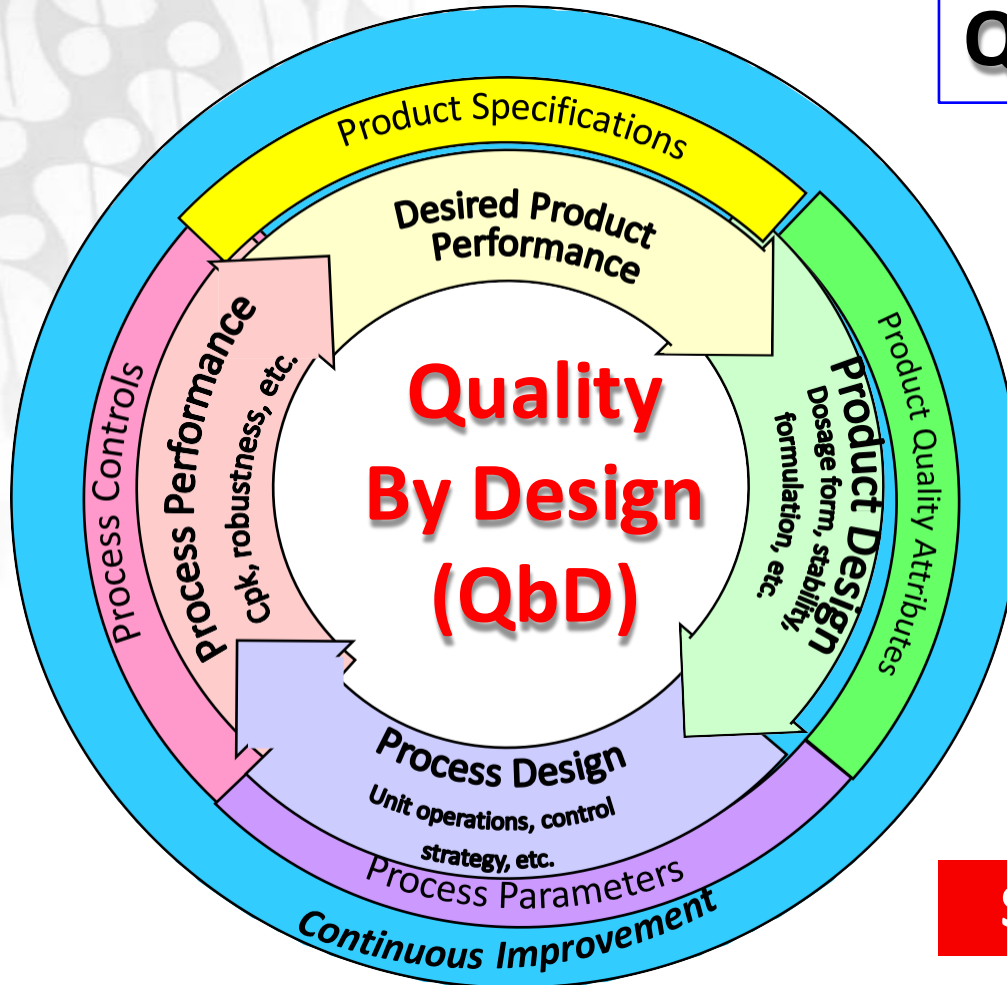
- Uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metode *basket* pada 100 rpm atau metode *paddle* pada 50 rpm dalam media pH 1.8 (larutan HCl), pH 4,5 (buffer sitrat) dan pH 6.8 (buffer fosfat);
- Waktu–waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat: 10, 15, 30, 45 dan 60 menit;
- Digunakan produk obat minimal 12 unit dosis;
- Profil disolusi dibandingkan dengan menggunakan faktor kemiripan f_2 yang dihitung dengan persamaan berikut:

$$F_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n \{R_t - T_t\}^2}{n}}}$$



Quality by Design (QbD)

Quality by Design (QbD)



ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development –
“Merupakan **pendekatan sistematis** pada pengembangan produk yang dimulai dengan menetapkan tujuan, mengacu pada pemahaman produk, proses dan pengendalian proses berdasarkan data ilmiah & “*quality risk management*”.

SESUAI DENGAN CPOB : 2018

Pendekatan pengembangan produk

- Pendekatan empiris/Tradisional
- Pendekatan sistematis (*Quality by design*):
 - Menggunakan pengetahuan yang telah ada sebelumnya
 - Studi menggunakan *design of experiments*
 - Menerapkan manajemen risiko
 - Menggunakan manajemen pengetahuan/keilmuan sepanjang siklus hidup produk