

PERKEMBANGAN INDUSTRI FARMASI



FARMASI INDUSTRI

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 ± 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 dimensi 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

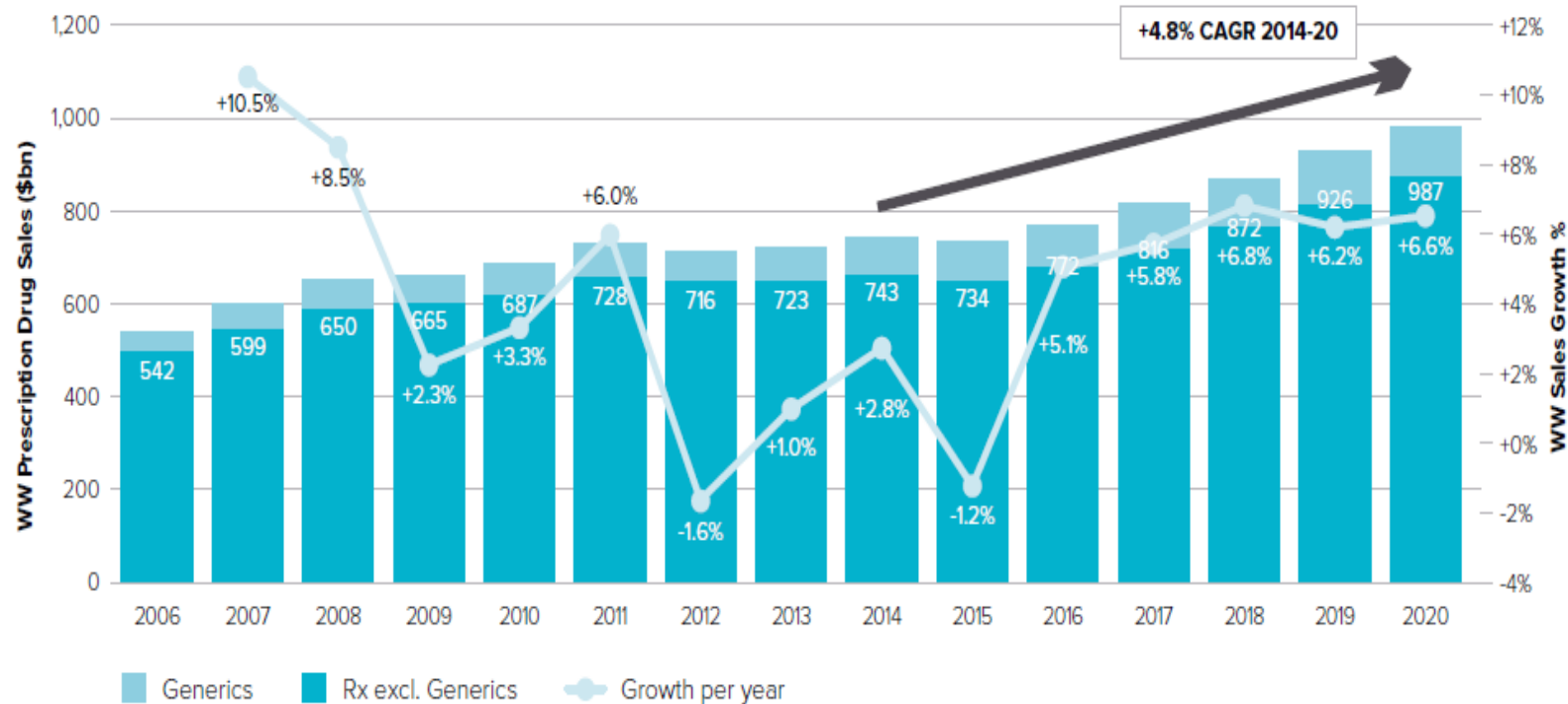
Stem cell: sel yang tidak atau belum terspesialisasi yang mempunyai kemampuan untuk berdeferensiasi menjadi sel lain.

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. Chamilien 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

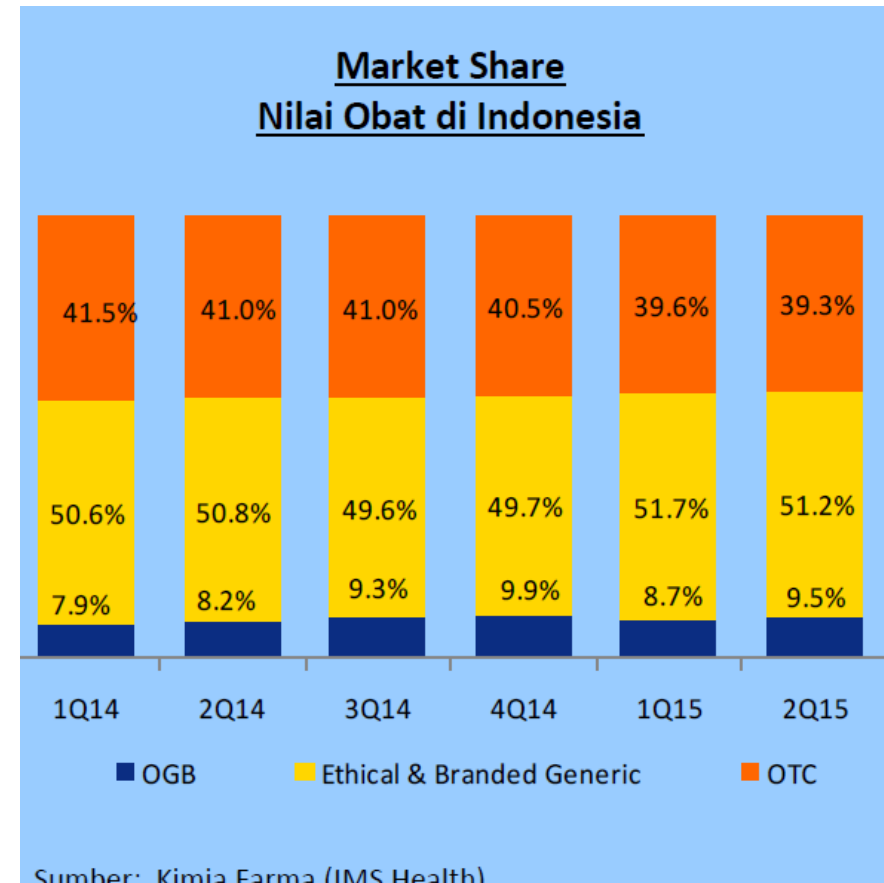
Menurut Industry Update volume 5, maret 2016 Indonesia adalah pasar yang besar bagi industri farmasi.

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 triliun pada tahun 2016.

