

PERKEMBANGAN INDUSTRI FARMASI



FARMASI INDUSTRI

KETENTUAN

- Hadir tepat waktu dan sesuai jadwal.
- Jumlah kehadiran 75 % Untuk mengikuti UTS dan UAS (maksimal 3x absen). 2x sebelum UTS dan 1x sebelum UAS.
- Toleransi keterlambatan 20 menit. Lebih dari itu ada tugas tambahan resume materi.
- 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-4
- 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 ± 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

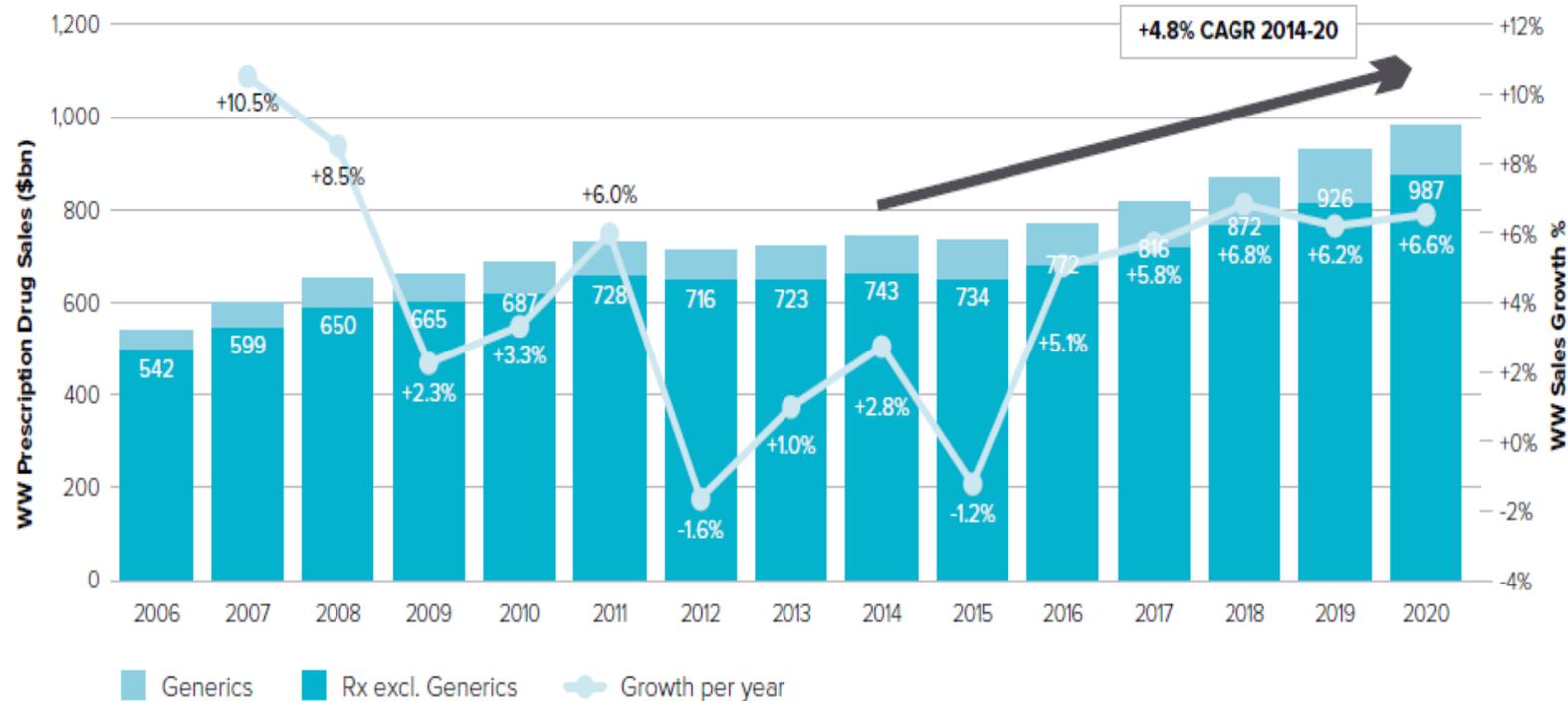
Stem cell: sel yang tidak atau belum terspesialisasi yang mempunyai kemampuan untuk berdeferensiasi menjadi sel lain.

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. 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

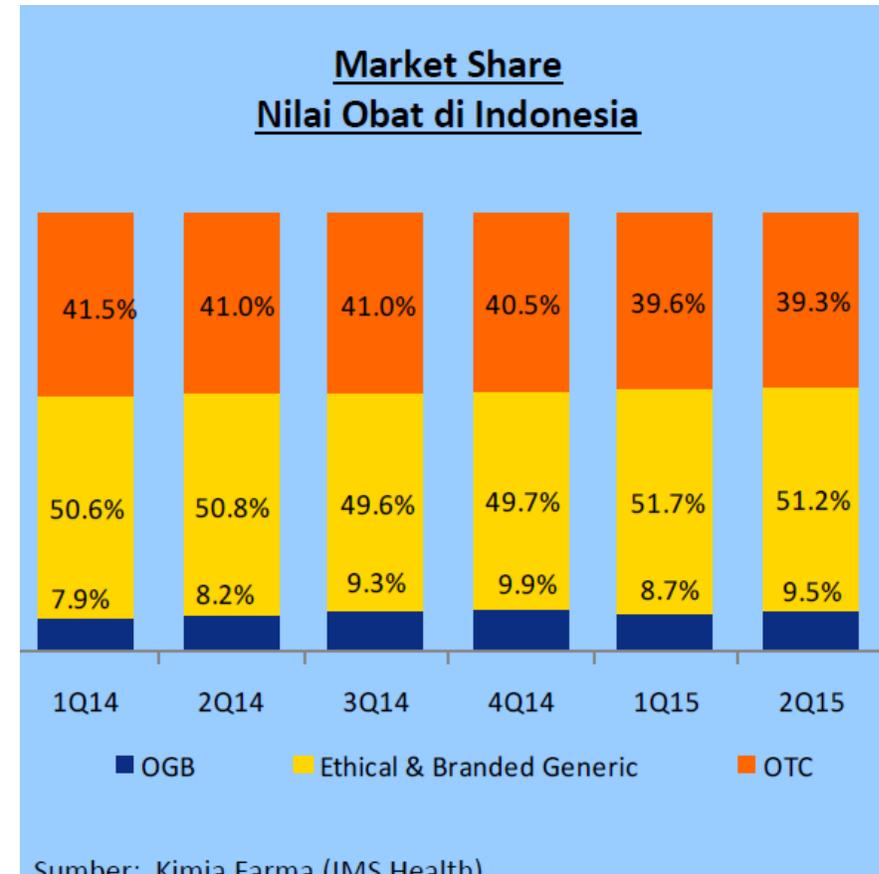
Menurut Industry Update volume 5, maret 2016 Indonesia adalah pasar yang besar bagi industri farmasi.

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

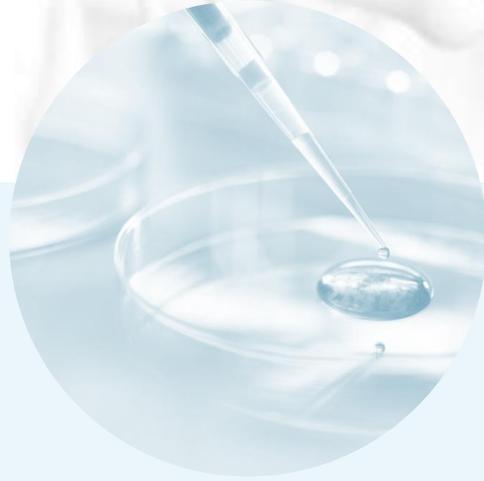
Uji klinik (fase I, II, III)

**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.

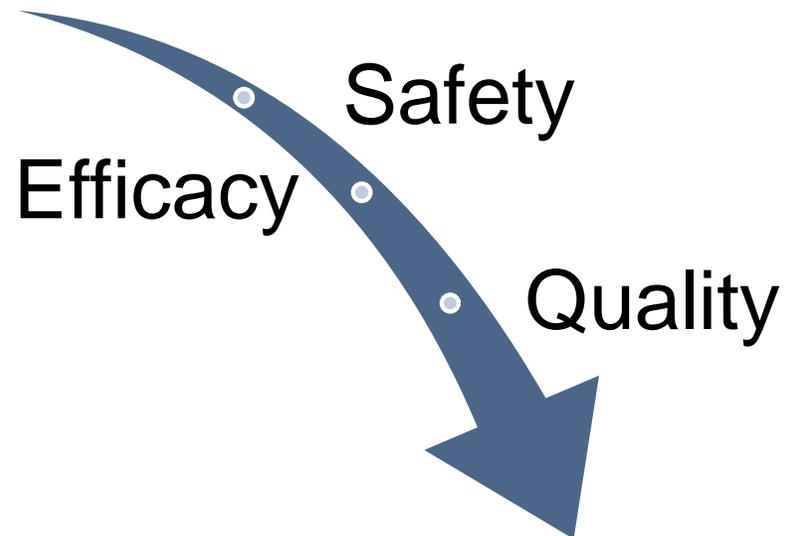


Konsep CPOB

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

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 sesuai 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 Sertifikasi CPOB ke-1
1990		
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. Ketentuan Umum	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. Inspeksi Diri	8. Inspeksi Diri dan Audit Mutu	8. Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok
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 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

2012



Konsep

2018

Safety

Quality

Identity

Potency

Purity

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
<ul style="list-style-type: none">• Pendahuluan• Umum• Riwayat Perubahan	<p>BAB 1. Sistem Mutu Industri Farmasi</p> <p>BAB 2. Personalia</p> <p>BAB 5. Produksi</p> <p>BAB 6. Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik</p> <p>BAB 7. Pengawasan Mutu</p> <p>BAB 11. Kegiatan Alih Daya</p>	<p>Aneks 2. Pembuatan Bahan dan Produk Biologi untuk Penggunaan Manusia.</p> <p>Aneks 6. Pembuatan Obat Uji Klinik</p> <p>Aneks 8. Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif - Obat yang Baik.</p> <p>Aneks 9. Pembuatan Radiofarmaka</p> <p>Aneks 14. Ketentuan Khusus Narkotika, Psikotropika dan Prekursor Farmasi (Aneks baru)</p>

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	<p>1. Industri Farmasi, dan</p> <p>2. Sarana yang melakukan kegiatan pembuatan obat dan bahan obat yaitu:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lembaga yang melakukan proses pembuatan sediaan radiofarmaka; dan/atau• Instalasi Farmasi Rumah Sakit yang melakukan proses pembuatan. (Pasal 2 ayat (1) dan pasal (3))	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• 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/S GMP 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: <ol style="list-style-type: none">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.

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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.

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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 personil 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

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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: <ol style="list-style-type: none">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 sebafei berikut:<ul style="list-style-type: none">• 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.

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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	<p>Pengujian sampel bahan awal:</p> <ol style="list-style-type: none">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)	<p>Pengujian sampel bahan awal:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ketentuan angka 5.25 dihapus, karena sudah diatur/ diakomodasi dalam ketentuan angka 5.362. 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)	PERBPOM NO. 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)	PERBPOMNO. 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)	

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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: <ol style="list-style-type: none">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: <ol style="list-style-type: none">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)	

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 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: <ol style="list-style-type: none">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)	

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LAMPIRAN ANEKS 2 PEMBUATAN BAHAN DAN PRODUK BIOLOGI UNTUK PENGUNAAN MANUSIA

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KETERANGAN
1	Pembuatan produk terapi advanced, bahan aktif biologis dan produk biologi	Judul: <ul style="list-style-type: none">• Aneks 2 Pembuatan Bahan dan Produk Biologi untuk Penggunaan Manusia.• ATMP diterjemahkan menjadi Produk Terapeutik Tingkat Tinggi (PTTT)	<ul style="list-style-type: none">• Menjadi:<ol style="list-style-type: none">1. Aneks 2A Pembuatan Produk Terapi Advanced2. Aneks 2B Pembuatan Bahan Aktif Biologis dan Produk Biologi• Ketentuan yang diatur lebih rinci• ATMP diterjemahkan menjadi produk terapi Advanced	Menyesuaikan dengan <i>PIC/S GMP Guide PE 009-16</i> Tahun 2022 <i>Annex 2A</i> dan <i>Annex 2B</i> .

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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>	

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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.

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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 rumah sakit	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)	PERBPOM NO. 7 TAHUN 2024 (SESUDAH)	KET
2	Menambahkan ketentuan <i>WHO TRS No. 1025, 2020 Annex 2 GMP for Radiopharmaceutical products</i>	Belum menyesuaikan dengan ketentuan <i>WHO TRS No. 1025, 2020 Annex 2 GMP for Radiopharmaceutical Product</i>	<p>Menambahkan beberapa ketentuan menyesuaikan <i>WHO TRS No. 1025,2020 Annex 2 GMP for Radiopharmaceutical Products</i>, antara lain:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Menambahklan 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 ketercampurauran (angka 65) 4. Menambahklan ketentuan terkait 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) 	

CPOB 2018 vs CPOB 2024

LAMPIRAN - ANEKS 9 PEMBUATAN RADIOFARMAKA (3 of 3)

No	KETENTUAN	PERBPOM NO. 34 TAHUN 2018 (SEBELUM)	PERBPOMNO. 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/ implemntasi dilapangan antara lain: <ol style="list-style-type: none">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).	

CPOB 2018 vs CPOB 2024

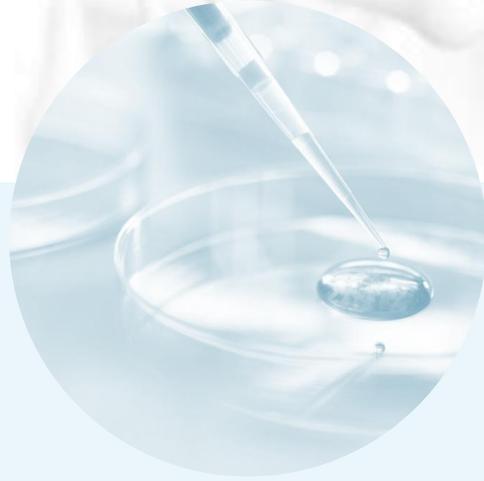
LAMPIRAN ANEKS 14 KETENTUAN KHUSUS NARKOTIKA, PSIKOTROPIKA, DAN PREKURSOR FARMASI

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))

CPOB 2018 vs CPOB 2024

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 dibidang 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

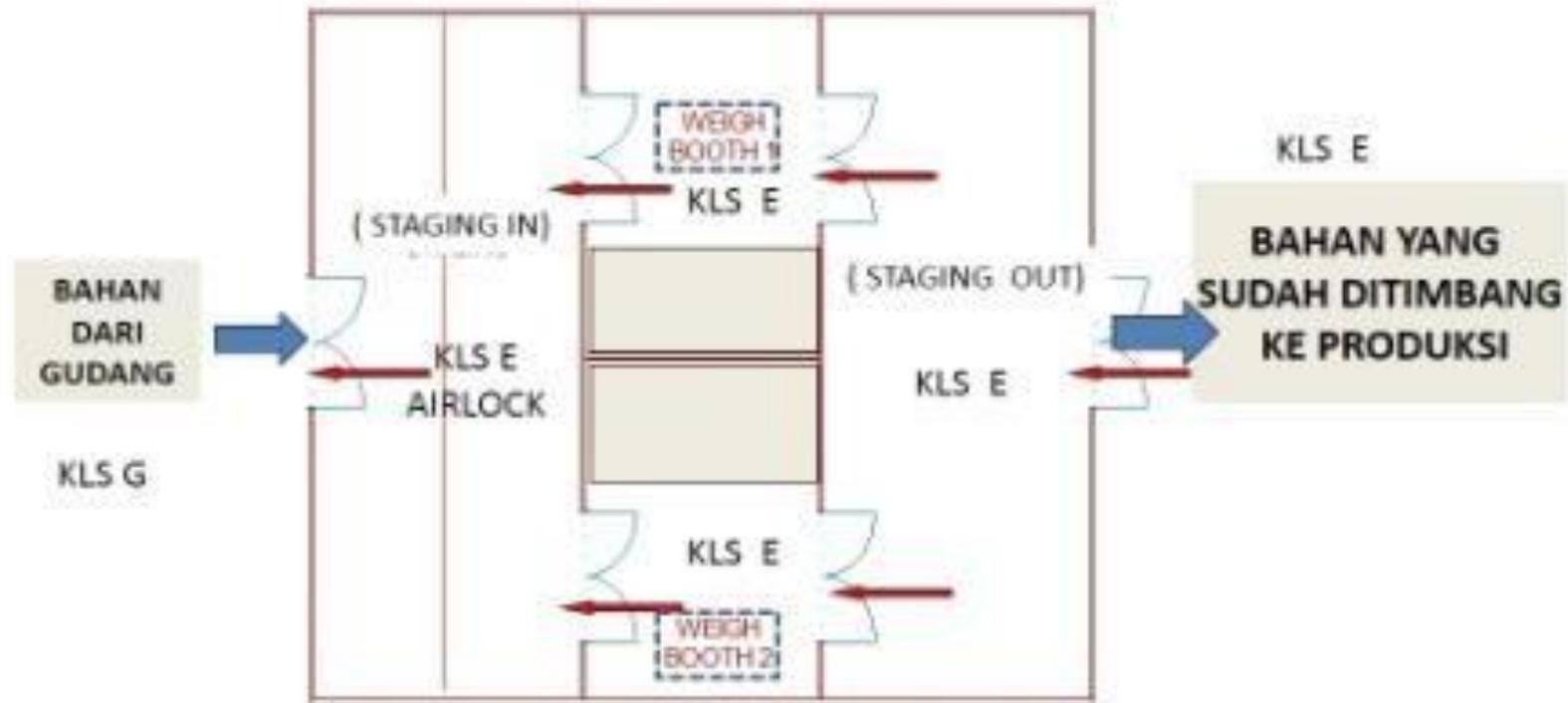
1. Penerimaan barang
2. Karantina barang masuk
3. Penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas
4. Penimbangan dan penyerahan bahan atau produk
5. Pengolahan
6. Pencucian peralatan
7. Penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas
8. Penimbangan dan penyerahan bahan atau produk
9. Pengolahan
10. Pencucian peralatan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