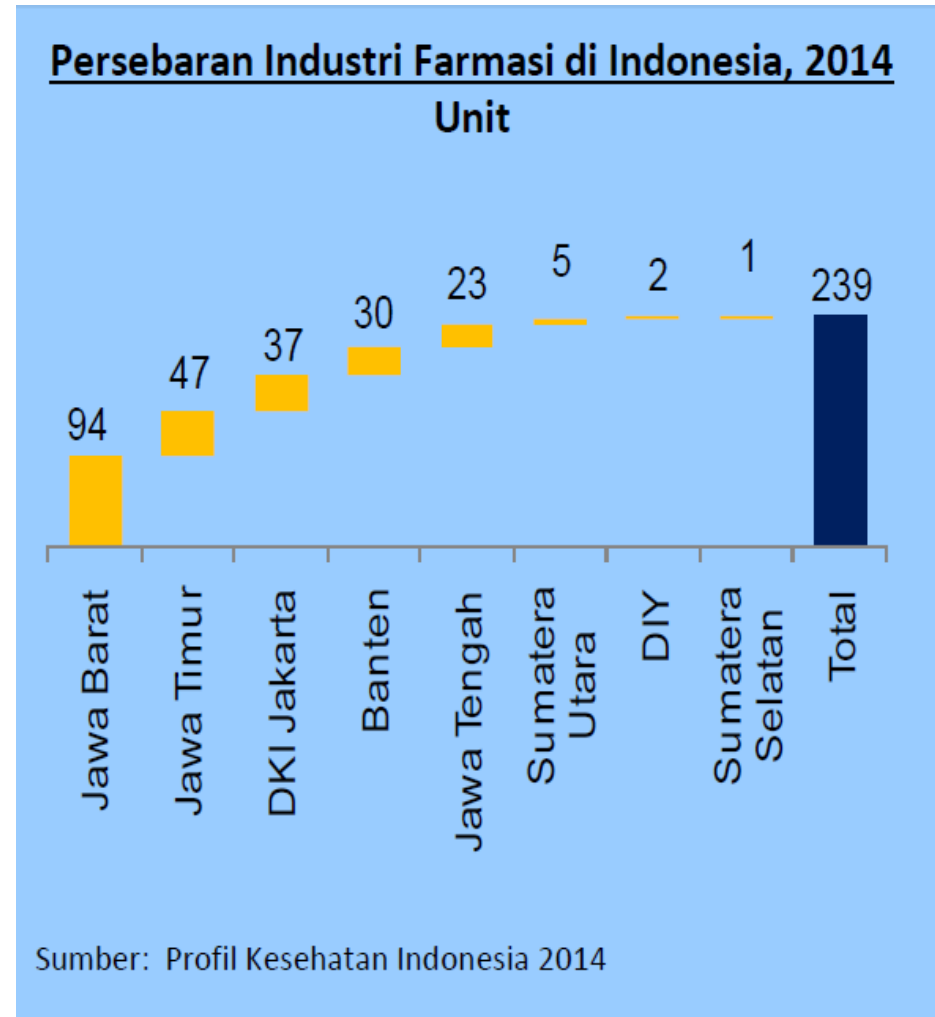


PANGSA PASAR DOMESTIK

- 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, Dexa 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 mensintesis 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.**

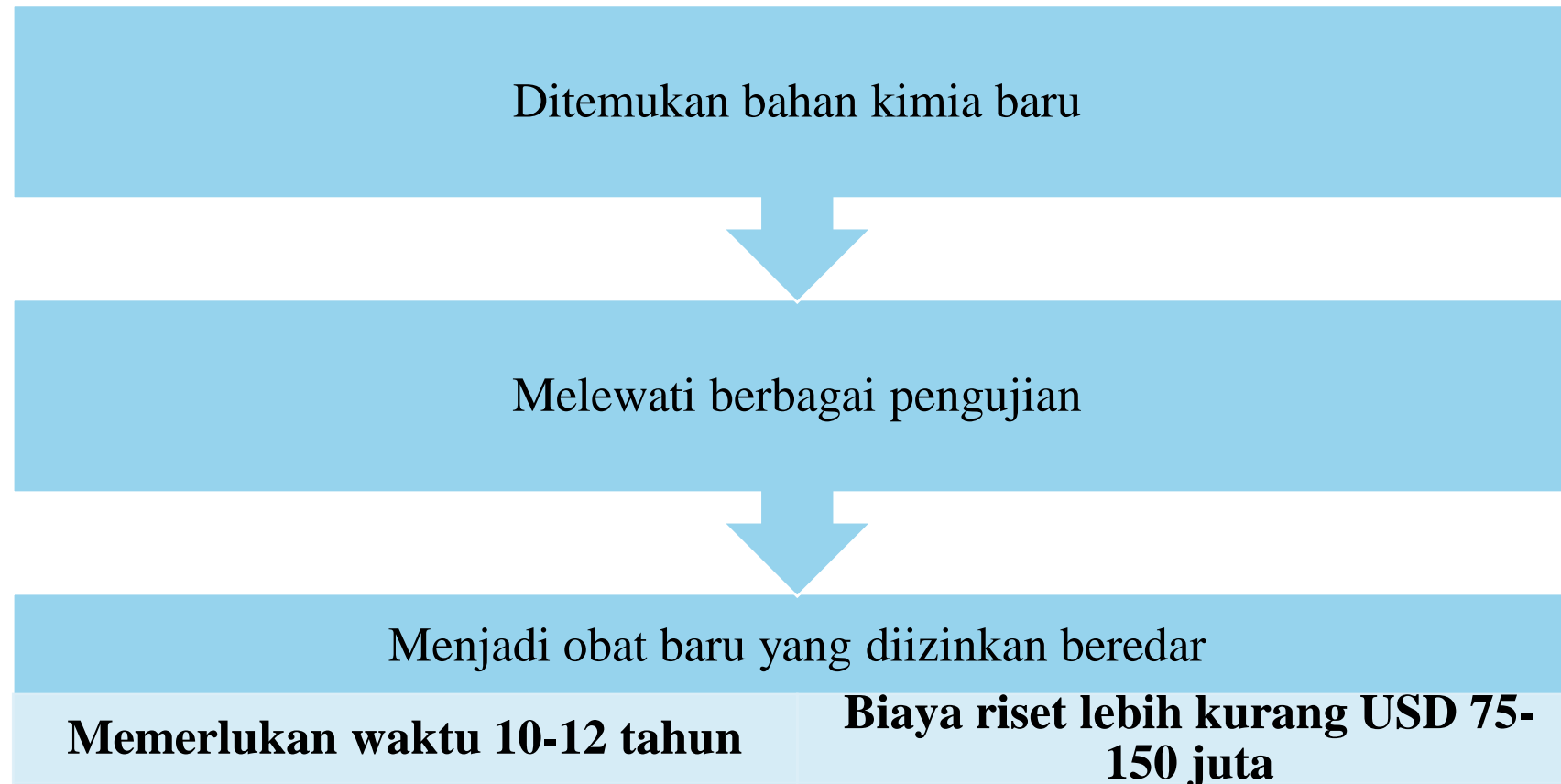
Contoh:

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

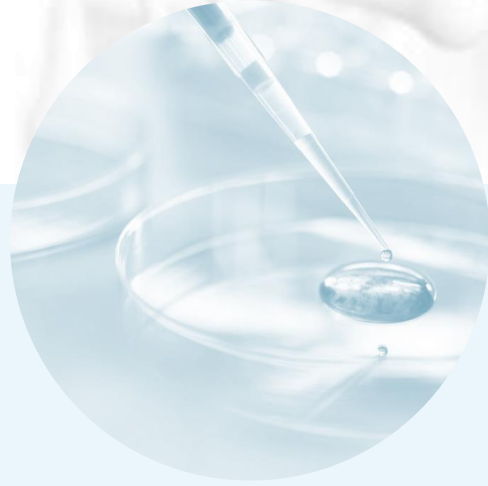
Uji klinik (fase I, II, III)

**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

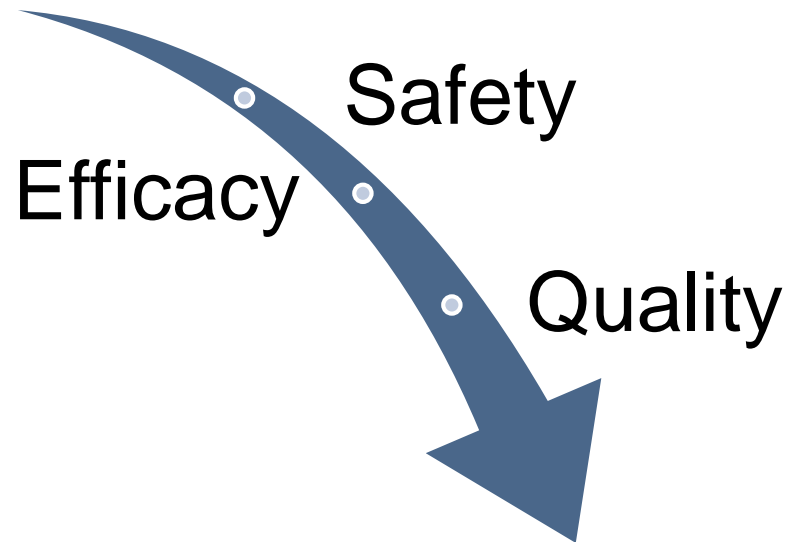
- **Manajemen mutu obat:** bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personil yg terlibat.
- Menjamin agar konsumen menerima obat yang bermutu tinggi.

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 penggunaannya)

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

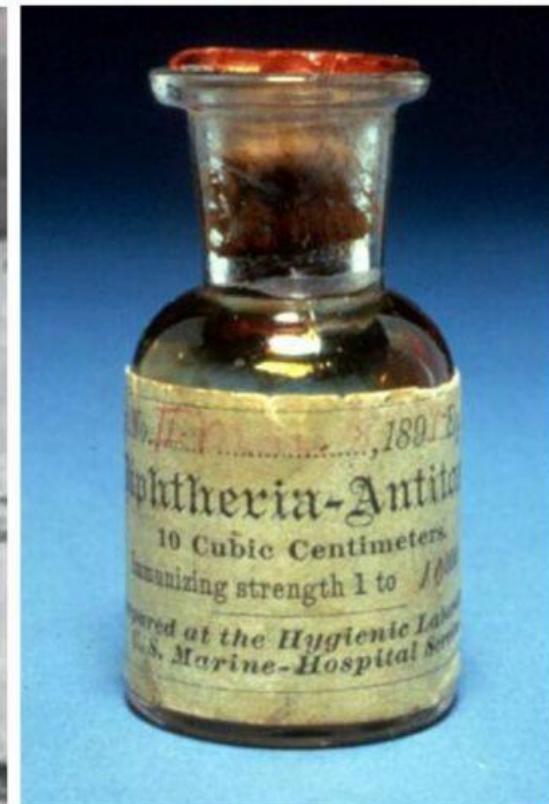
Sejarah CPOB

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
	1990	Petunjuk Operasional Pedoman CPOB ke-1
Sertifikasi CPOB ke-1		
1988	Pedoman CPOB ke-1	ASEAN GMP Guidelines
1971	Penerapan CPOB Secara Sukarela Sesuai WHO-GMP	



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.

Perubahan CPOB

SISTEMATIKA	
CPOB: 2012	CPOB: 2018*
<ol style="list-style-type: none">1. Manajemen Mutu2. Personalia3. Bangunan dan Fasilitas4. Peralatan5. Sanitasi dan Higiene6. Produksi7. Pengawasan Mutu8. Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok9. Penanganan Keluhan terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk10. Dokumentasi11. Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak12. Kualifikasi dan Validasi	<ol style="list-style-type: none">1. Sistem Mutu Industri Farmasi2. Personalia3. Bangunan - Fasilitas4. Peralatan5. PRODUKSI6. Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik7. Pengawasan Mutu8. Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok9. Keluhan dan Penarikan Produk10. Dokumentasi11. Kegiatan Alih Daya12. 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 dinterpretasikan secara mutlak oleh banyak IF
- Implementasi contoh pada POPP dilakukan tanpa penyesuaian dengan kondisi IF

2018

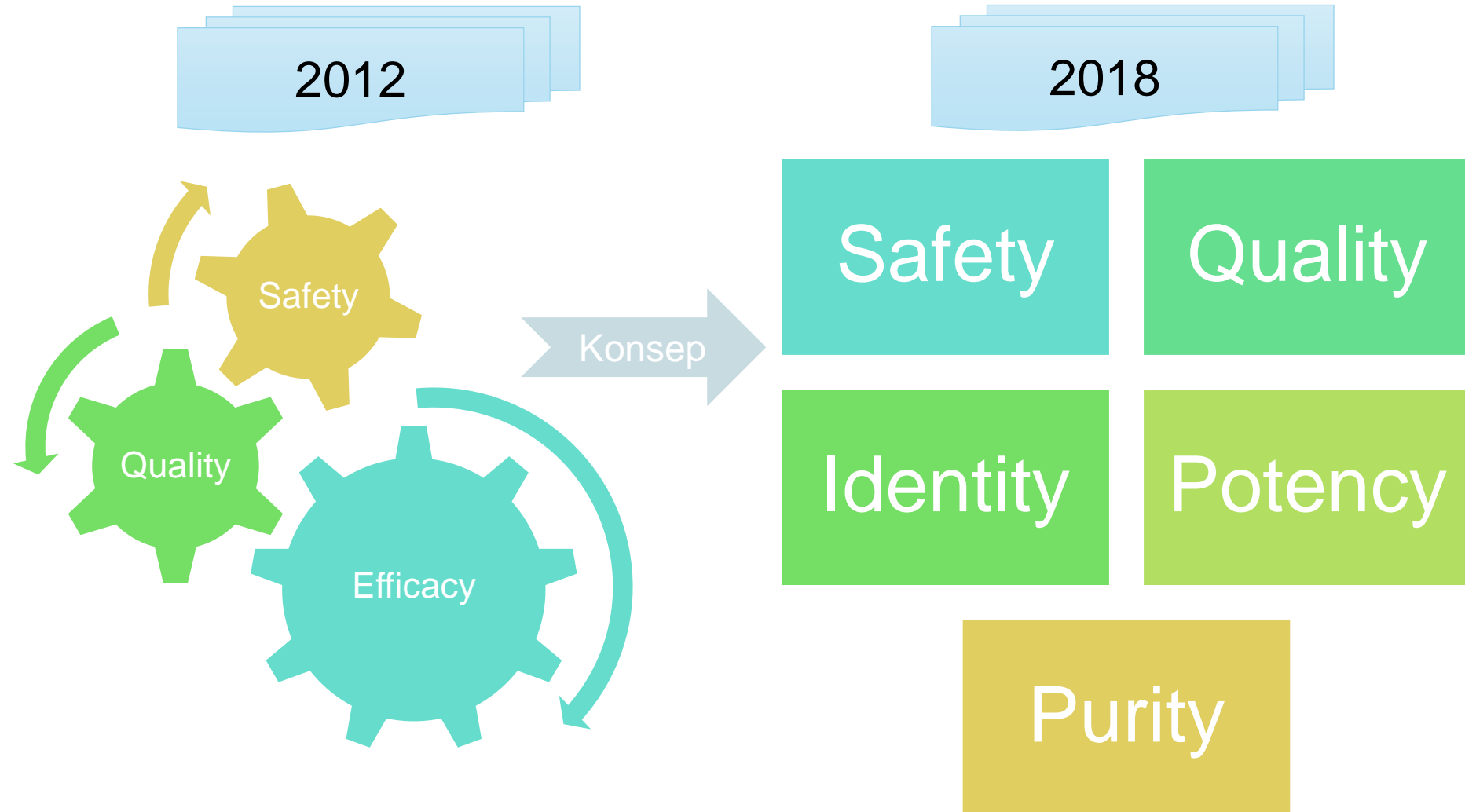


- ✓ BPOM melakukan pemutakhiran terhadap Pedoman CPOB 2012.
- ✓ Pemutakhiran menyesuaikan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi.