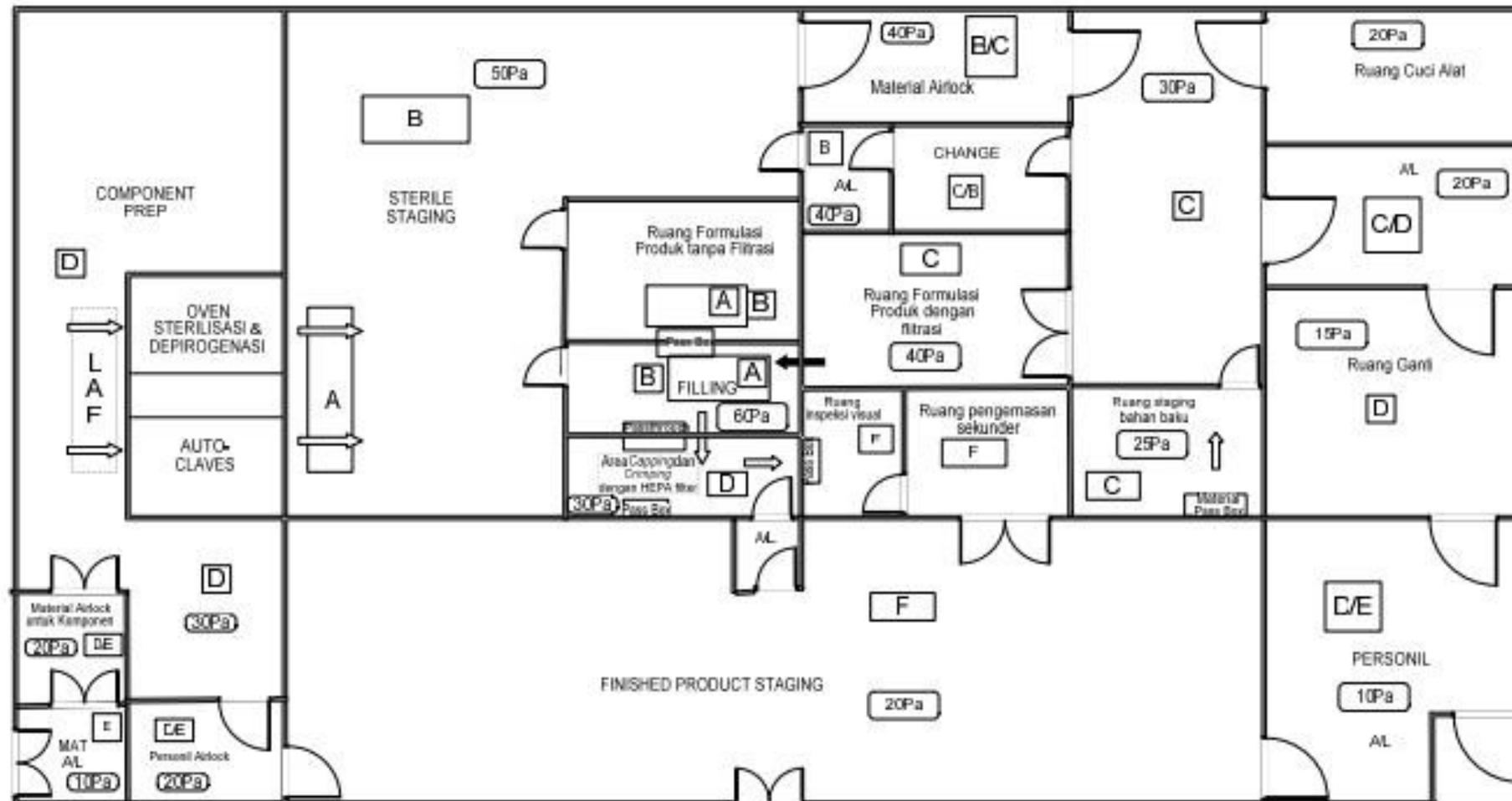
Laboratorium didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Tersedia tempat penyimpanan yang luas dan memadai untuk sampel, baku pembanding, pelarut, pereaksi dan catatan

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

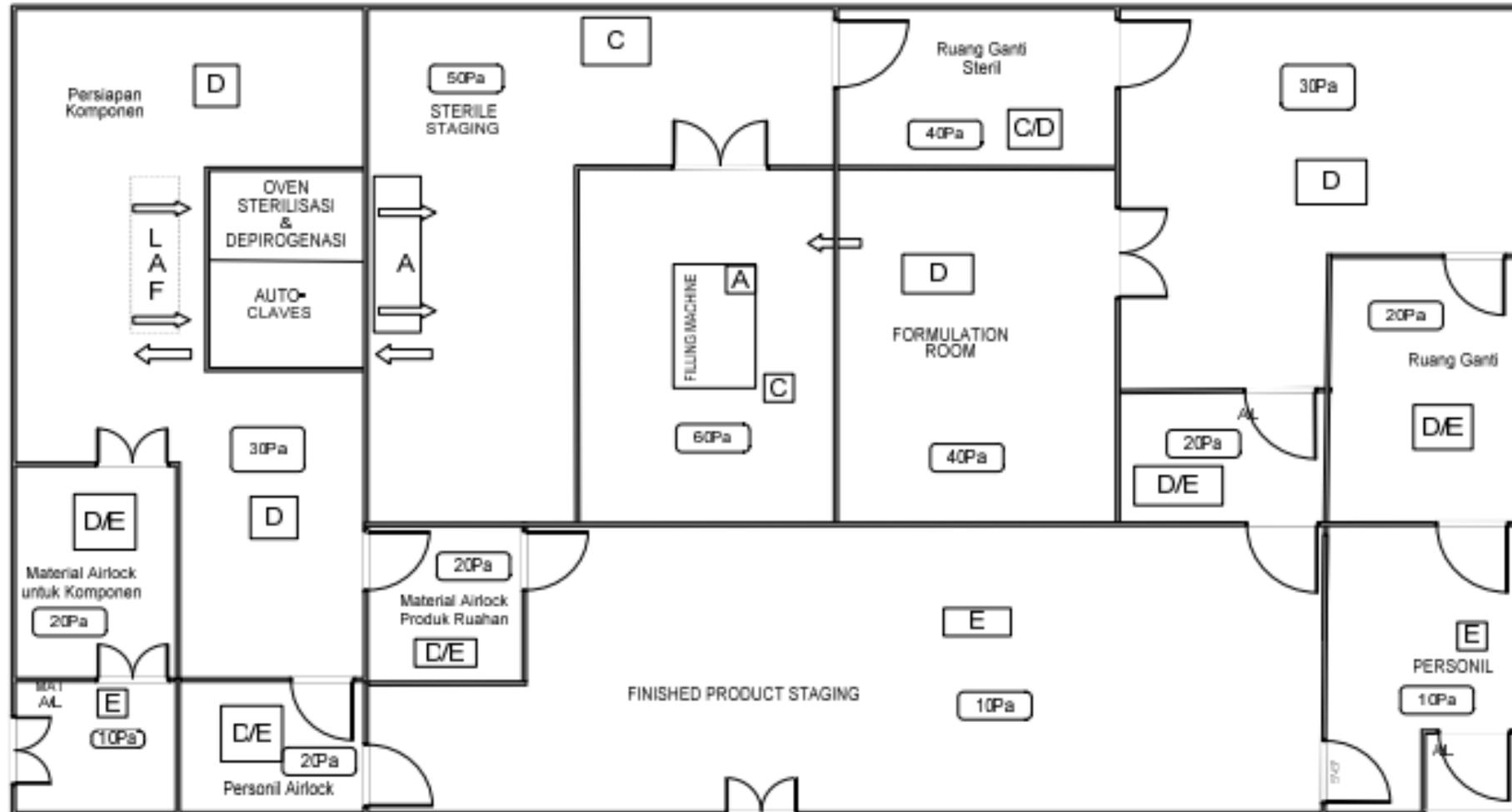
Sarana pendukung

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

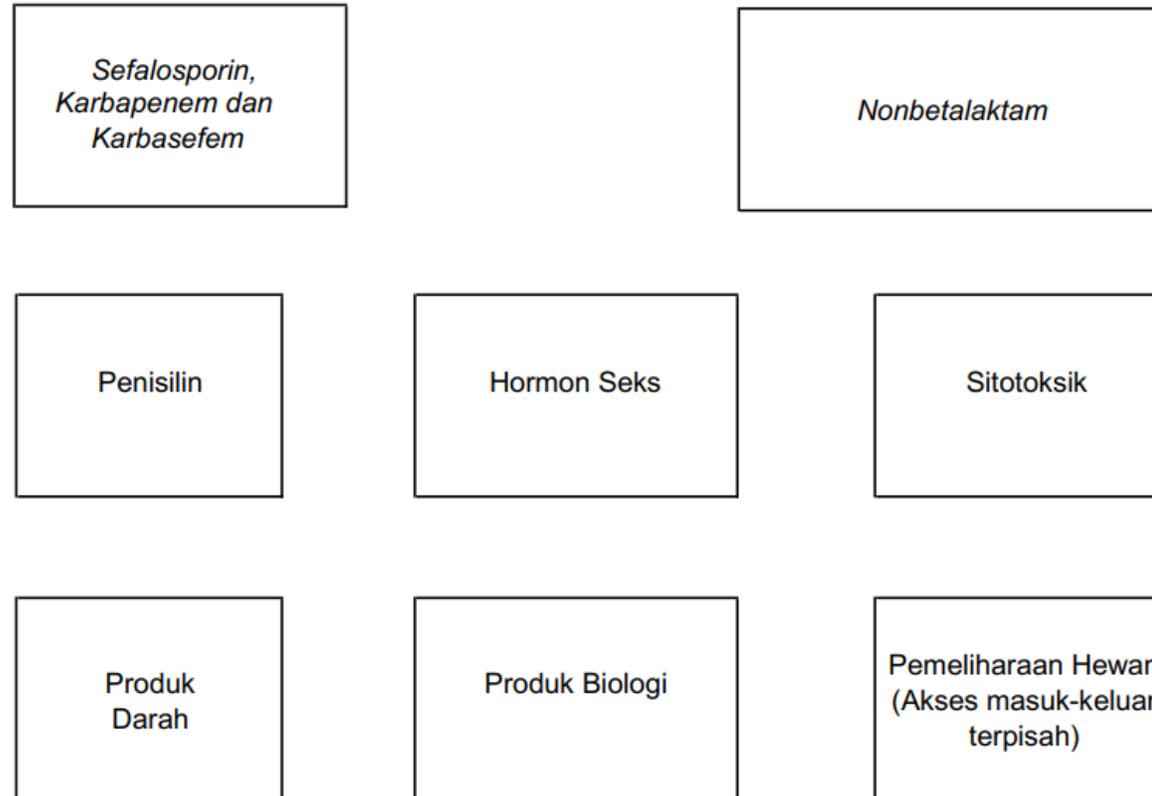


Tata letak ruang produksi steril dengan proses sterilisasi akhir

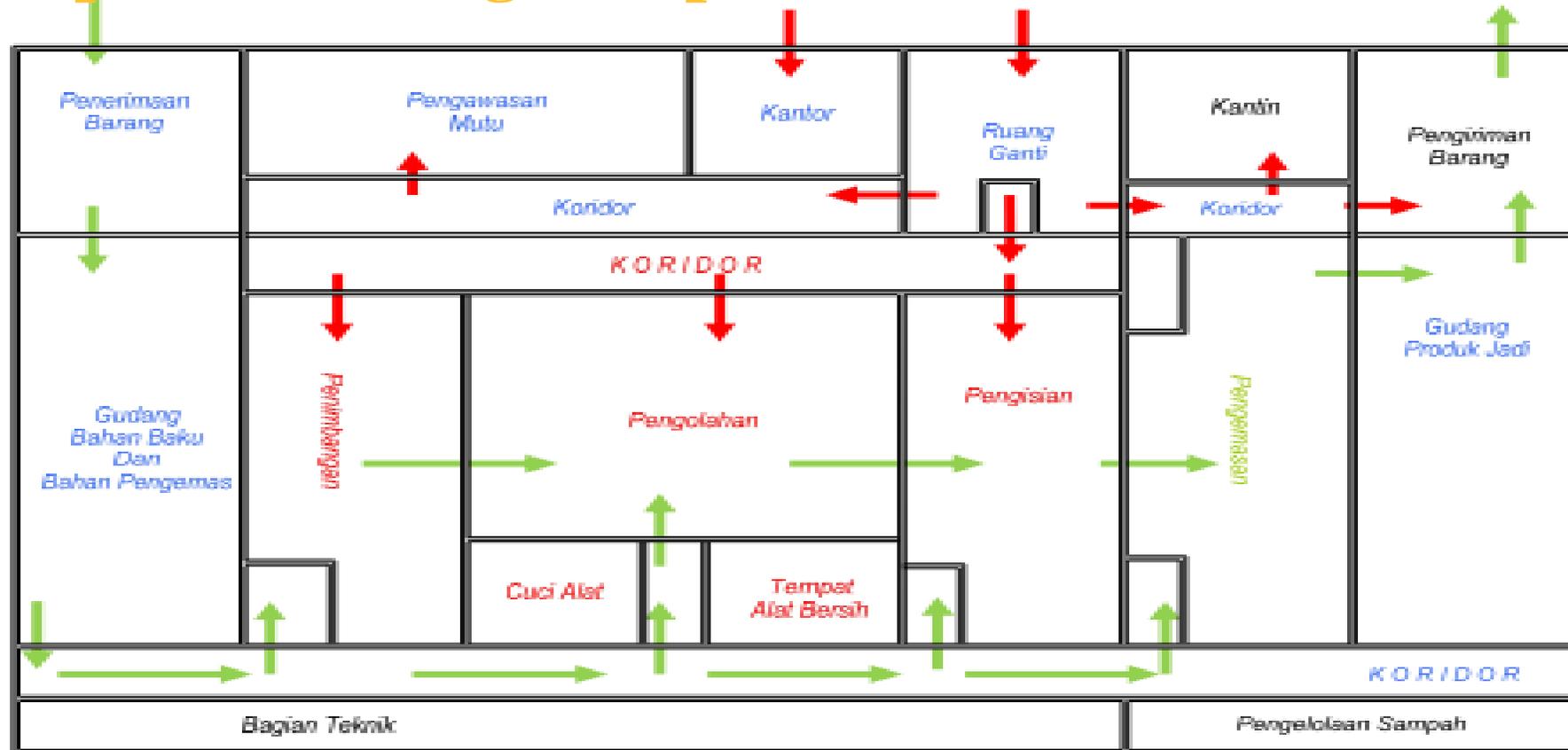


Dokumen Rujukan: WHO dan ISPE

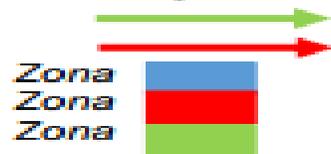
Contoh susunan blok bangunan pabrik



Konsep alur barang dan personil



Keterangan:



Alur Barang
 Alur Personil
 Area Terkontrol
 Area Bersih
 Area Pengeraman 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:

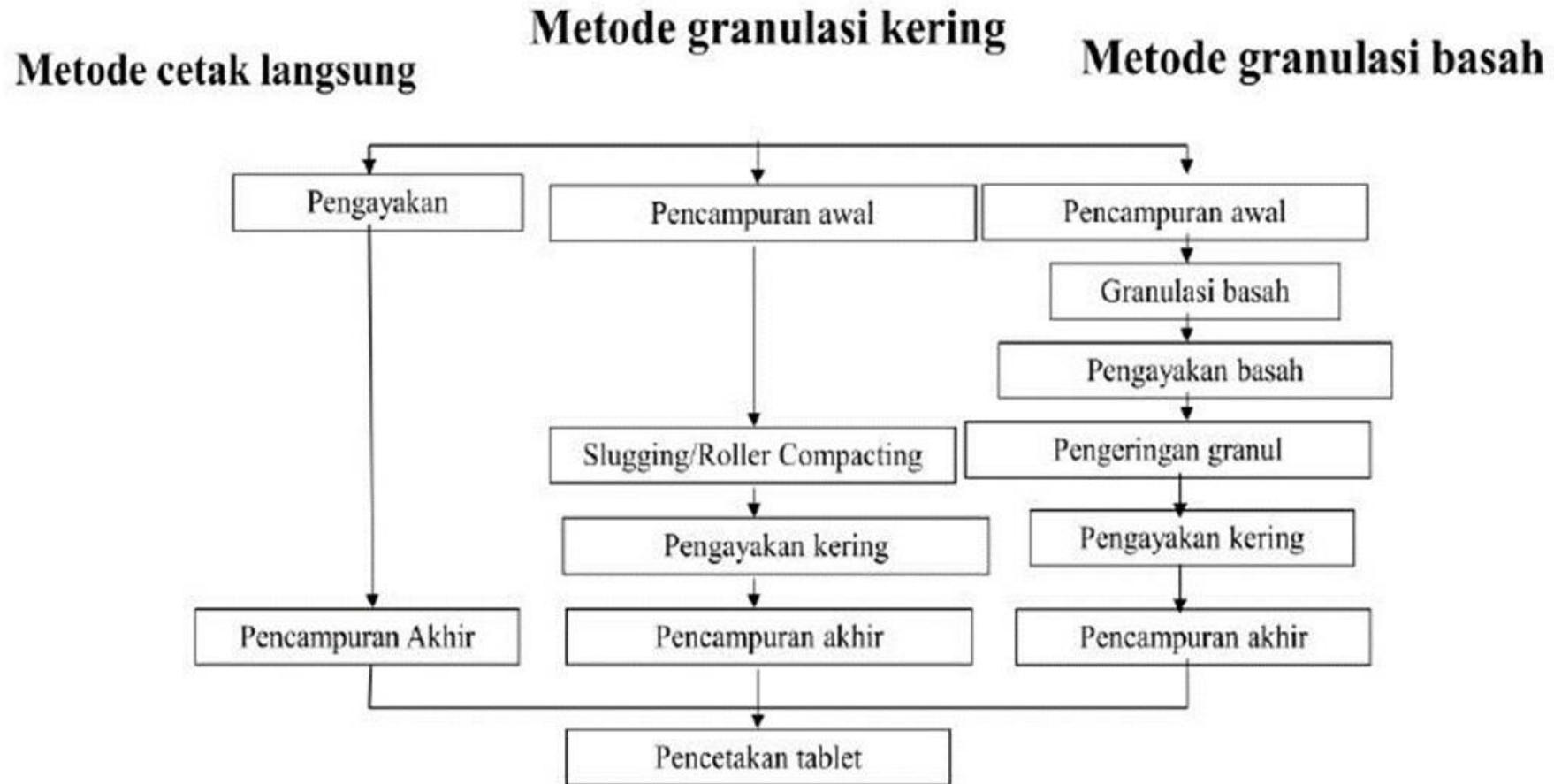
○ **Bioavailabilitas obat**

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

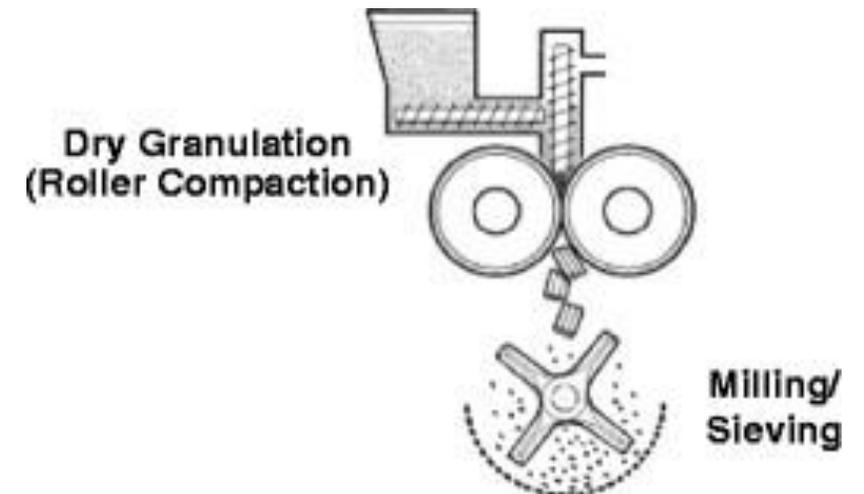


Orbiting screw granulator
Granulasi kering

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)

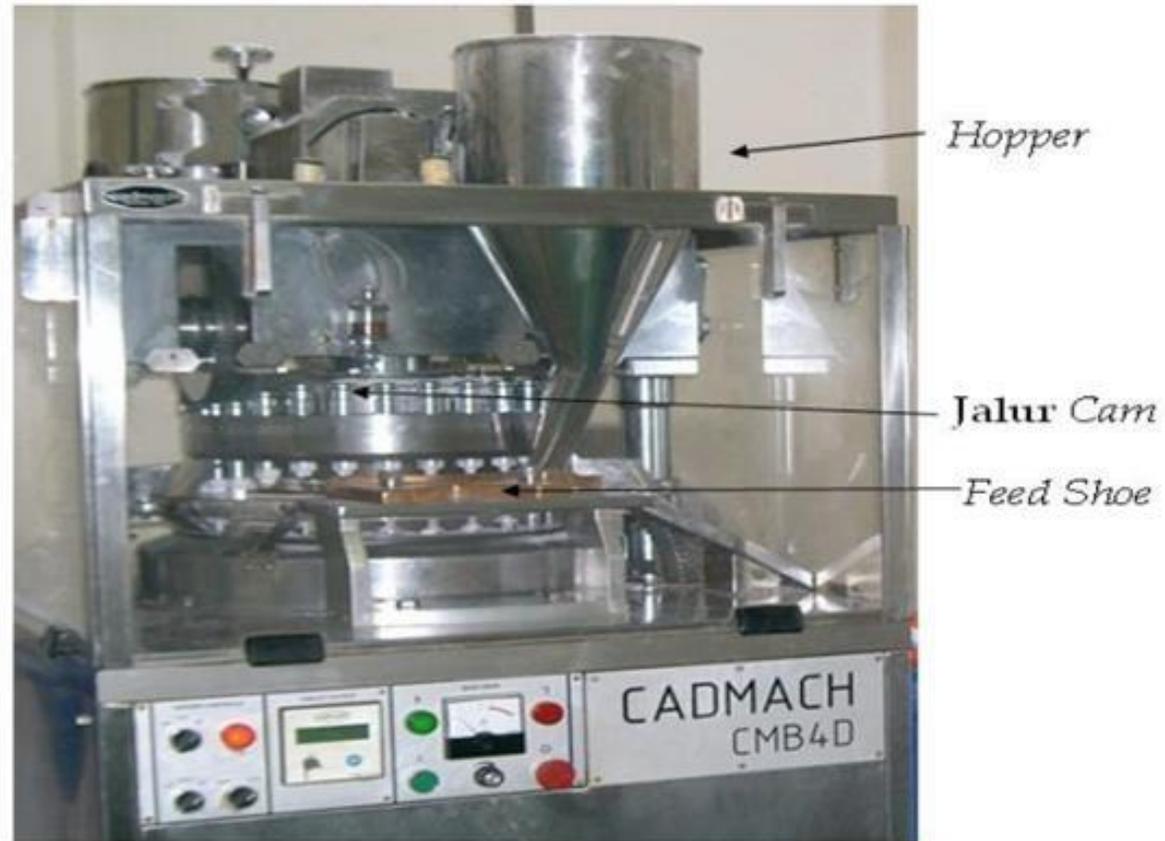
○ Metode cetak langsung (direct compress)

- Metode ini digunakan pada bahan yang memiliki sifat komabilitas/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)

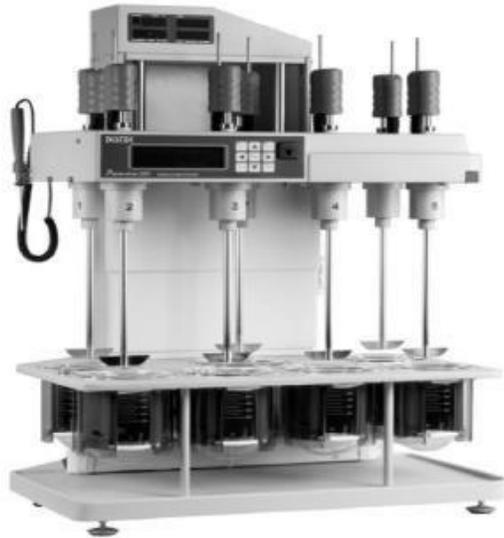
5. Waktu hancur (disintegration time)

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



CPOB : 2018

Bab 5

PRODUKSI

Bab 5. Produksi

PRINSIP

“Produksi *hendaklah** dilaksanakan dengan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan dan memenuhi ketentuan CPOB yang MENJAMIN senantiasa menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu serta memenuhi ketentuan izin pembuatan dan izin edar”

* Baca : **HARUS**

Ruang Lingkup Produksi



BAHAN AWAL

(Bahan baku & Bahan Pengemas)



PENIMBANGAN

VALIDASI

PENCEGAHAN KONTAMINASI SILANG

BAHAN DAN PRODUK KERING

PRODUK CAIR, KRIM DAN SALEP (non-steril)

KEGIATAN PENGEMASAN

PENGAWASAN SELAMA-PROSES

KARANTINA DAN PENYERAHAN PRODUK JADI

Bab 5. Produksi

CPOB: 2012

BAHAN AWAL

18. Pembelian bahan awal adalah suatu aktifitas penting dan oleh karena itu hendaklah **melibatkan staf yang mempunyai pengetahuan khusus dan menyeluruh perihal pemasok.**
19. Pembelian bahan awal hendaklah **hanya dari pemasok yang telah disetujui dan memenuhi spesifikasi yang relevan**, dan bila memungkinkan, langsung dari produsen. Dianjurkan agar spesifikasi yang dibuat oleh pabrik pembuat untuk bahan awal dibicarakan dengan pemasok. Sangat menguntungkan bila semua aspek produksi dan pengawasan bahan awal tersebut, termasuk persyaratan penanganan, pemberian label dan pengemasan, juga prosedur penanganan keluhan dan penolakan, dibicarakan dengan pabrik pembuat dan pemasok.

CPOB: 2018

BAHAN AWAL

- 5.17 **Seleksi, kualifikasi, persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan awal, beserta pembelian dan penerimaannya**, hendaklah didokumentasikan sebagai bagian dari sistem mutu. Tingkat pengawasan hendaklah proporsional dengan risiko yang ditimbulkan oleh masing-masing bahan, dengan mempertimbangkan sumbernya, proses pembuatan, kompleksitas rantai pasokan, dan penggunaan akhir di mana bahan tersebut digunakan dalam produk obat.

Bukti pendukung untuk setiap persetujuan pemasok / bahan hendaklah disimpan. Personel yang terlibat dalam kegiatan ini hendaklah memiliki pengetahuan terkini tentang pemasok, rantai pasokan, dan risiko yang terkait. **Jika memungkinkan, bahan awal hendaklah dibeli langsung dari pabrik pembuat.**

Bab 5. Produksi

- Hal – hal “krusial” yang TIDAK diatur dalam CPOB: 2012, namun DIATUR dalam CPOB: 2018, antara lain :

BAHAN AWAL

- 5.18 **Persyaratan mutu bahan awal** yang ditetapkan oleh pabrik pembuat hendaklah **didiskusikan** dan **disepakati** bersama pemasok.
- Aspek produksi, pengujian dan pengawasan yang tepat, termasuk persyaratan penanganan, pelabelan, persyaratan pengemasan dan distribusi, serta prosedur keluhan, penarikan dan penolakan hendaklah **didokumentasikan secara formal dalam perjanjian**

Bab 5. Produksi

5.20 Untuk persetujuan dan pemeliharaan pemasok bahan aktif dan eksipien, diperlukan hal-hal berikut:

Bahan aktif

Ketertelusuran rantai pasokan hendaklah ditetapkan dan risiko terkait, mulai dari bahan awal untuk pembuatan bahan aktif hingga produk jadi, hendaklah dinilai secara formal dan diverifikasi secara berkala. Langkah-langkah yang tepat hendaklah dilakukan untuk mengurangi risiko terhadap mutu zat aktif.

Catatan rantai pasokan dan **ketertelusuran** untuk **setiap bahan aktif** (termasuk bahan awal untuk pembuatan bahan aktif) **hendaklah tersedia** dan **disimpan** oleh pabrik pembuat produk obat.

Audit hendaklah dilakukan terhadap **pabrik pembuat dan distributor bahan aktif** untuk memastikan bahwa mereka **memenuhi Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik** dan **Cara Distribusi Obat yang Baik**. Pemegang nomor izin edar hendaklah memverifikasi kepatuhan tersebut baik oleh dirinya sendiri maupun melalui entitas yang bertindak atas namanya di bawah suatu kontrak.

Bab 5. Produksi

Lanjutan...

Audit hendaklah dilakukan dalam **durasi waktu dan ruang lingkup yang tepat** untuk memastikan bahwa **penilaian CPOB** yang **lengkap dan jelas** dilakukan; pertimbangan hendaklah diberikan pada **potensi kontaminasi silang** dari bahan lain di lokasi. Laporan hendaklah sepenuhnya mencerminkan apa yang telah dilakukan dan diamati saat audit dengan segala ketidaksesuaian yang diidentifikasi dengan jelas. Tindakan perbaikan dan pencegahan yang diperlukan hendaklah dilaksanakan.

Audit lebih lanjut hendaklah dilakukan pada **interval** yang ditentukan **berdasarkan proses manajemen risiko mutu** untuk memastikan pemeliharaan standar dan penggunaan berkelanjutan dari rantai pasokan yang disetujui.

Bab 5. Produksi

Eksipien

Eksipien dan pemasok eksipien hendaklah **dikendalikan** secara tepat berdasarkan **hasil penilaian risiko** mutu secara formal.

Penilaian risiko mutu dapat mengacu pada Pedoman PIC/S mengenai pelaksanaan penilaian risiko untuk pemastian penerapan Cara Pembuatan yang Baik untuk eksipien produk obat atau pedoman internasional lain terkait.

Bab 5. Produksi

BAHAN AWAL

5.35 **Pembuat produk jadi** bertanggung jawab atas pengujian bahan awal* sebagaimana dijelaskan dalam dokumen registrasi. Mereka dapat menggunakan hasil tes parsial atau lengkap dari pabrik pembuat bahan awal yang disetujui tetapi minimal harus melakukan **uji identifikasi**** sesuai dengan Bab 7 Pengawasan Mutu.

*pendekatan serupa hendaklah diterapkan pada bahan pengemas sebagaimana tercantum dalam bagian 5.117

** Uji identitas bahan awal hendaklah dilakukan sesuai dengan metode dan spesifikasi pada dokumen registrasi.

Bab 5. Produksi

BAHAN AWAL (PENTING !!!)

Pabrik pembuat produk obat hendaklah juga melakukan (atau melalui laboratorium kontrak yang disetujui) **analisis lengkap** pada interval yang sesuai **berdasarkan risiko** dan membandingkan hasilnya dengan **sertifikat analisis** bahan dari pabrik pembuat atau pemasok untuk memeriksa keandalannya.

Bila pada pengujian ini teridentifikasi ketidaksesuaian, maka hendaklah dilakukan investigasi dan diambil tindakan yang tepat.

Keberterimaan seluruh sertifikat analisis dari pabrik pembuat atau pemasok bahan hendaklah dihentikan sampai investigasi dan tindakan tersebut telah dituntaskan.

Bab 5. Produksi

CPOB: 2012

PENCEGAHAN PENCEMARAN SILANG

→ Diatur dalam “tindakan teknis”

CPOB: 2018

PENCEGAHAN PENCEMARAN SILANG

5.45 – 5.49 → Mengatur secara rinci “Manajemen Risiko Mutu” pencegahan pencemaran silang, baik melalui **Tindakan Teknis** maupun **Tindakan Organisasi**.

Bab 5. Produksi

CPOB: 2012

**KETERBATASAN PASOKAN PRODUK AKIBAT
KENDALA PROSES PEMBUATAN**

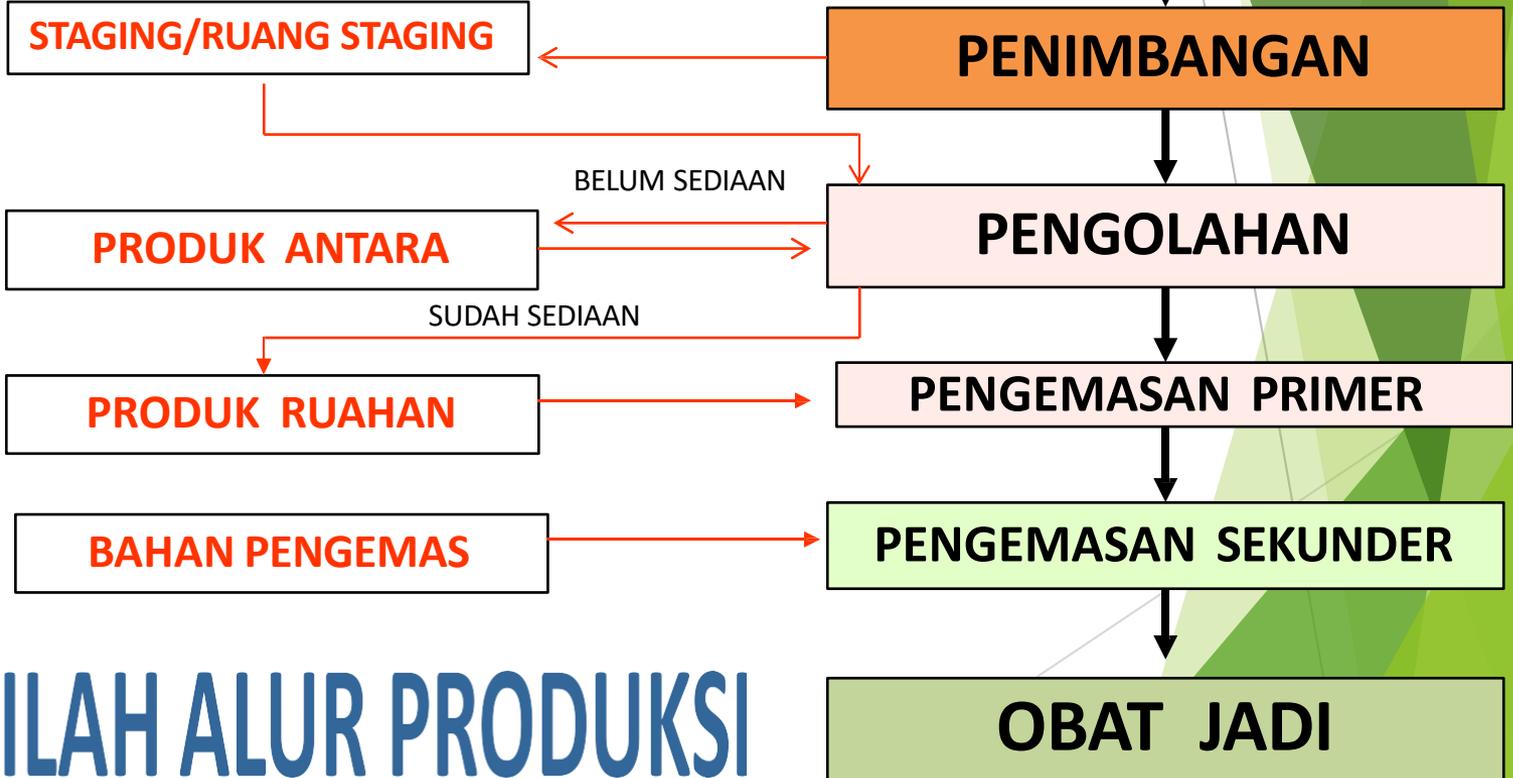
→ TIDAK DIATUR

CPOB: 2018

**KETERBATASAN PASOKAN PRODUK
AKIBATKENDALA PROSES PEMBUATAN**

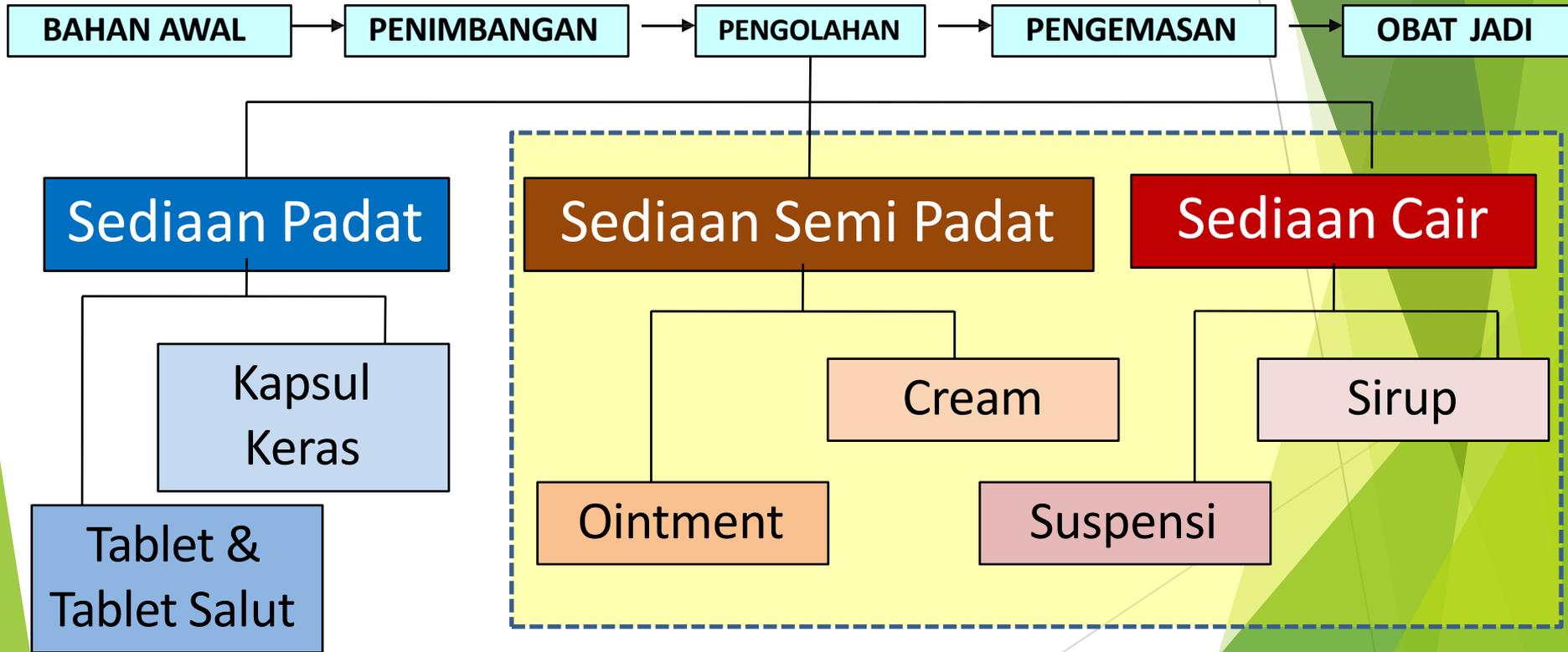
5.210 Industri farmasi hendaklah melapor kepada pemilik izin edar setiap kendala dalam kegiatan pembuatan yang dapat mengakibatkan keterbatasan jumlah pasokan yang tidak normal. Hal ini harus dilakukan tepat waktu untuk memfasilitasi pelaporan pembatasan pasokan oleh pemegang izin edar, kepada otoritas terkait, sesuai dengan kewajiban hukumnya.

**ALUR
PRODUKSI**

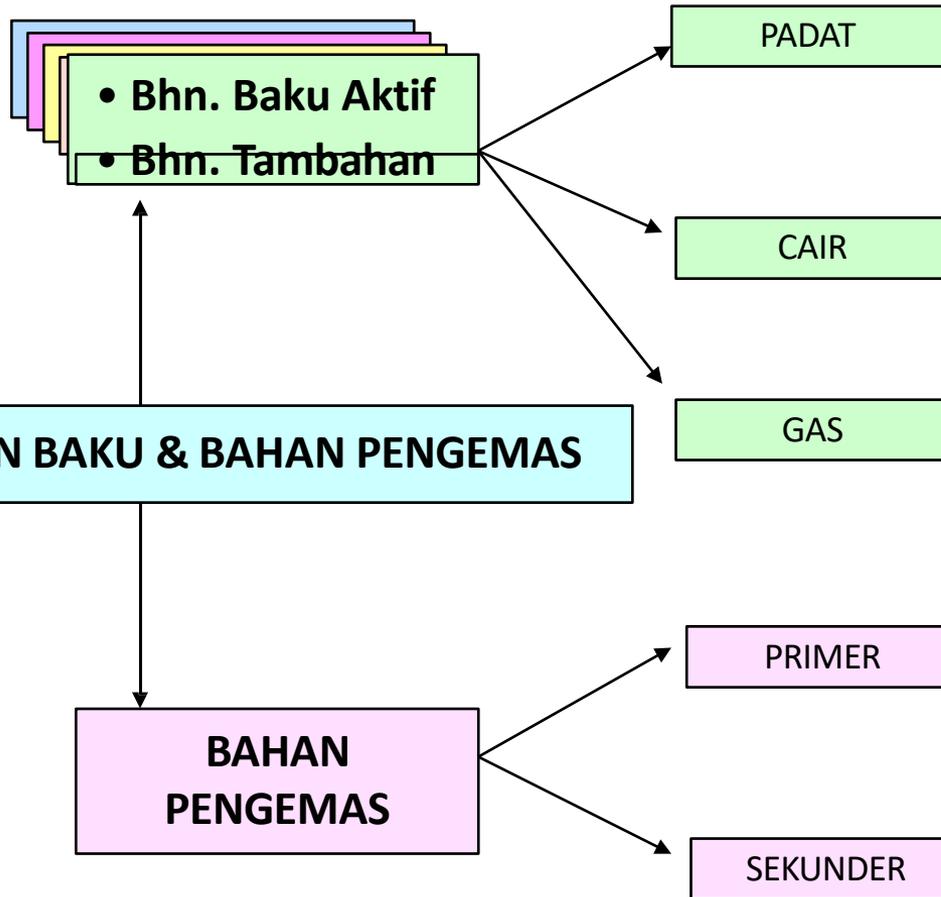


KETAHUILAH ALUR PRODUKSI

Sediaan Farmasi (Non - Steril)



Bahan Awal



1. Pro-analisa grade
2. Pharmaceutical grade
3. Food grade
4. **Technical grade X**

Penempatan alkohol & bahan mudah terbakar di gudang api

1. Gas nitrogen harus bebas dari oksigen
2. Gas dan udara bertekanan yang bersentuhan dgn produk atau wadah harus dilalukan filter 0,22 μ

Bahan pengemas bersentuhan dengan produk :
Kantung plastik, botol, vial, flakon, tube, aluminium foil, blister.

botol, etiket, brosur, dus/box, corrigated box/ master box

Penanganan Bahan Awal

- Pemilihan dan Persetujuan Pemasok (*Approved Supplier*)
- Kondisi dan kapasitas Gudang
- Sistem pelulusan bahan
- Kontrol bahan awal : penandaan, sistem karantina, pengambilan contoh, pelulusan, penyimpanan dan pengujian ulang



Penandaan (Labelling)

PT.....

KARANTINA

Nama Bahan :
Kode Bahan :
Nomor Penerimaan :
Tanggal Terima :
Nomor Wadah : dari :
Berat Total Penerimaan :

PT.....

BAGIAN PEMASTIAN MUTU / BAGIAN PENGAWASAN MUTU^{*)} DILULUSKAN

Nama Bahan / Produk^{*)} :
No. Bets :
Tanggal Daluwarsa :
Tanggal Uji Ulang Bahan :
Tanggal diluluskan :
Petugas berwenang :

^{*)} coret yang tidak perlu.

PT.....

LABEL PENIMBANGAN

Nama Bahan :
Kode Bahan :
No. Bets :
Berat Bersih :
Ditimbang oleh : Paraf:
Diperiksa oleh : Paraf:
Nama Produk :
No. Bets :
Tanggal :
No. Asset Timbangan :

PT.....

LABEL PRODUK ANTARA / RUAHAN^{*)}

Nama Produk Antara : / Ruahan^{*)}
No. Bets :
Tahapan Proses Produksi :
Tanggal :
Kondisi Penyimpanan :
Batas Penyimpanan :
Berat Total :
No. Wadah : dari:

^{*)} : Coret yang tidak perlu

Gudang Bahan Awal



GUDANG BAHAN AWAL & PENGEMAS

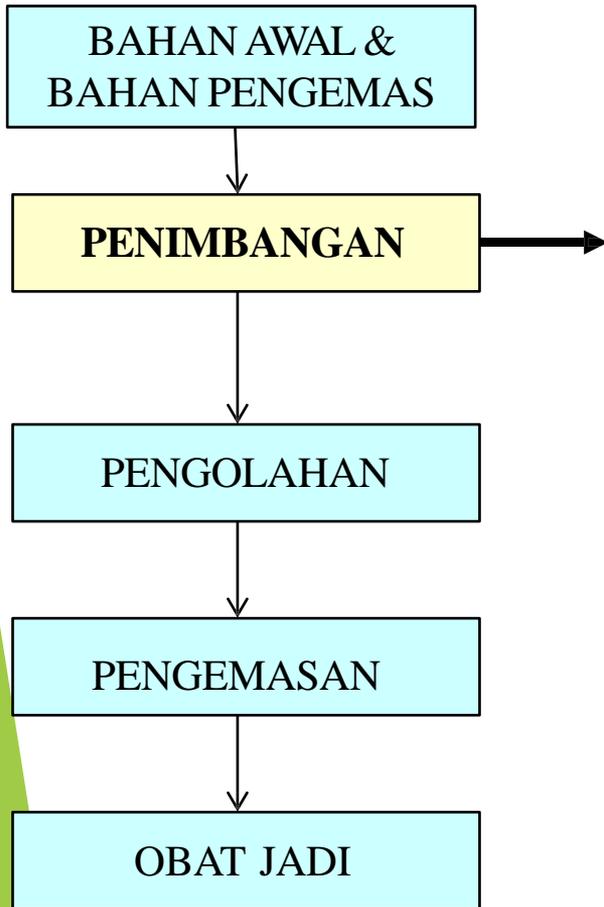


Penanganan Bahan Awal

Syarat-syarat gudang (sesuai dgn CPOB)

- Harus ada Prosedur Tetap (protap) yang mengatur/tata cara kerja bagian Gudang, termasuk didalamnya mencakup tentang tata cara penerimaan bahan, penyimpanan dan distribusi bahan/produk
- Gudang harus cukup luas, terang dan dapat menyimpan bahan dalam keadaan kering, bersuhu sesuai dengan persyaratan, bersih dan teratur
- Harus terdapat tempat khusus untuk menyimpan bahan yg mudah terbakar atau mudah meledak (misalnya alkohol atau pelarut - pelarut organik)
- Tersedia tempat khusus untuk produk atau bahan dalam status “karantina” dan “Ditolak”
- Tersedia tempat khusus untuk melakukan sampling (*sampling room*) dengan kualitas ruangan seperti ruang produksi (*grey area*)
- Pengeluaran bahan harus menggunakan prinsip FIFO (*First In First Out*) atau FEFO (*First Expired First Out*)
- Ada program “*Pest Control*” yang terdokumentasi
- Khusus untuk LABEL, harus terkunci.

Proses Penimbangan



1. BANGUNAN

- Kelas : **KELAS E**
- Mempunyai landasan timbang yang **kokoh** (**meja beton**)
- Dilengkapi sarana cuci alat dan **dust extractor**
- Cukup luas untuk kegiatan penimbangan

2. PERALATAN

- Mempunyai alat timbang (kg, g) dan alat ukur yang telah **dikalibrasi**
- Alat pengambil bahan terbuat dari bahan yang tidak memberikan cemaran atau bereaksi dengan bahan yang ditimbang atau ditakar
- Mempunyai **sarana** pembersih yang sesuai dan tidak memberikan cemaran terhadap bahan yang ditimbang atau ditakar (Sebaiknya mempunyai pengisap debu/vaccum cleaner)

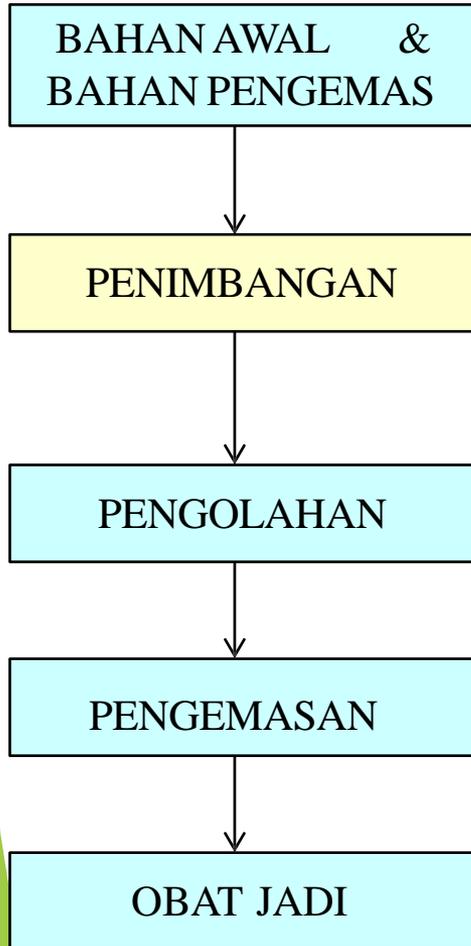
3. ADMINISTRASI

Mempunyai catatan dari setiap penimbangan atau pengukuran (*log book*)

4. TENAGA PENIMBANG

- Mempunyai kecakapan / pelatihan yang cukup
- Dilakukan oleh 2 orang (penimbang dan pemeriksa)

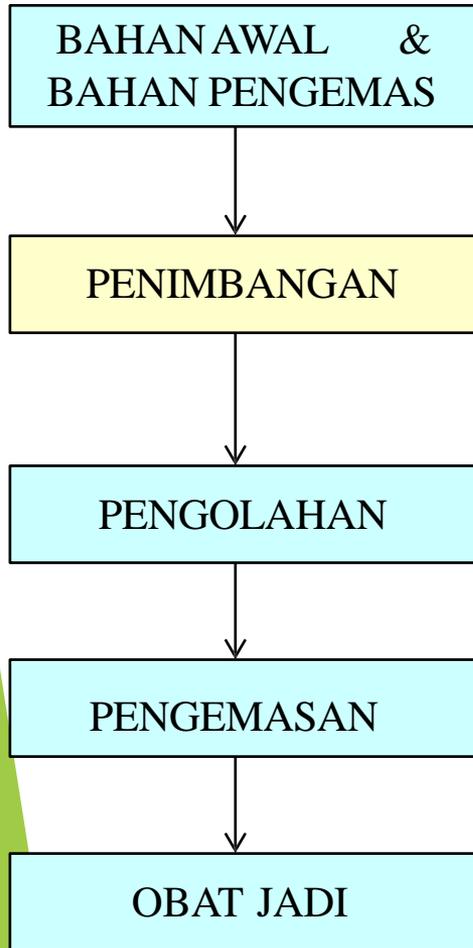
Proses Penimbangan



Dust Extractor

Meja Beton

Proses Penimbangan



- Timbangan terkalibrasi
- Dilakukan oleh 2 orang



Ruang Staging

Proses Pengolahan



Proses Pengolahan

- Pemantauan terhadap suhu dan kelembaban ruangan prosedur sebelum kegiatan pengolahan dimulai
- Nomor Batch → identitas obat jadi
- Setiap ruang pengolahan harus diberi label jenis kegiatan dan nomor batch produk yang sedang diproses dalam ruangan tersebut
- **Pastikan bahwa mesin dan peralatan yang digunakan harus sudah BERSIH dari produk sebelumnya.**
- Operator: Mengenakan pakaian kerja dan sepatu kerja yg bersih
- Setiap wadah bahan baku HARUS diberi IDENTITAS yang jelas
- Pelumas yang digunakan untuk mesin : *Food Grade*
- Dilakukan pemantauan kualitas lingkungan kerja secara periodik