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



Parameter kualitas obat

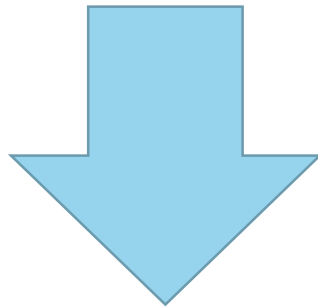
1. Sarana dan prasarana yang memadai, personil yang terlatih dan prosedur yang disetujui tersedia untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan lingkungan sesesuai dengan tujuan CPOB
2. Pengambilan 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.

1. Sistem Mutu Industri Farmasi

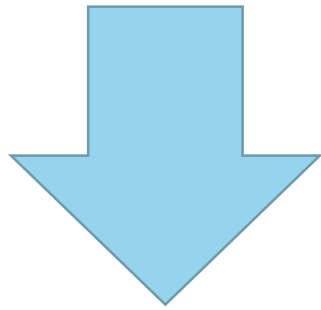
Pemegang Izin Industri Farmasi (IIF) memproduksi obat sesuai dengan tujuan penggunaan, memenuhi persyaratan Izin Edar atau Persetujuan Uji Klinik.



CPOB

2. Personalia

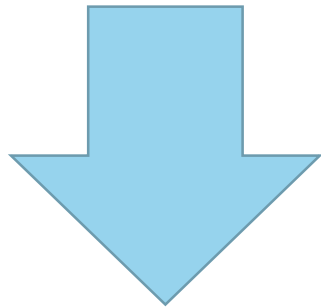
Sumber daya manusia (personil) yang berkualitas dan terqualifikasi dengan jumlah yang memadai



Pelatihan Berkesinambungan

3. Bangunan dan Fasilitas

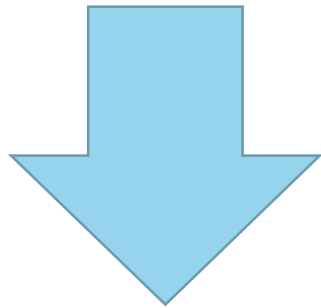
Memiliki desain konstruksi yang memadai dan disesuaikan kondisinya serta dirawat dengan baik



Resiko kekeliruan & pencemaran silang

4. Peralatan

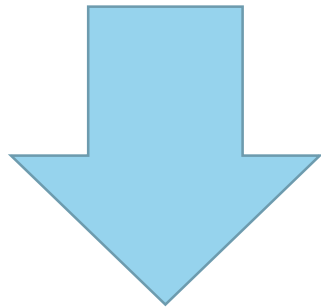
Ditempatkan dan dikualifikasi dengan tepat dan harus memperhatikan kebersihan



Pencemaran silang

5. Produksi

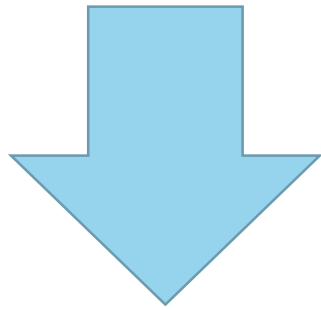
Memproduksi obat dengan mengikuti prosedur



Pedoman CPOB

6. Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik

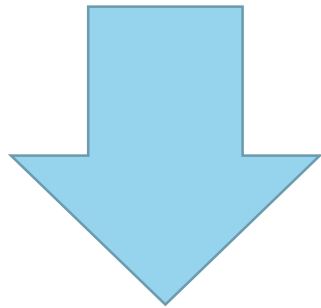
Memperhatikan cara penyimpanan, lama penyimpanan dan cara pengiriman obat dan/atau kembalian



Kerusakan mutu obat

7. Pengawasan Mutu

Memberikan kepastian bahwa produk secara konsisten dimonitoring



Mutu produk

8. Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok (Supplier)

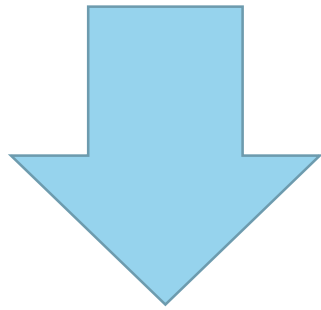
- ✓ Inspeksi diri dilaksanakan secara independen dan diverifikasi oleh petugas yang kompeten dari perusahaan
- ✓ Audit Mutu dilaksanakan oleh spesialis dari luar atau independent sebagai pelengkap inspeksi diri



Mengevaluasi penerapan CPQB secara obyektif

9. Keluhan dan Penarikan Kembali Produk

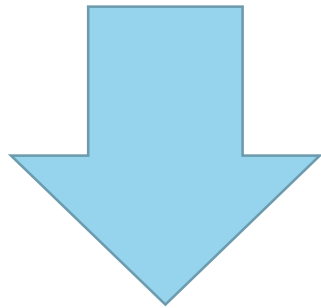
Penarikan kembali produk dari satu atau beberapa bets atau seluruh bets apabila ditemukan produk yang cacat mutu atau bila ada laporan mengenai keluhan



Mutu Produk

10. Dokumentasi

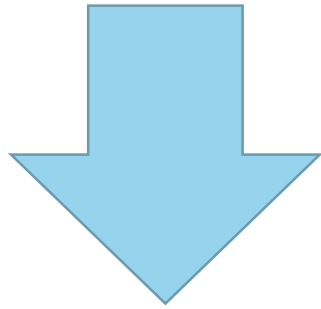
Sistem informasi manajemen untuk Pemastian Mutu.



Resiko terjadinya kekeliruan

11. Kegiatan Alih Daya

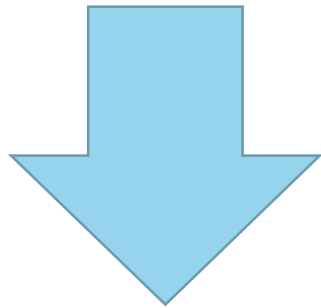
Tanggung jawab legal dari Penerima Kontrak dan Pemberi Kontrak terhadap konsumen



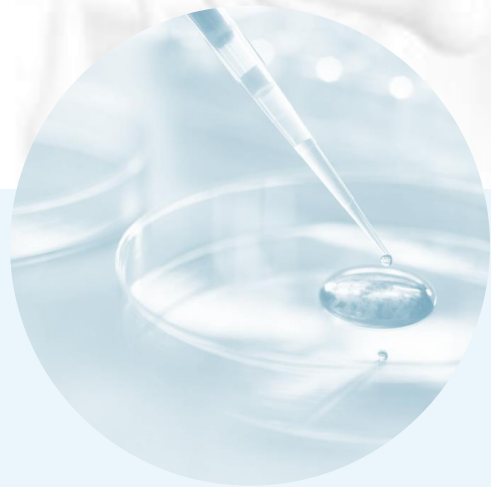
Mutu Produk

12. Kualifikasi dan Validasi

Validasi lebih ke arah kegiatan (proses) sedangkan kualifikasi lebih ke arah alat (benda mati)