Proses Pengolahan

BAHAN AWAL &
BAHAN PENGEMAS

PENIMBANGAN

PENGOLAHAN (PROCESSING)
(non-steril)

PENGEMASAN

OBAT JADI

I. BANGUNAN

- Ruangan : **Kelas E**
- Aman dan nyaman untuk aktivitas processing
- Cukup luas pada saat produksi puncak
- Telah **dinyatakan** bersih untuk dipakai

2. ADMINISTRASI

Catatan Pengolahan **Bets** selalu berada pada tahap aktif

3. SISTEM

Telah **di-validasi**

4. PERALATAN

- Tidak bereaksi dengan **bahan** yang diproses
- Tidak mencemari bahan baku yang diproses
- Bebas** dari cemaran produk sebelumnya
- Telah **dinyatakan** bersih dan siap untuk dipakai
- Peralatan bukan manual dan telah dikualifikasi

5. OPERATOR

- Telah mendapat pendidikan yang cukup
- pendidikan dan pelatihan diluar tempat kerja
 - pelatihan langsung ditempat kerja

Proses Pengolahan

BAHAN AWAL &
BAHAN PENGEMAS

PENIMBANGAN

PENGOLAHAN (PROCESSING)
(non-steril)

PENGEMASAN

OBAT JADI

6. PENGUJIAN

a. IPC = In Process Control

Pengujian yang dilakukan selama proses produksi berjalan

b. Pengujian sebelum dilakukan pengemasan primer

c. Retained sample diambil setelah dilakukan pengemasan sekunder

7. SANITASI RUANGAN

a. Berdasarkan cara / sistem yang telah di-validasi

b. Memakai bahan sanitasi yang **sesuai**

8. SANITASI PERALATAN

a. Berdasarkan cara / sistem yang telah di-validasi

b. Memakai peralatan yang tidak mencemari produk

c. Memakai bahan sanitasi yang mudah dihilangkan dari permukaan peralatan dan tidak bereaksi dengan peralatan

d. Dinyatakan dengan label dengan batas waktu

e. Pembersihan :

- Dilakukan di ruangan pencucian

- Dilakukan di ruangan produksi, antara lain :

CIP = Cleaning In Place

Proses Pengolahan

BAHAN AWAL &
BAHAN PENGEMAS



PENIMBANGAN



PENGOLAHAN (PROCESSING)
(non-steril)