Mutu produk yang konsisten



THANK YOU



RUANG PRODUKSI



FARMASI INDUSTRI

Prinsip

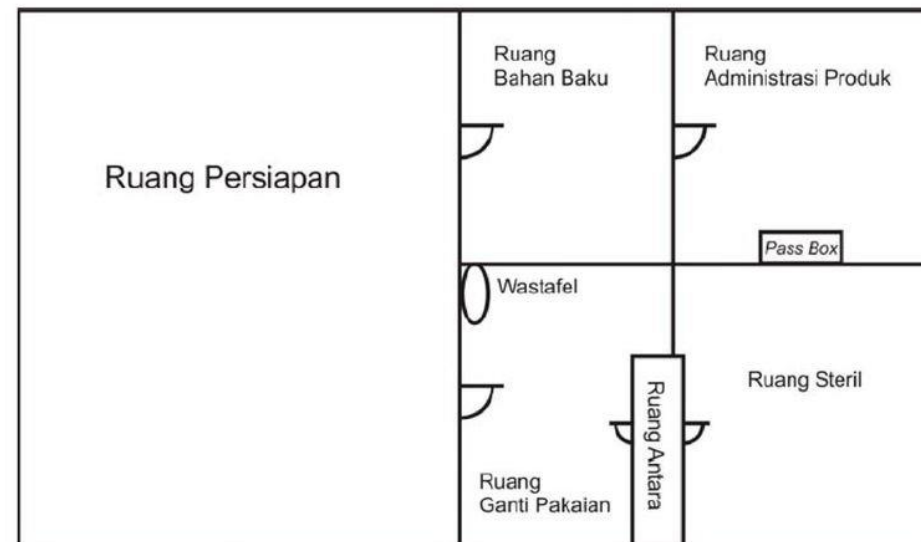
Bangunan dan fasilitas untuk pembuatan obat harus memiliki desain, konstruksi dan letak yang memadai untuk memudahkan pelaksanaan operasi yang benar



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

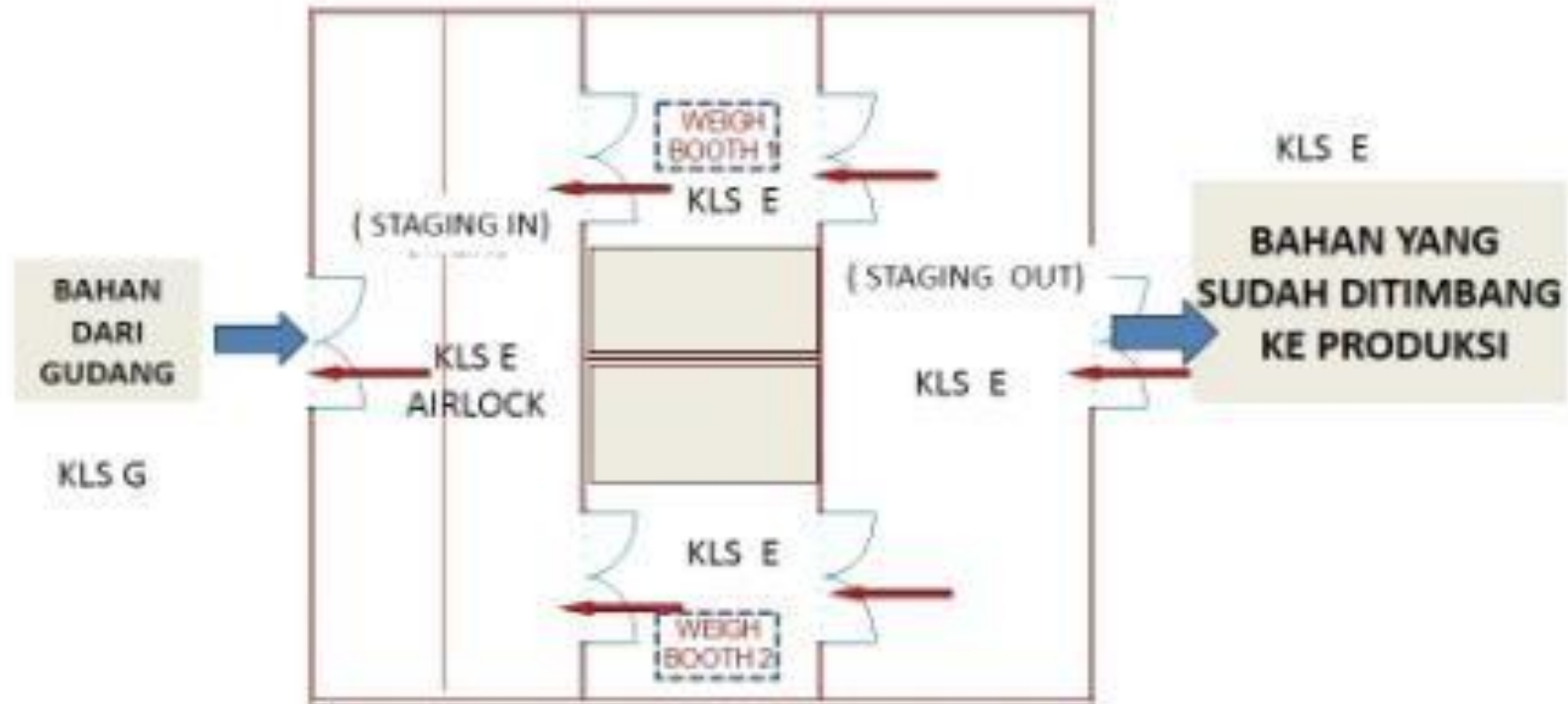
1. Penerimaan barang
2. Karantina barang masuk
3. Penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas
4. Penimbangan dan penyerahan bahan atau produk
5. Pengolahan
6. Pencucian peralatan
7. Penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas
8. Penimbangan dan penyerahan bahan atau produk
9. Pengolahan
10. Pencucian peralatan
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 /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
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

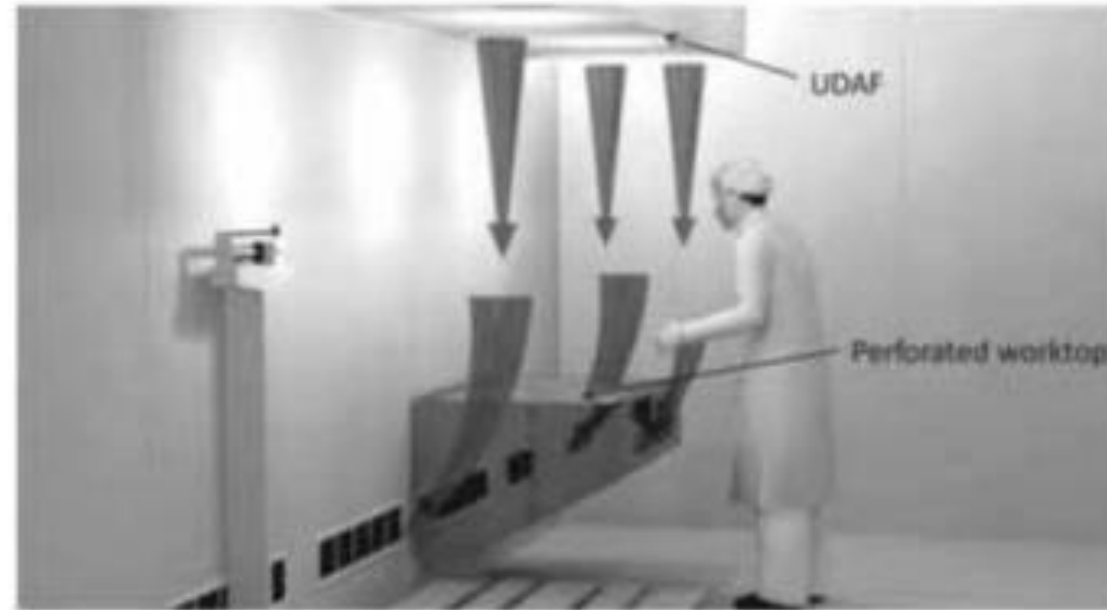
- **Kelas A:** Klasifikasi partikulat udara adalah ISO 4.8 dengan batas jumlah partikel dengan ukuran $\geq 5,0$ μm
- **Kelas B:** (nonoperasional) klasifikasi partikulat untuk kedua ukuran partikel udara adalah ISO 5
- **Kelas C:** klasifikasi partikulat udara adalah ISO 7 untuk nonoperasional dan ISO 8 untuk operasional
- **Kelas D:** klasifikasi partikulat udara adalah ISO 8