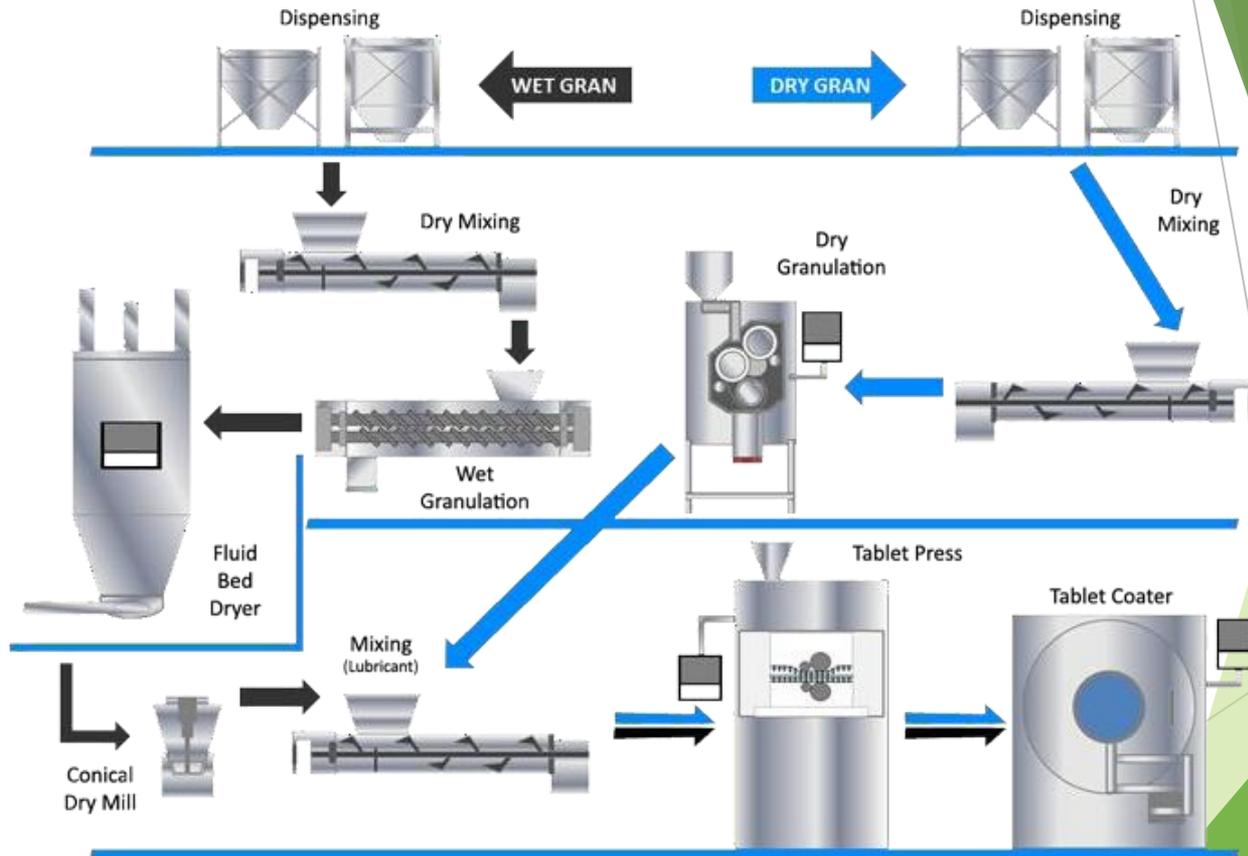
PENGEMASAN

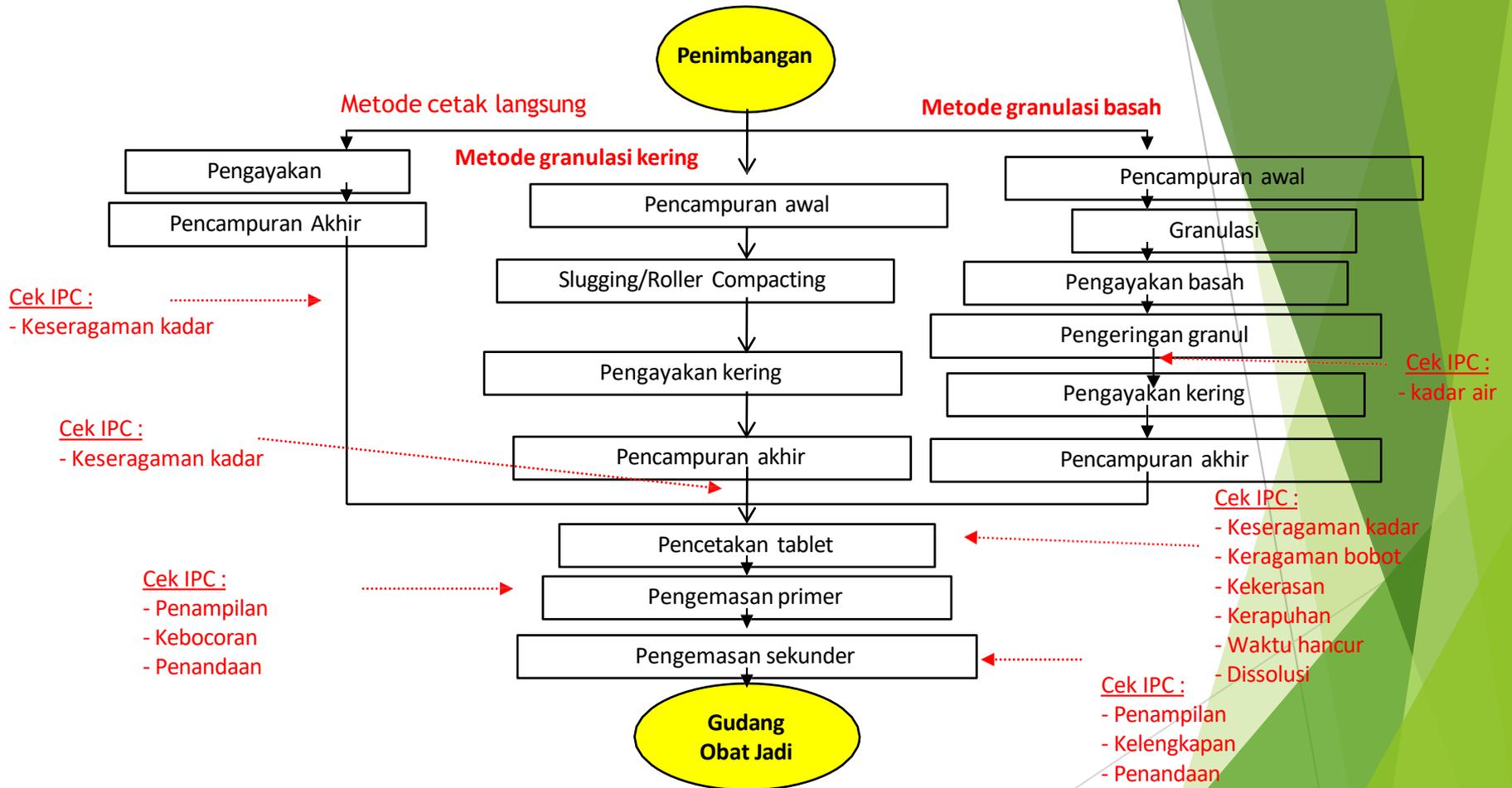


OBAT JADI

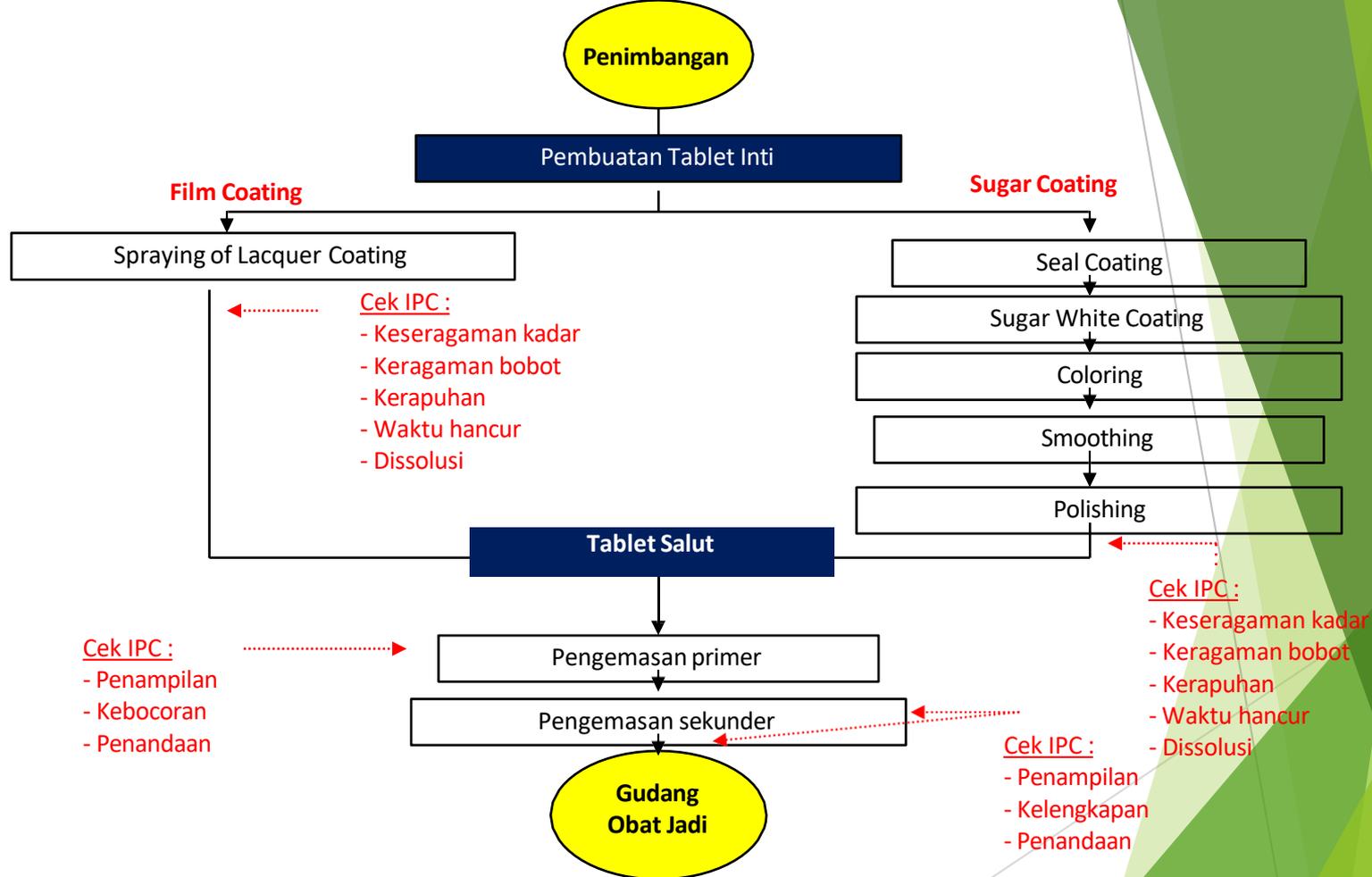


Alur Proses Pembuatan Tablet





Alur Proses Pembuatan Tablet



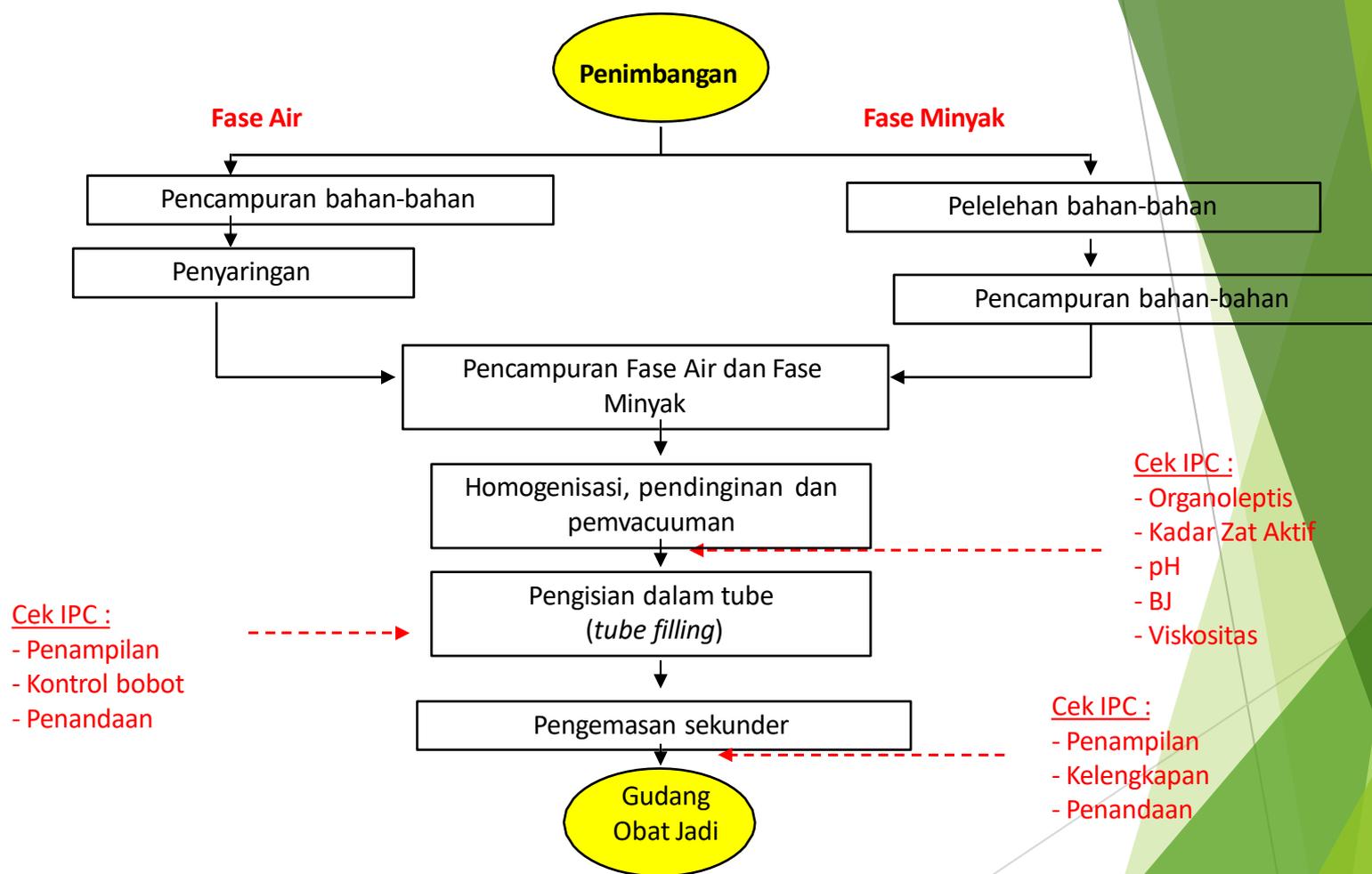
Alur Proses Pembuatan Tablet Salut

Proses Pengolahan - Bahan & Produk Kering

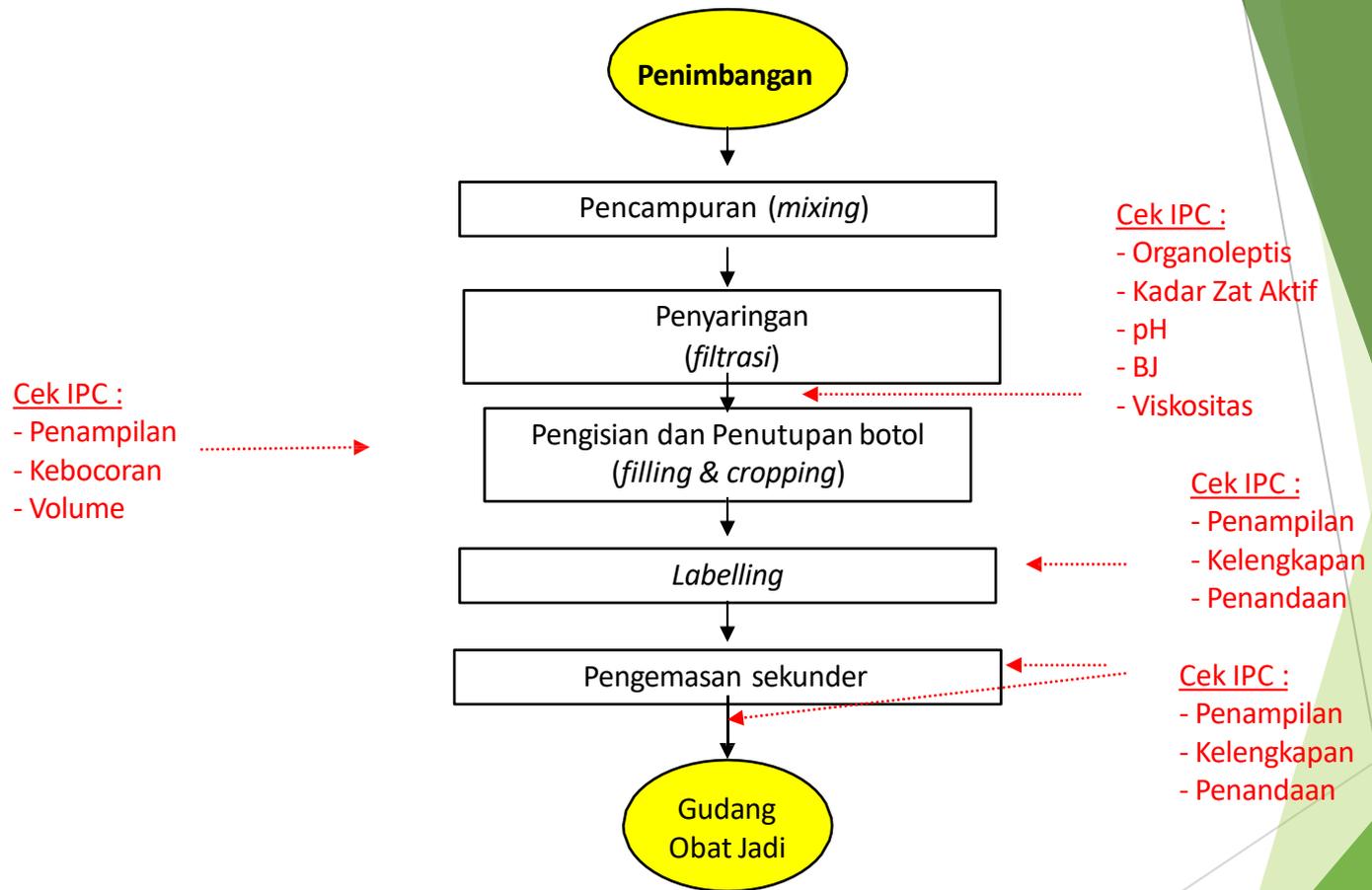
- Untuk mengatasi masalah pengendalian debu dan kontaminasi-silang yang terjadi pada saat penanganan bahan dan produk kering, perhatian khusus hendaklah diberikan pada desain, pemeliharaan serta penggunaan sarana dan peralatan.
- Sistem penghisap udara (*dust collector*) yang efektif hendaklah dipasang dengan letak lubang pembuangan sedemikian rupa untuk menghindarkan kontaminasi terhadap produk atau proses lain. Sistem penyaringan udara yang efektif atau sistem lain yang sesuai hendaklah dipasang untuk menahan debu. Pemakaian alat penghisap debu pada pembuatan tablet dan kapsul sangat dianjurkan.
- Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk melindungi produk terhadap kontaminasi serpihan logam atau gelas. Pemakaian peralatan gelas sedapat mungkin dihindarkan. Ayakan hendaklah diperiksa terhadap keausan atau kerusakan sebelum dan setelah pemakaian.
- Hendaklah dijaga agar tablet atau kapsul tidak ada yang terselip atau tertinggal tanpa terdeteksi di mesin, alat penghitung atau wadah produk ruahan.

Alur Proses Pembuatan Syrup & Cream





Alur Proses Pembuatan Cream/Ointment

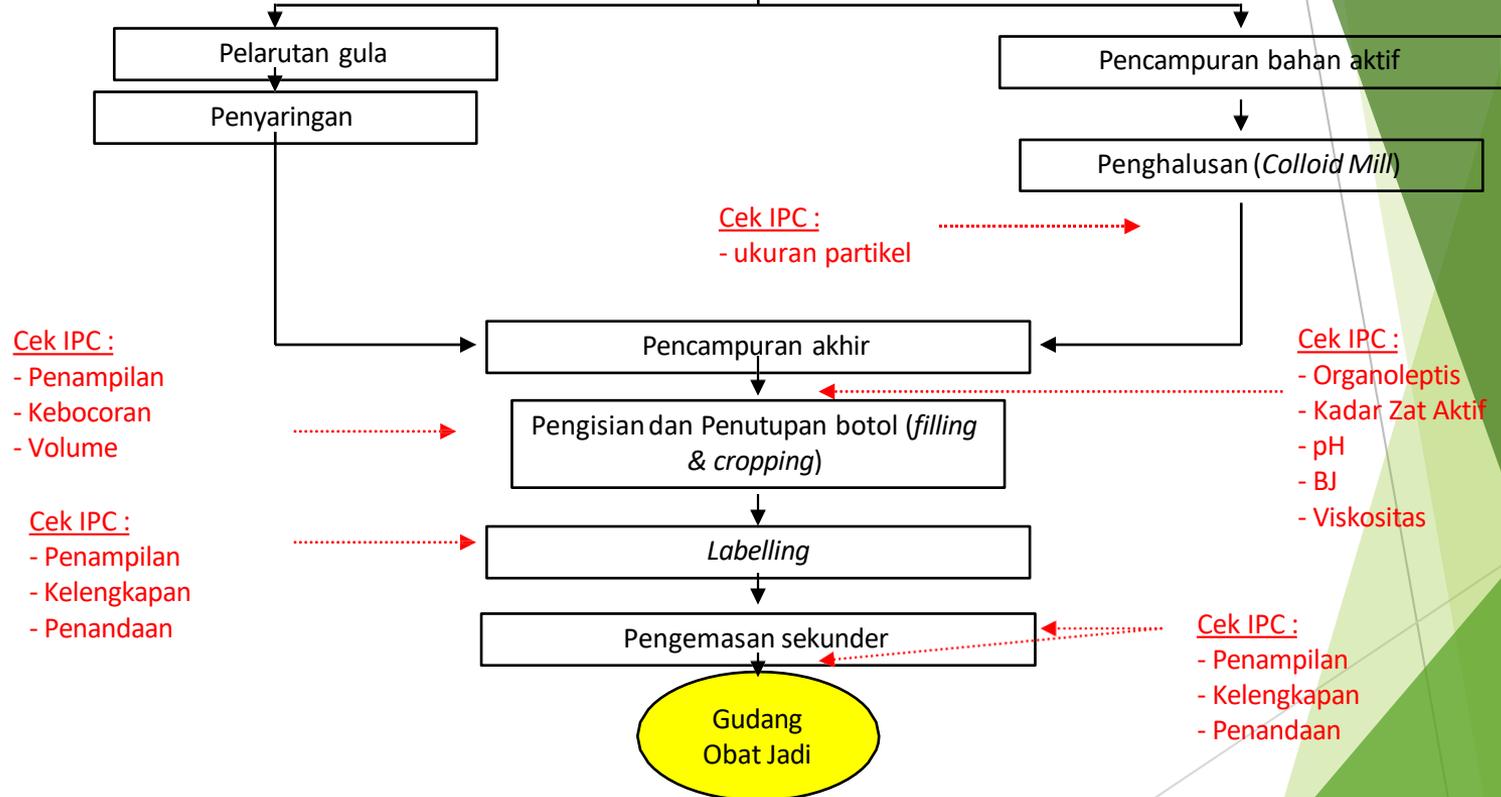


Alur Proses Pembuatan Syrup

Penimbangan

Pembuatan sirupus simplex

Fase dispersi bahan aktif



Alur Proses Pembuatan Suspensi

Proses Pengolahan – Cair, Cream/Salep

- Produk cair, krim dan salep mudah terkena kontaminasi terutama terhadap mikroba atau kontaminan lain selama proses pembuatan. Oleh karena itu, tindakan khusus harus diambil untuk mencegah kontaminasi.
- Untuk melindungi produk terhadap kontaminasi disarankan memakai sistem tertutup untuk pengolahan dan transfer.
- Tangki, wadah, pipa dan pompa yang digunakan hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga memudahkan pembersihan dan bila perlu disanitasi. Dalam mendesain peralatan hendaklah diperhatikan agar sesedikit mungkin ada sambungan-mati (*dead-legs*) atau *ceruk* di mana residu dapat terkumpul dan menyebabkan proliferasi mikroba.
- Perhatian hendaklah diberikan untuk mempertahankan homogenitas campuran, suspensi dan produk lain selama pengisian. Proses pencampuran dan pengisian hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada awal pengisian, sesudah penghentian dan pada akhir proses pengisian untuk memastikan produk selalu dalam keadaan homogen. 37

Ruang Staging Produk Antara/Ruahan



Proses Pengemasan



Pengemasan & Penandaan

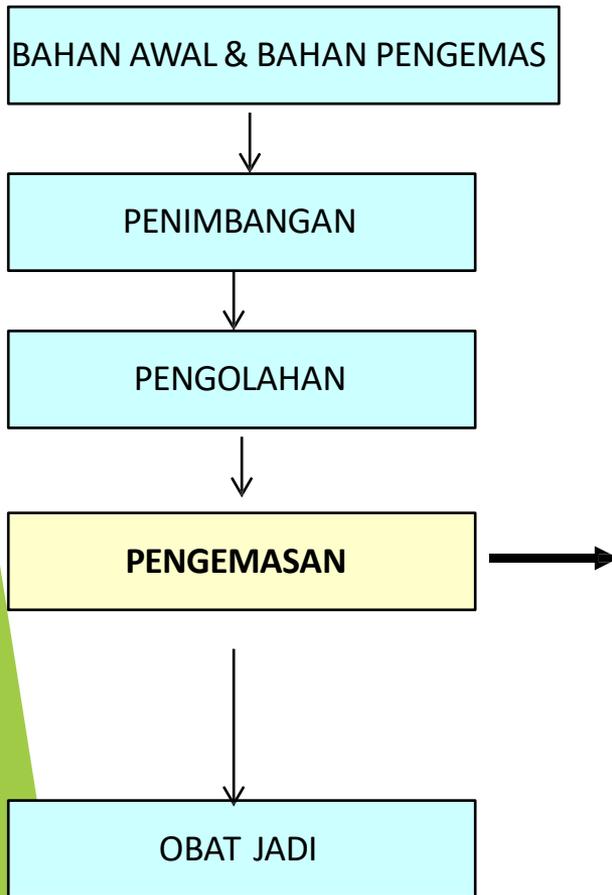
- ✓ Kesalahan terbanyak di industri farmasi → **Pengemasan**
- ✓ Kesalahan di bagian Pengemasan sangat sulit dideteksi dan Dapat berakibat **FATAL**
- ✓ Anggapan: Pengemasan BUKAN bagian yang penting, sehingga pengawasan sering diabaikan → **SALAH BESAR**
- ✓ Bekerjalah dengan Teliti dan Hati-hati. BACA SEMUA PROSEDUR dan KETENTUAN yang berlaku
- ✓ **NYAWA ORANG LAIN (PASIEN) TERGANTUNG DITANGAN ANDA !!!!**

Kegiatan Pengemasan

- ❑ Pengemasan berfungsi untuk MEMBAGI dan MENGEMAS produk ruahan menjadi Produk Jadi
 - ❑ Proses Pengemasan HARUS dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat, untuk menjaga :
 - ✓ Identitas
 - ✓ Keutuhan
 - ✓ Mutu akhir
- Produk yang dikemas



Sistem Pengemasan



1. TUJUAN

- a. Sebagai wadah
- b. Protektif
 - Melindungi kualitas obat
 - Melindungi lingkungan dari dampak obat
- c. Tujuan marketing

2. JENIS

- a. **Pengemasan primer**
Pengemasan obat jadi dengan bahan pengemas pertama
 - Pengemasan primer dilakukan di ruang kelas grey
- b. **Pengemasan sekunder**
Pengemasan lanjutan setelah pengemasan primer
 - Pengemasan sekunder dilakukan di ruang kelas black

2. HAL-HAL YANG PERLU DIINSPEKSI

- a. Perintah pengemasan berdasarkan persetujuan QC
- b. **"Line clearance" = kesiapan jalur**
- c. Bukti pengambilan bahan pengemas
- d. Penanganan sisa bahan pengemas
- e. Laporan hasil pengemasan
- f. Bukti penyerahan obat jadi ke gudang obat jadi.
- g. Pengesahan supervisor / manajer produksi

Sistem Pengemasan

BAHAN AWAL &
BAHAN PENGEMAS

PENIMBANGAN

PENGOLAHAN

PENGEMASAN

OBAT JADI



Sistem Pengemasan & Penandaan



- a. Pengecekan label, penggunaan label, penyimpanan label dan rekonsiliasi
- b. Pelaksanaan pengemasan
- c. Protap dan Dokumen Pengemasan
- d. Validasi Proses Pengemasan
- e. Proses terkendali dan dipantau
- f. Tidak ada sisa produk lain (*line clearance*)
- g. Penandaan bets, Tanggal Produksi dan kadaluwarsa
- h. Perhitungan pemakaian vs hasil (rekonsiliasi)

Kegiatan Pengemasan

- Terdapat Catatan Pengemasan Batch (CPB/PK) yang menguraikan penerimaan dan identifikasi produk ruahan, bahan pengemas, dan pengawasan (IPC) untuk MENJAMIN bahwa Produk ruahan dan bahan pengemas, baik bahan pengemas cetakan maupun bukan cetakan adalah BENAR (tidak tertukar/*Mix-up*) dengan bahan yg lain.
- Rincian pelaksanaan pengemasan → Prosedur pengemasan batch (CPB/PK)
- Sebelum kegiatan pengemasan dimulai, dilakukan pemeriksaan jalur pengemasan untuk memastikan bahwa area kerja dan peralatan BEBAS dari produk lain, sisa produk lain atau dokumen yg tidak diperlukan
→ *Line Clearance*

Line Clearance



- ❑ SEGERA sebelum menempatkan bahan pengemas dan bahan cetak lain pada jalur pengemasan, Personil Penanggung Jawab, HARUS melakukan Pemeriksaan Kesiapan Jalur Pengemasan (*Line Clearance*).
- ❑ **Kegiatan *Line Clearance* :**
 - ✓ Memastikan bahwa SEMUA bahan dan produk yg sudah dikemas dari kegiatan pengemasan sebelumnya telah benar-benar disingkirkan.
 - ✓ Memeriksa KEBERSIHAN jalur pengemasan dan area di sekitarnya
 - ✓ Memastikan KEBERSIHAN mesin/peralatan yang digunakan.

CLEARANCE

Coding (Penandaan)



- ✓ Label, karton, dan bahan pengemas dan bahan cetak lain yg memerlukan penandaan nomor batch/lot, tanggal kadaluarsa dan informasi lain yg sesuai, HARUS diawasi dengan ketat pada TIAP tahap proses → **DOUBLE CHECK**
- ✓ **Bahan yang AKAN dan SUDAH di-coding HARUS disimpan dalam wadah yang TERTUTUP RAPAT dan ditempatkan di area terpisah serta TERJAMIN keamanannya.**
- ✓ Area Coding HARUS dilakukan di area yg TERPISAH dari kegiatan pengemasan lain.

Mencegah Mix-up



- ✓ Area Pengemasan harus dibersihkan secara TERATUR dan SESERING MUNGKIN selama jam kerja dan jika ADA TUMPAHAN BAHAN.
- ✓ Bila ditemukan bahan pengemas cetak (misal label, brosur, atau dus lipat) pada saat pembersihan SERAHKAN pada SUPERVISOR, yang selanjutnya ditempatkan di dalam wadah yg tersedia untuk keperluan REKONSILIASI
- ✓ Jika menemukan Kemasan Akhir atau Kemasan Setengah Jadi yg ditemukan di luar jalur pengemasan, JANGAN LANGSUNG DIMASUKAN ke jalur pengemasan. SERAHKAN kepada SUPERVISOR.
- ✓ Cegah jangan sampai DEBU masuk ke ruang pengemasan

Mencegah Mix-up

- ❑ Untuk pembersihan TIDAK BOLEH menggunakan :
 - Compressed air (udara bertekanan)
 - Sikat yang dapat mengeluarkan partikel
 - Sapu ijuk
 - Bahan/alat lain yang dapat menyebabkan terjadinya pencemaran ke dalam produk
- ❑ **Personel yg melakukan pengemasan TIDAK BOLEH menaruh BAHAN PENGEMAS atau PRODUK di dalam saku.**
- ❑ Bahan yg diperlukan untuk pengemasan, seperti :
 - Pelumas,
 - Lem,
 - Tinta
 - Cairan pembersih, dsb.

Harus disimpan dalam WADAH yang BERBEDA dengan wadah yang dipakai untuk Pengemasan Produk serta DIBERI PENANDAAN yang JELAS.

Penyelesaian Proses

- ✓ Setelah proses pengemasan selesai, Kemasan Terakhir HARUS diperiksa dengan cermat, untuk memastikan bahwa KEMASAN PRODUK JADI sudah dikemas dengan BENAR.
- ✓ **HANYA PRODUK YG BERASAL DARI SATU BATCH DARI SATU KEGIATAN PENGEMASAN SAJA YG BOLEH DITEMPATKAN PADA SATU PALET.**
- ✓ Bila ada karton yang tidak penuh, TULIS jumlah kemasan dan Nomor Batch-nya.
- ✓ **Lakukan Proses Rekonsiliasi SEGERA setelah proses pengemasan selesai**
- ✓ Proses Rekonsiliasi harus diawasi oleh **SUPERVISOR**



- ✓ Setelah Proses Rekonsiliasi, **SEGERA SINGKIRKAN** kelebihan bahan pengemas dan produk ruahan (jika ada).
- ✓ Hanya bahan pengemas yang belum diberi penandaan yang dapat dikembalikan ke gudang
- ✓ Bahan pengemas dan (jika ada) produk ruahan sisa yg tidak dapat dikembalikan, harus **DIMUSNAHKAN**.
- ✓ Hitung dan Catat jumlahnya pada Catatan Pengemasan Batch

KARANTINA DAN PENYERAHAN PRODUK JADI



- Karantina produk jadi merupakan tahap akhir pengendalian sebelum penyerahan ke gudang dan siap untuk didistribusikan. Sebelum diluluskan untuk diserahkan ke gudang, pengawasan yang ketat hendaklah dilaksanakan untuk memastikan produk dan catatan pengemasan bets memenuhi semua spesifikasi yang ditentukan.
- Selama menunggu pelulusan dari **bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu)**, seluruh bets/lot yang sudah dikemas hendaklah ditahan dalam status karantina.
- Setelah pelulusan suatu bets/lot oleh bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), produk tersebut hendaklah disimpan sebagai stok yang dapat digunakan sesuai ketentuan yang telah ditetapkan oleh industri farmasi.

CATATAN PENGENDALIAN PENGIRIMAN OBAT



- Sistem distribusi hendaklah didesain sedemikian rupa untuk memastikan produk yang pertama masuk didistribusikan lebih dahulu.
- Sistem distribusi hendaklah menghasilkan catatan sedemikian rupa sehingga distribusi tiap bets/lot obat dapat segera diketahui untuk mempermudah penyelidikan atau penarikan jika diperlukan.
- Prosedur tertulis mengenai distribusi obat hendaklah dibuat dan dipatuhi.
- Penyimpangan terhadap konsep **first-in first-out (FIFO)** atau **first-expire first-out (FEFO)** hendaklah hanya diperbolehkan untuk jangka waktu yang pendek dan hanya atas persetujuan manajemen yang bertanggung jawab.

Penjaminan Mutu OBAT hanya bisa dicapai JIKA **SETIAP** orang yang terlibat dalam **proses pembuatan obat** memiliki **komitment** yang sama dalam menjaga **Keamanan, Kualitas, Identitas, Potensi dan Kemurnian Obat** yang diproduksi

The background features abstract, overlapping geometric shapes in various shades of green, ranging from light lime to dark forest green. These shapes are primarily located on the left and right sides of the frame, leaving a large white central area. The shapes are layered, creating a sense of depth and movement.

TERIMA KASIH

CPOB : 2018

Bab 1

**Sistem Mutu
Industri Farmasi**



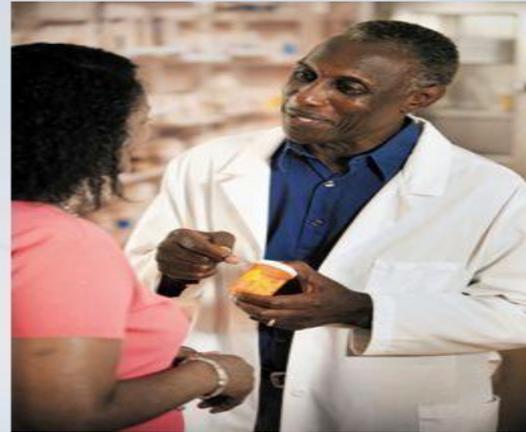
PERUBAHAN FUNDAMENTAL

Pharmacist Responsibilities: Traditional vs. Current Roles

The product-oriented practice focused on compounding.



A patient-oriented practice focuses on counseling and monitoring.

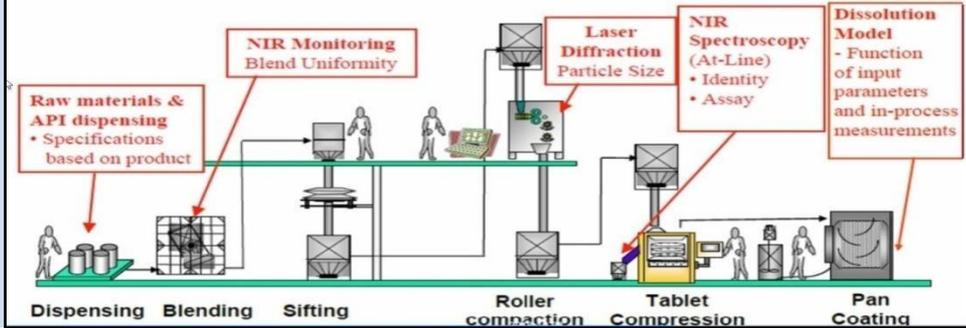


PERUBAHAN FUNDAMENTAL

Example of Traditional Tablet Manufacturing Process



Example of An Unified Approach for PAT



<https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm557448.htm>

PERUBAHAN FUNDAMENTAL



Perubahan Konsep/paradigma

SAFETY Bebas dari efek yang membahayakan

QUALITY Memenuhi persyaratan spesifikasi

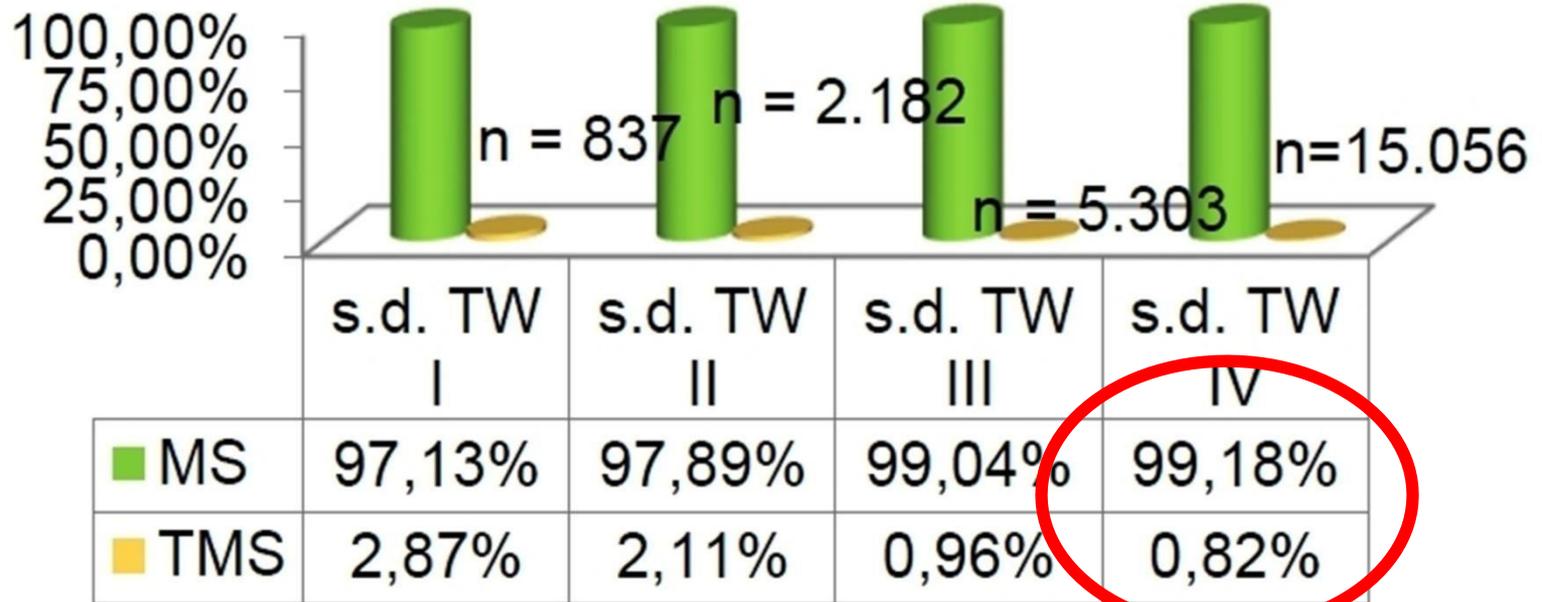
IDENTITY Karakter unik yang membedakan dari produk/bahan lain

POTENCY Kemampuan untuk menunjukkan khasiat

PURITY Bebas dari bahan lain baik yang membahayakan atau memerkecil khasiat



Hasil Sampling dan Pengujian Laboratorium BPOM 2017*



* Sumber : Laporan Triwulan Badan POM, 2017

Tindak Lanjut Inspeksi Post Market



Sumber : Laporan Triwulan IV Tahun 2017, Badan POM RI

Tindak Lanjut Hasil Inspeksi Post Market Badan POM RI Tahun 2017

SISTEMATIKA CPOB 2012 vs 2018

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

Aneks

1. Pembuatan Produk Steril
2. Produksi Produk Biologi **Untuk Penggunaan Manusia** ✓
3. Pembuatan Gas Medisinal
4. Pembuatan Inhalasi Dosis Terukur Bertekanan (Aerosol)
5. Pembuatan Produk Darah **Atau Plasma Manusia**
6. Pembuatan Obat Uji Klinik
7. Sistem Komputerisasi
8. Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik ✓✓
9. Pembuatan Radiofarmaka
10. Penggunaan Radiasi Pengion Dalam Pembuatan Obat
11. Sampel Pembandingan dan Sampel Peninggal
12. Uji Pelulusan Real Time dan Pelulusan Parametris
13. Manajemen Risiko Mutu



Perka Badan POM No. 34/2018



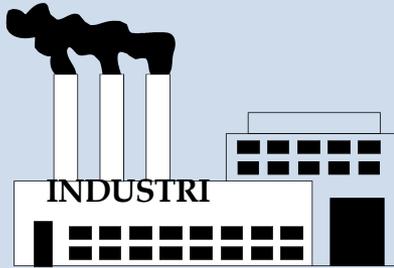
Lihat Buku Aneks 8 Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik

A hand holding a white pill against a background of a pharmaceutical factory and digital data overlays. The background features a blurred image of a hand holding a white pill, with a semi-transparent overlay of a pharmaceutical factory and digital data visualizations. The text is centered in a white box with a thin border.

Bab 1

Sistem Mutu Industri Farmasi

PRINSIP



Pemegang Izin Industri Farmasi

- Harus membuat obat sedemikian rupa agar sesuai **tujuan penggunaan**,
- **Memenuhi persyaratan Izin Edar** atau Persetujuan Uji Klinik (jika diperlukan), dan
- **Tidak menimbulkan risiko** yang membahayakan pasien pengguna disebabkan karena **keamanan, mutu** atau **efektivitas** yang tidak memadai.

Industri farmasi harus menetapkan **manajemen puncak** yang mengarahkan dan mengendalikan perusahaan/pabrik dengan **kewenangan** dan **tanggung jawab** memobilisasi sumber daya dalam perusahaan/pabrik untuk mencapai kepatuhan terhadap regulasi.



PRINSIP

CPOB: 2012

- **Manajemen** bertanggung jawab untuk pencapaian tujuan ini melalui suatu **Kebijakan Mutu**, yang memerlukan partisipasi dan komitmen jajaran di semua departemen di dalam perusahaan, para pemasok dan para distributor.
- Untuk mencapai **tujuan mutu** secara konsisten dan dapat diandalkan, diperlukan **Sistem Pemastian Mutu** yang didesain secara menyeluruh dan diterapkan secara benar serta menginkorporasi Cara Pembuatan Obat yang Baik termasuk Pengawasan Mutu dan Manajemen Risiko Mutu.

CPOB: 2018

- **Industri farmasi** harus menetapkan **Manajemen Puncak** yang mengarahkan dan mengendalikan perusahaan atau pabrik dengan kewenangan dan tanggung jawab memobilisasi sumber daya dalam perusahaan atau pabrik untuk mencapai kepatuhan terhadap regulasi.
- Untuk mencapai **Sasaran Mutu** yang handal, diperlukan **Sistem Mutu** yang didesain secara komprehensif dan diterapkan secara benar serta mencakup Cara Pembuatan Obat yang Baik dan Manajemen Risiko Mutu.

PRINSIP

- **Manajemen puncak** bertanggung jawab untuk pencapaian sasaran mutu, yang memerlukan partisipasi dan komitmen dari personel pada semua tingkat di berbagai departemen dalam perusahaan, juga pemasok dan distributor.
- Diperlukan **Sistem Mutu** yang didesain secara komprehensif dan diterapkan secara benar serta mencakup **CPOB** dan **Manajemen Resiko Mutu**.
- Pelaksanaan system ini seharusnya didokumentasi lengkap dan dimonitor dipantau efektifitasnya.
- Konsep dasar Manajemen Mutu, CPOB, dan Manajemen Risiko Mutu adalah **saling terkait**.
- Konsep dasar yang diuraikan di sini menekankan kepentingan hubungan konsep tersebut dalam produksi dan pengawasan Obat.

Prinsip

Untuk dapat melaksanakan **Kebijakan Mutu**, dibutuhkan 2 **Unsur Dasar**, yaitu :

- **Infrastruktur atau Sistem**, mencakup struktur Organisasi, Prosedur, Proses dan Sumber Daya
 - **Tindakan sistematis** diperlukan untuk mendapat kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, sehingga produk yang dihasilkan akan **selalu** memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan
- **Pemastian Mutu (Quality Assurance/QA)**

Sistem Manajemen Mutu

Kebijakan Mutu



- **Pimpinan** perusahaan menetapkan **KEBIJAKAN MUTU** yang menjelaskan mengenai **arah dan sasaran organisasi terkait MUTU**, termasuk :
 - **pemenuhan** persyaratan regulasi yang berlaku → **komitmen manajemen perusahaan**
 - **mendorong** perbaikan berkelanjutan dari sistem mutu
- Kebijakan mutu dinyatakan dan disahkan **secara formal**
- Kebijakan mutu **dikomunikasikan dan dipahami** oleh **semua jajaran karyawan**, dan diinformasikan dalam bahasa yang mudah dimengerti
- Kebijakan mutu **ditinjau secara berkala** untuk efektivitas berkelanjutan



Sistem Manajemen Mutu

Sasaran Mutu

- Pimpinan perusahaan memastikan **SASARAN MUTU** yang diperlukan untuk melaksanakan Kebijakan Mutu , didefinisikan dan dikomunikasikan
- Sasaran Mutu harus **didukung** oleh semua jajaran di perusahaan
- Sasaran mutu harus **sejalan** dengan strategi perusahaan dan **konsisten** dengan kebijakan Mutu.
- Manajemen menyediakan **sumberdaya dan pelatihan** yang memadai untuk mencapai sasaran mutu
- **Indikator kinerja** yang mengukur pencapaian sasaran mutu harus **ditetapkan, dipantau dan dikomunikasikan** secara teratur dan **dievaluasi** sebagaimana mestinya

LOGO PERUSAHAAN

KEBIJAKAN MUTU "Quality Product For Quality Services"

1. Kami bertekad untuk menghasilkan produk berkualitas sebagai suatu kewajiban dan rasa tanggung jawab perusahaan pada konsumen kami dengan selalu melaksanakan current GMP (Good Manufacturing Practices) secara konsisten dan berusaha meningkatkan pemenuhannya secara berkesinambungan.
2. Kami bertekad untuk membentuk kualitas produk sejak tahap awal, selama proses, tahap produksi akhir hingga penyimpanannya dan selama distribusi pada pelanggan kami.
3. Seluruh staff dan para karyawan akan kami motivasi untuk dapat bekerja dengan disiplin tinggi sesuai tata tertib tertulis yang telah disahkan oleh Quality Assurance Departement.
4. Kami akan memberikan pelatihan intensif bagi staff dan karyawan agar dalam melaksanakan tugasnya dapat mempertahankan kontrol kualitas terhadap seluruh proses, aktifitas, dokumentasi dan lain-lain terkait c-GMP/current-GMP.
5. Tanggung jawab monitor pelaksanaan sistem mutu yang sesuai sasaran diatas akan dilaksanakan oleh Quality Assurance Departement.