- Pada zona Kelas A dan B, pemantauan jumlah partikel ukuran $\geq 5,0$ μm 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 o 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	Kelembapan %	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**

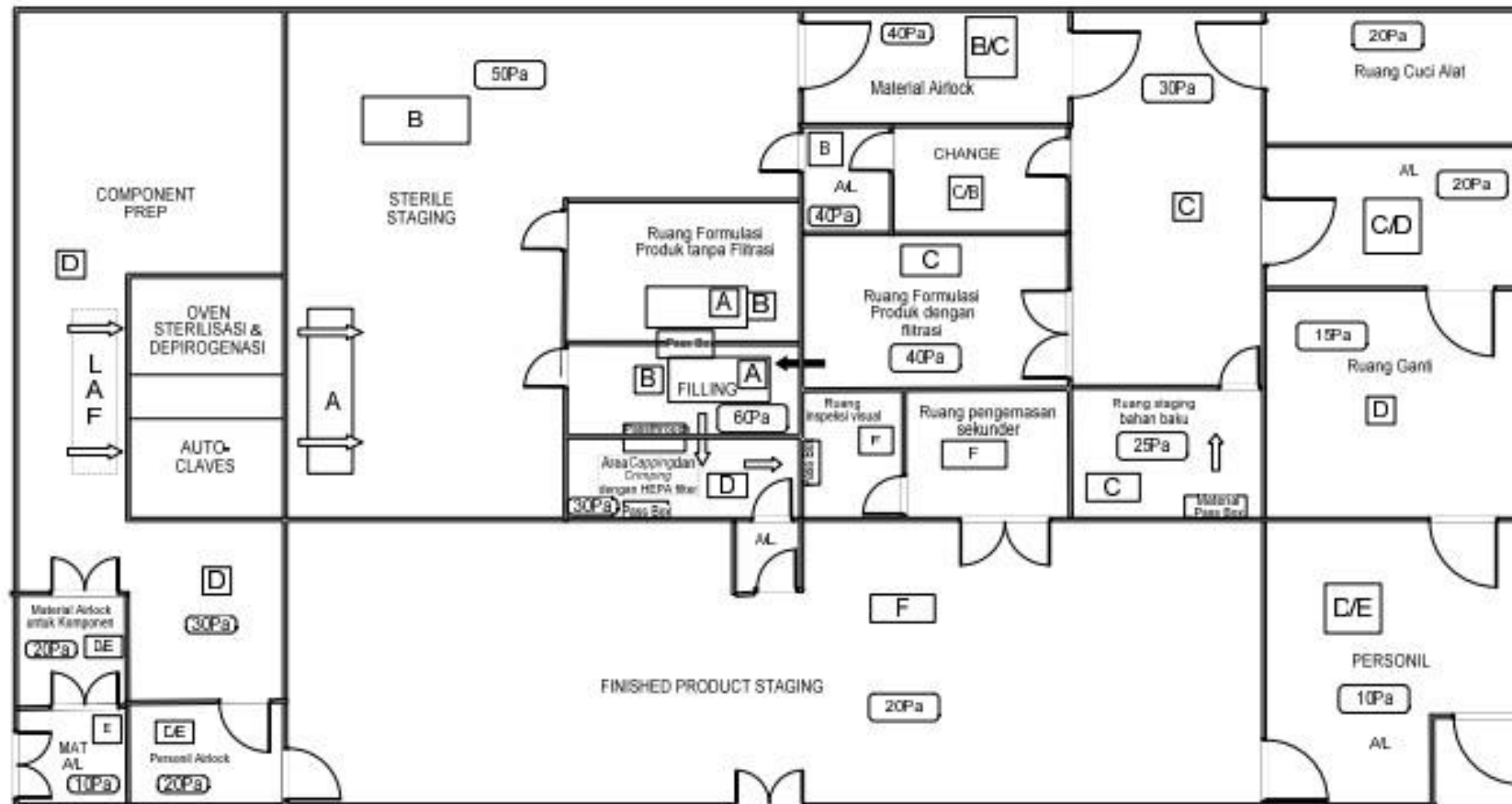
Laboratorium didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Tersedia tempat penyimpanan yang luas dan memadai untuk sampel, baku pembanding, pelarut, pereaksi dan catatan

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

Sarana pendukung

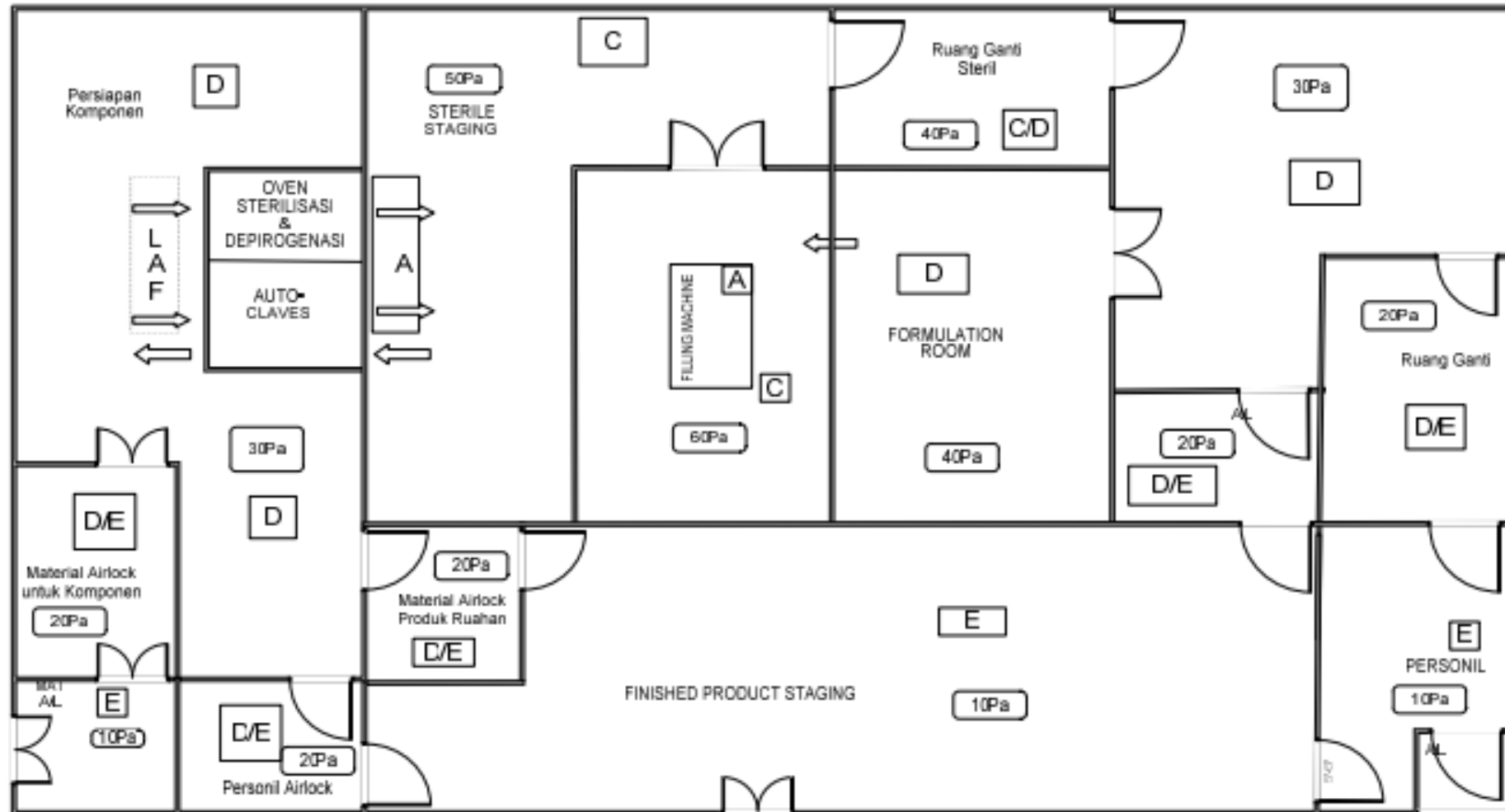
1. Ruang istirahat
2. Kantin
3. Ruang ganti pakaian
4. Toilet
5. Bengkel perbaikan dan perawatan peralatan

Tata letak ruang produksi steril dengan proses aseptis



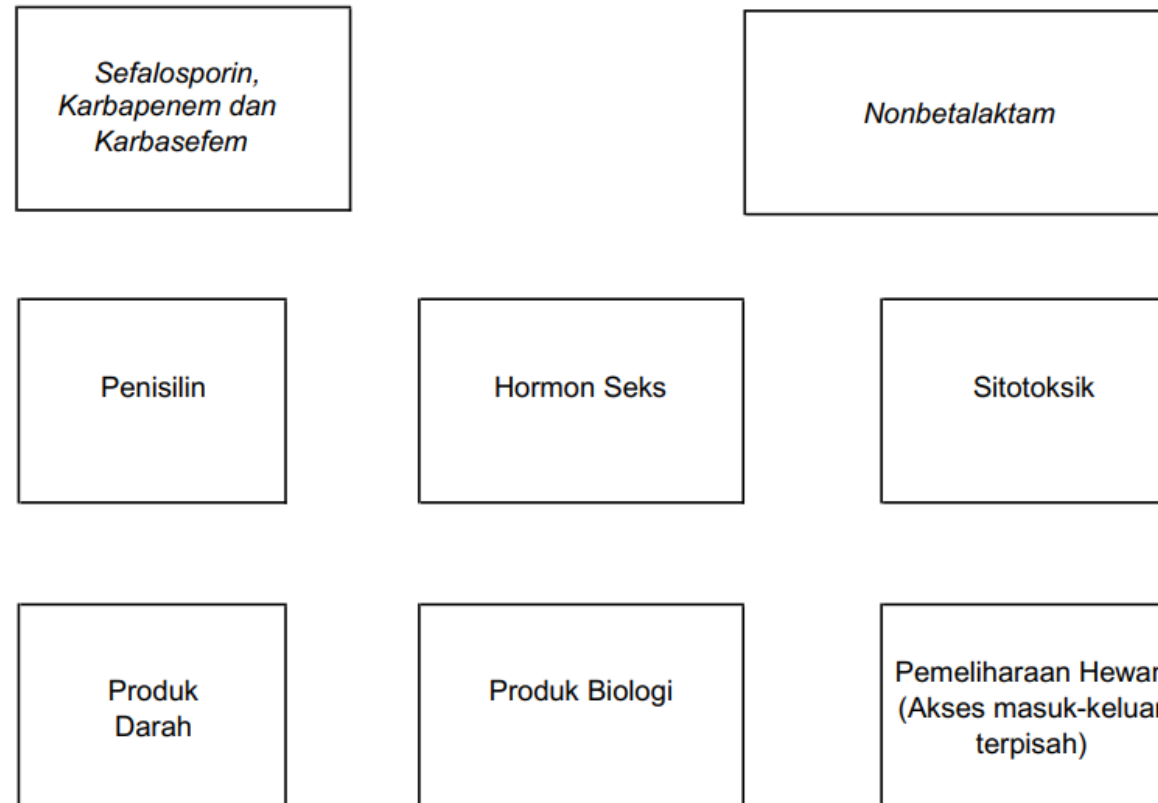
3

Tata letak ruang produksi steril dengan proses sterilisasi akhir

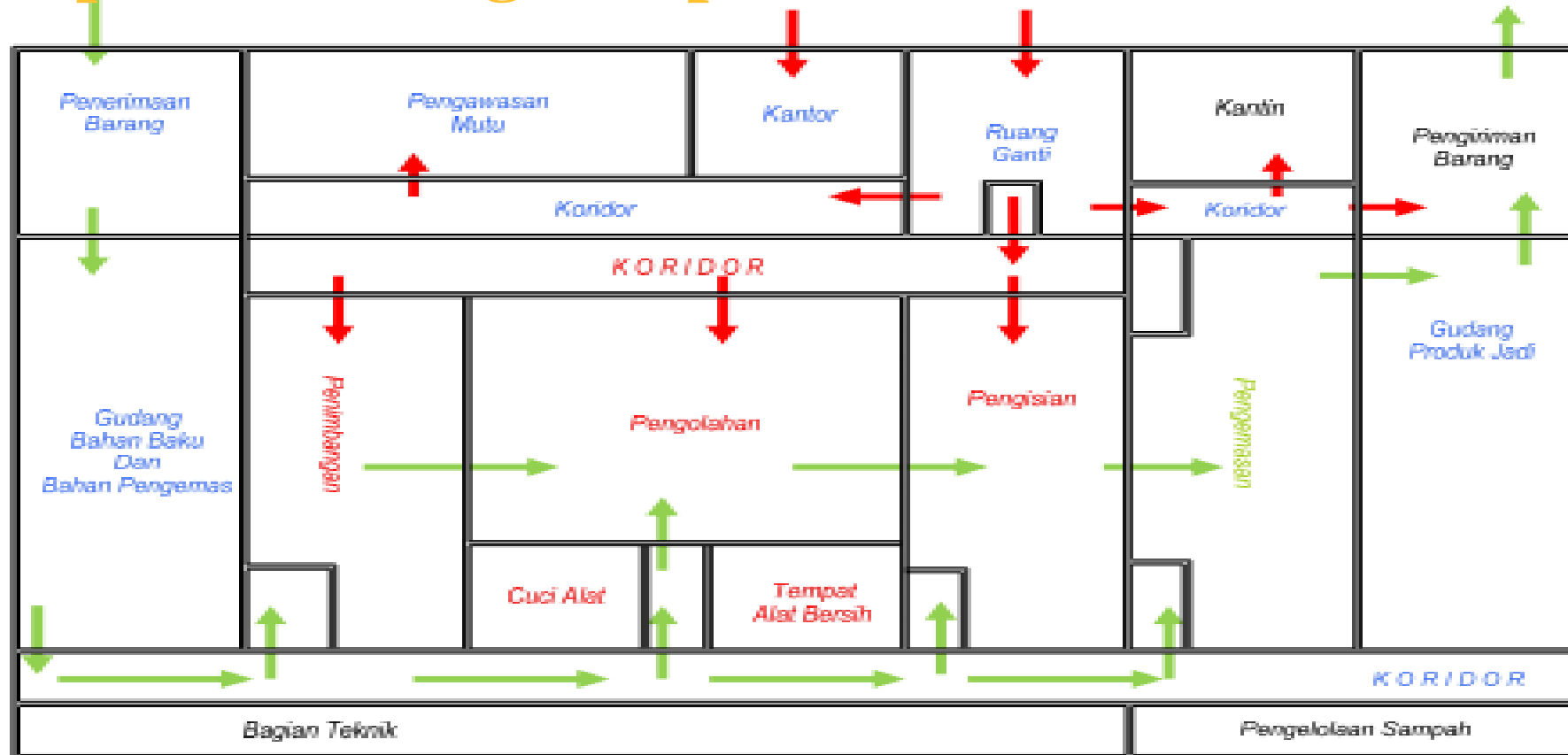


Dokumen Rujukan: WHO dan ISPE

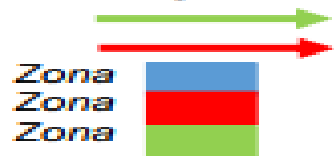
Contoh susunan blok bangunan pabrik



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:

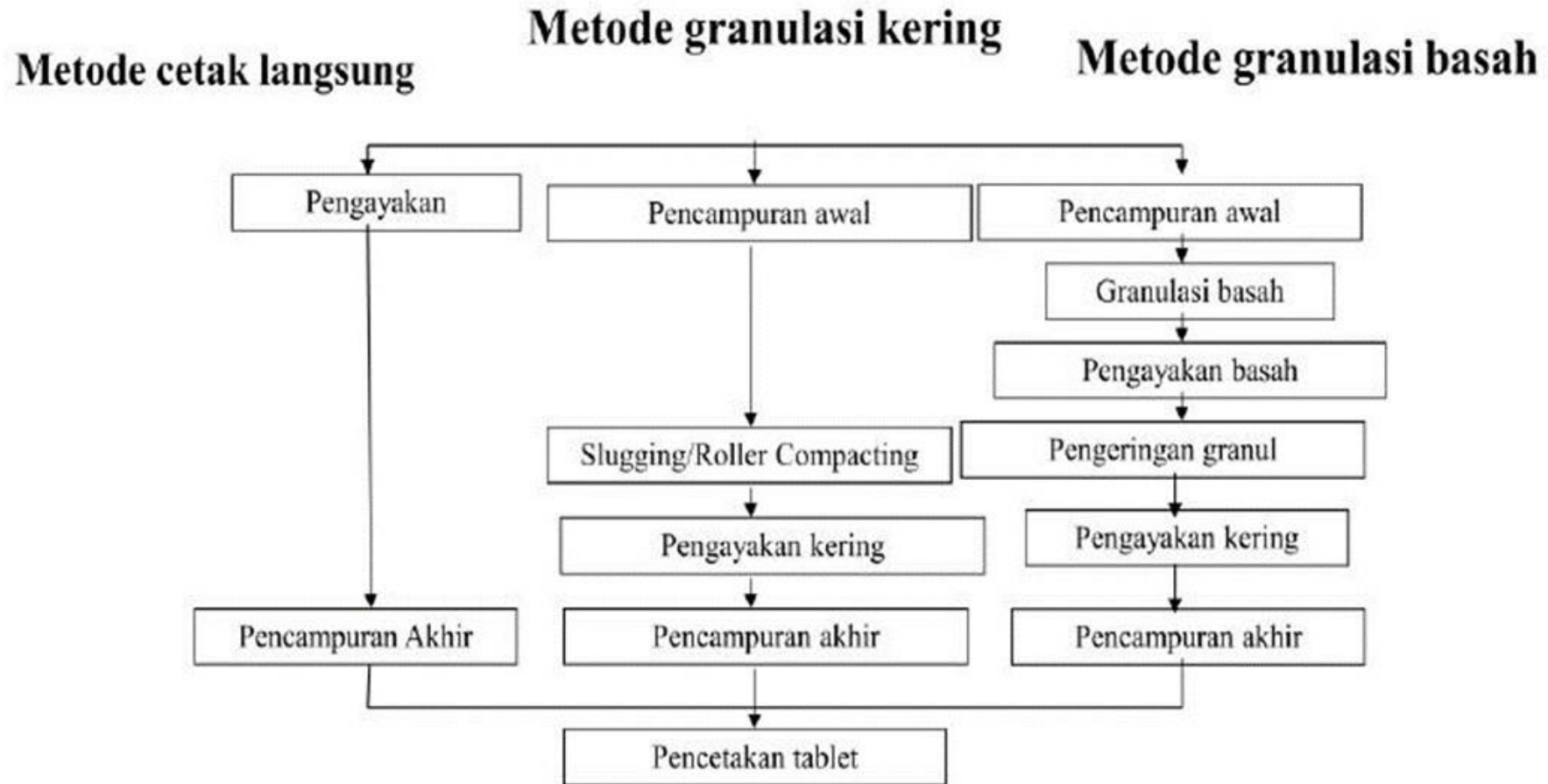
○ **Bioavailabilitas obat**

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

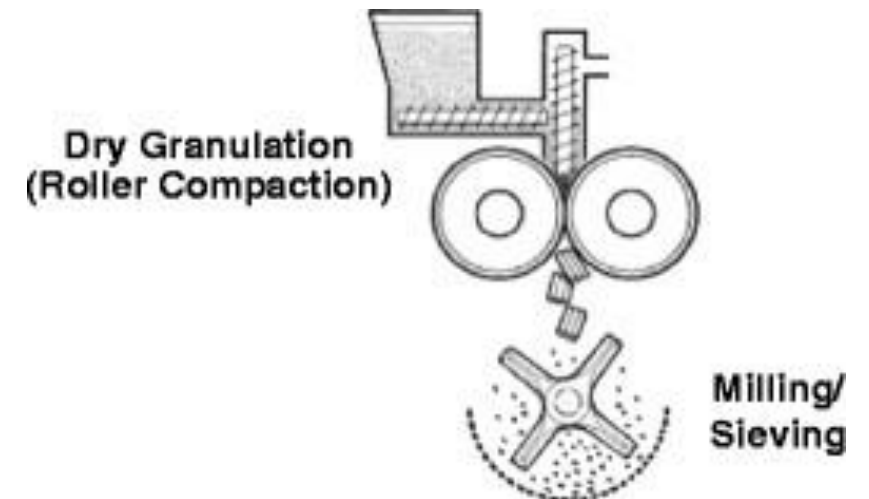


Orbiting screw granulator
Granulasi kering

Metode produksi tablet (4)

o 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, suspensi, 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)
 - ❖ Opacants (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

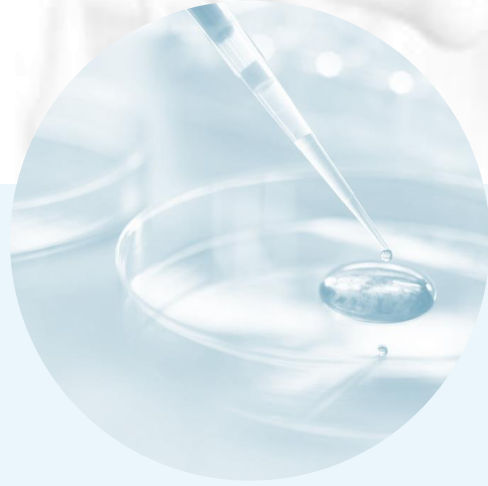
Kontrol kualitas kapsul (2)

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