Tanda Tangan
PIMPINAN

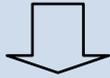
No. Dok. GMS-QA-002

Contoh Kebijakan Mutu

Konsep Quality Management

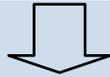
Manajemen Mutu

Memberikan **arahan kebijakan** tentang mutu



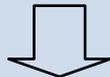
Pemastian Mutu

Tindakan sistematis untuk melaksanakan Sistem mutu



CPOB

Menghindarkan atau meminimalkan resiko yg tidak dapat dideteksi melalui serangkaian tes, misalnya **kontaminasi silang** dan **tercampurnya produk** (*Cross contamination & Mix-up*)

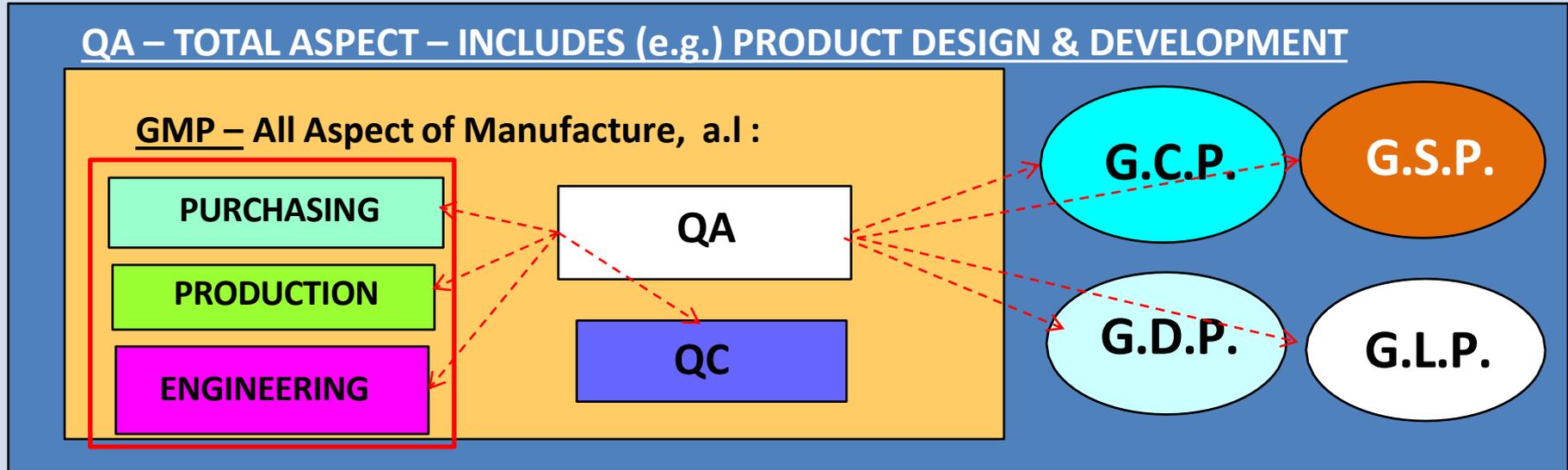


Pengawasan Mutu

Bagian dari CPOB yg fokus pada **pelaksanaan pengujian** lingkungan, fasilitas, bahan, komponen dan produk sesuai dg standar

Sistem Mutu Industri Farmasi

- **Manajemen Mutu (Quality Management)** adalah konsep luas yang mencakup semua aspek baik secara individual maupun secara kolektif, yang akan **mempengaruhi mutu produk**.
- **Manajemen Mutu** adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat, dengan tujuan untuk memastikan bahwa **obat memiliki mutu yang sesuai tujuan penggunaan**.
- **Manajemen Mutu** mencakup juga **Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)**



Bab 1. Sistem Mutu Industri Farmasi

CPOB: 2012

- 1.2. Pemastian Mutu
- 1.3 **CPOB** adalah bagian dari Pemastian Mutu yang memastikan bahwa obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan dipersyaratkan dalam izin edar dan spesifikasi produk

CPOB mencakup **Produksi** dan **Pengawasan Mutu**

CPOB: 2018

- 1.2. Manajemen Mutu
- 1.3. **CPOB** diterapkan pada tahap-tahap siklus pembuatan obat investigasi, alih teknologi, produksi komersial hingga produk yang tidak diproduksi lagi.

Namun, **Sistem Mutu** dapat meluas ke tahap siklus **pengembangan produk** seperti diuraikan dalam ICH Q10, yang memfasilitasi inovasi dan perbaikan berkesinambungan serta memperkuat hubungan antara kegiatan pengembangan produk dan kegiatan pembuatan produk.

Sistem Mutu Industri Farmasi

Pharmaceutical Quality System

Pharmaceutical
Development

Technology
Transfer

Commercial
Manufacturing

Product
Discontinuation

Investigational products

GMP

Management Responsibilities

Process Performance & Product Quality Monitoring System

**PQS
elements**

Corrective Action / Preventive Action (CA/PA) System

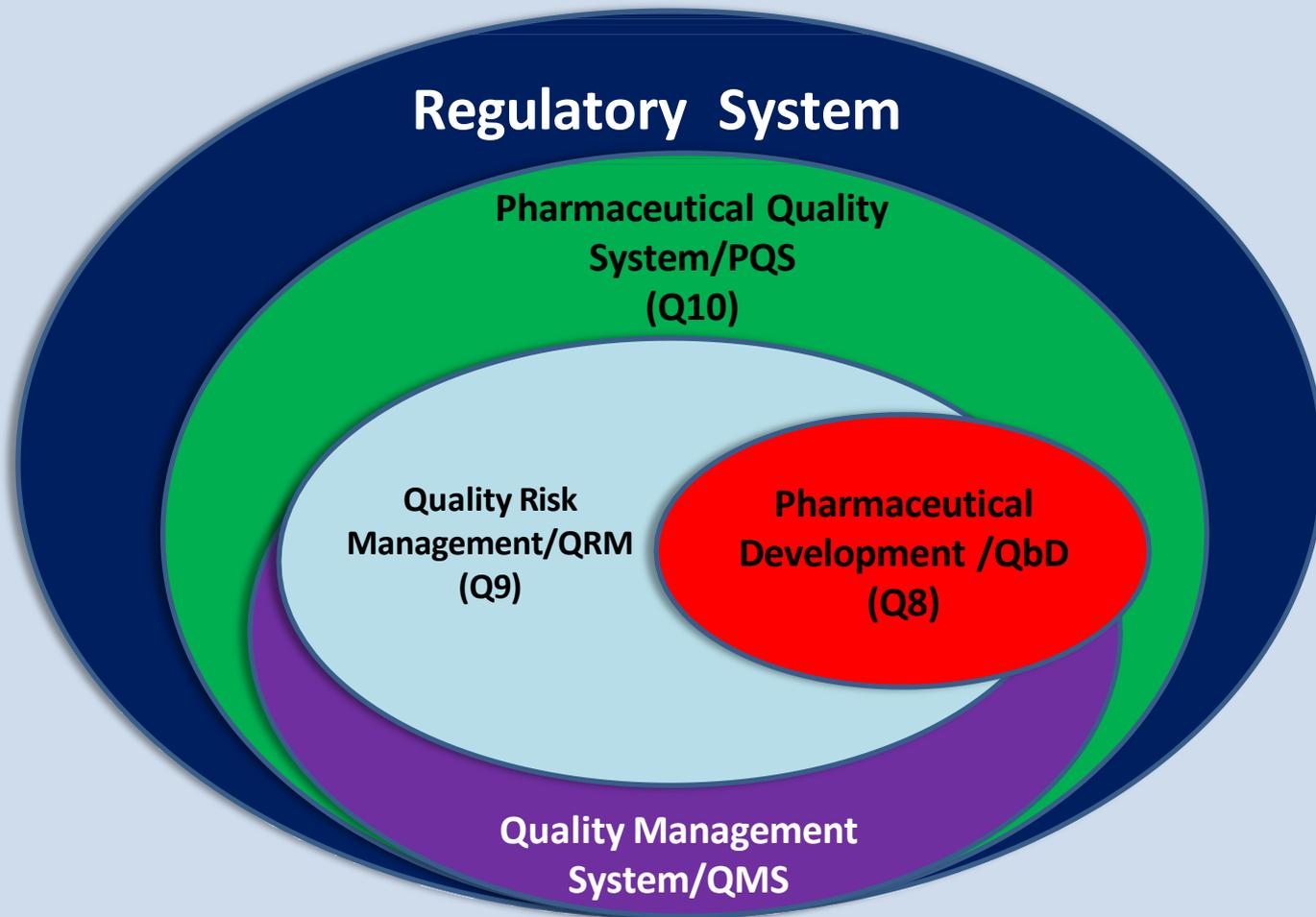
Change Management System

Management Review

Enablers

Knowledge Management

Quality Risk Management



$$\begin{aligned} & \text{PQS} \\ & = \\ & \text{QMS} \\ & + \\ & \text{QRM} \\ & + \\ & \text{QbD} \end{aligned}$$

Sistem Mutu Industri Farmasi

Bab 1. Sistem Mutu Industri Farmasi

1.4. Suatu **Sistem Mutu** yang tepat bagi pembuatan obat hendaklah **menjamin** bahwa:

- a. **Realisasi Produk** diperoleh dengan mendesain, merencanakan, mengimplementasikan, memelihara dan memperbaiki sistem secara berkesinambungan sehingga secara konsisten menghasilkan produk dengan atribut mutu yang sesuai;
- b. Pengetahuan mengenai produk dan proses dikelola pada **seluruh tahapan siklus hidup**;
- c. Desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memerhatikan ketentuan CPOB → **QbQ (Quality by Design)**
- d. Obat **tidak boleh dijual/didistribusikan** sebelum **Pemastian Mutu meluluskan tiap bets produksi** yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam Izin Edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan produk;

Bab 1. Sistem Mutu Industri Farmasi

- 1.5. **Manajemen puncak** memiliki tanggung jawab paling tinggi untuk memastikan **Sistem Mutu** yang efektif tersedia, berasal dari sumber yang memadai dan bahwa peran, tanggung jawab, dan wewenang ditetapkan, dikomunikasikan dan diimplementasikan di seluruh organisasi.

Kepemimpinan dan partisipasi aktif manajemen puncak dalam Sistem Mutu sangat penting. Kepemimpinan ini hendaklah menjamin dukungan dan komitmen personel di semua tingkat dan pabrik dalam organisasi terhadap Sistem Mutu.

6. **Secara berkala** hendaklah dilakukan **pengkajian manajemen** terkait pengoperasian Sistem Mutu dengan melibatkan manajemen puncak, untuk mengidentifikasi peluang perbaikan produk, proses dan sistem secara berkelanjutan.
7. **Sistem Mutu** hendaklah **ditetapkan** dan **didokumentasi**. **Manual Mutu** atau dokumentasi setara hendaklah **ditetapkan** dan mengandung deskripsi sistem manajemen mutu termasuk tanggung jawab manajemen.

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

- **CPOB** adalah bagian dari Manajemen Mutu yang **memastikan** obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan **tujuan penggunaan dan persyaratan Izin Edar, Persetujuan Uji Klinik** atau **spesifikasi produk**.
- **Prinsip dasar CPOB** adalah:
 - a. Semua proses pembuatan obat ditetapkan secara jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang ditetapkan secara konsisten;
 - b. Tahap kritis dalam proses pembuatan, dan perubahan signifikan dalam proses **HARUS** divalidasi;

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

Fasilitas CPOB yang diperlukan mencakup:

- **Personel** terqualifikasi dan terlatih;
- **Bangunan-fasilitas** dengan luas yang memadai;
- **Peralatan dan sarana penunjang** yang sesuai;
- **Bahan, wadah dan label** yang benar;
- **Prosedur dan instruksi** yang disetujui sesuai Sistem Mutu Industri Farmasi; dan
- **Tempat penyimpanan dan transportasi** yang memadai.

Pengkajian Mutu Produk

- **Tujuan :**
 - Untuk membuktikan KONSISTENSI proses, kesesuaian dari spesifikasi bhn awal, bhn pengemas dan obat jadi;
 - Melihat TREN;
 - Mengidentifikasi perbaikan yg diperlukan untuk produk dan proses
- Pengkajian Mutu Produk dilakukan secara berkala → Pengkajian Produk Tahunan (PPT) → **CPOB : 2006**
- PMP dilakukan terhadap SEMUA produk/obat yg dibuat dalam satu tahun lebih dari 3 batch/tahun
- PMP dilakukan oleh bagian Penjaminan Mutu (QA), dibantu oleh Bagian Pengawasan Mutu dan Bagian Produksi

Pengkajian Mutu Produk

- **Aspek-aspek yg harus diperhatikan :**
 - **Jumlah bets** yg dibuat dalam 1 tahun
 - Jumlah dan prosentase (%) yg **ditolak/diproses ulang** dan bila ada bets yg bermasalah
 - Hasil dari **pengujian analisa dan mikrobiologi** dari produk akhir dan/atau pemeriksaan selama proses serta pemantauan lingkungan (terutama untuk produk steril)
 - Status **validasi proses**
 - **Penyimpangan** dan hasil dari penyelidikan terhadap penyimpangan
 - **Keluhan produk** yg diterima
 - **Teguran kritis** dari Pemerintah (BPOM)/**penarikan kembali** obat jadi
 - **Data Stabilitas** (termasuk masalah stabilitas produk yang potensial)

The image features a hand holding a pen in the center. The background is a soft-focus blue and green molecular structure. Overlaid on the top is a decorative orange geometric pattern consisting of overlapping circles and squares. The text 'Terima Kasih' is written in a large, white, serif font across the middle of the image.

Terima Kasih

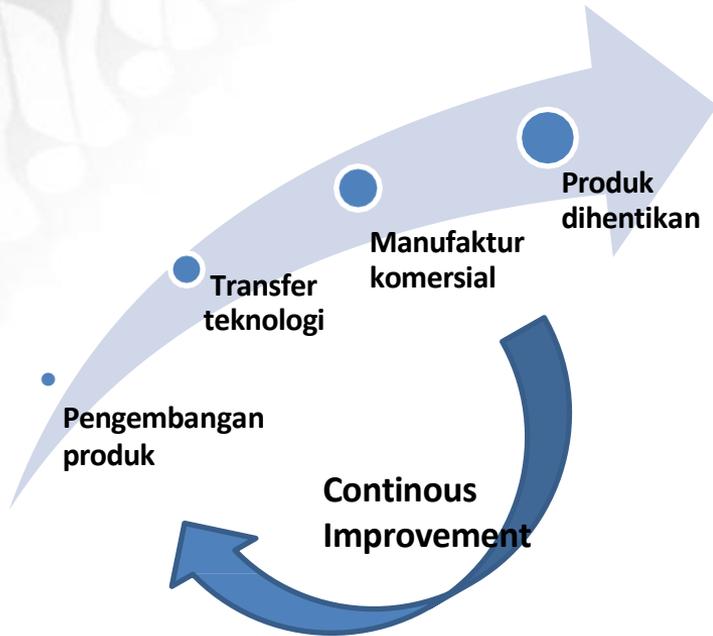
CPOB : 2018

Bab 12

**KUALIFIKASI &
VALIDASI**

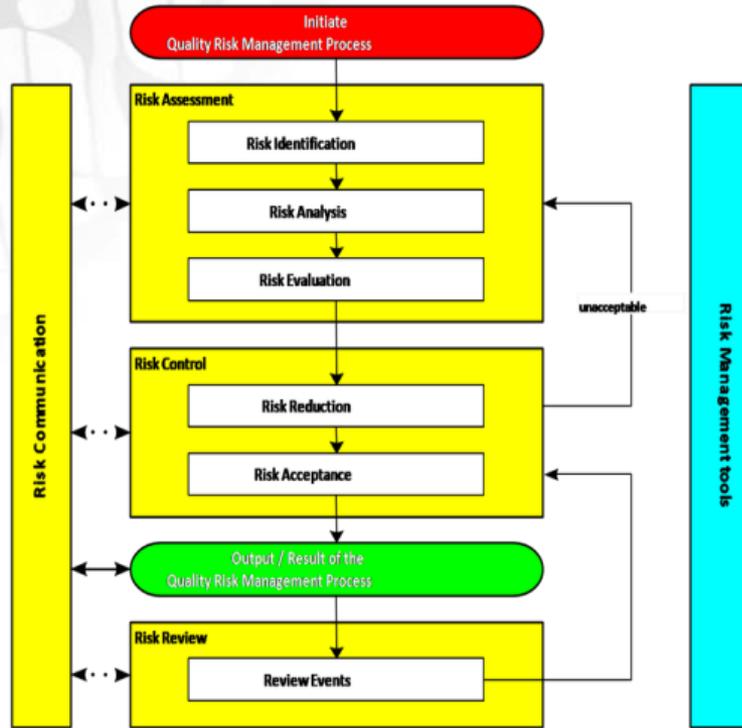
PENDAHULUAN

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**

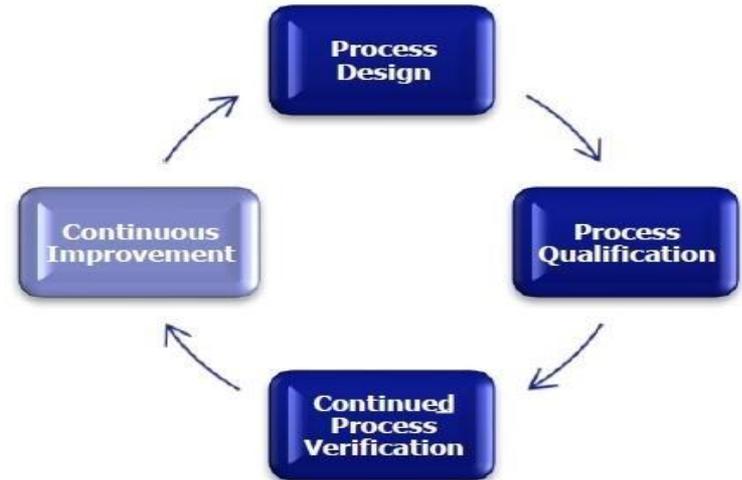
→ **Obyek**

→ **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)

A photograph of a pharmaceutical manufacturing plant. The scene is filled with complex machinery, including large stainless steel tanks, pipes, and structural supports. Two workers in white cleanroom suits and hairnets are standing in the middle ground, looking at a document together. The lighting is bright and industrial. The text is overlaid on a semi-transparent yellow box at the bottom of the image.

*Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi
& Sarana Penunjang*

Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi & Sarana Penunjang

KETENTUAN UMUM :

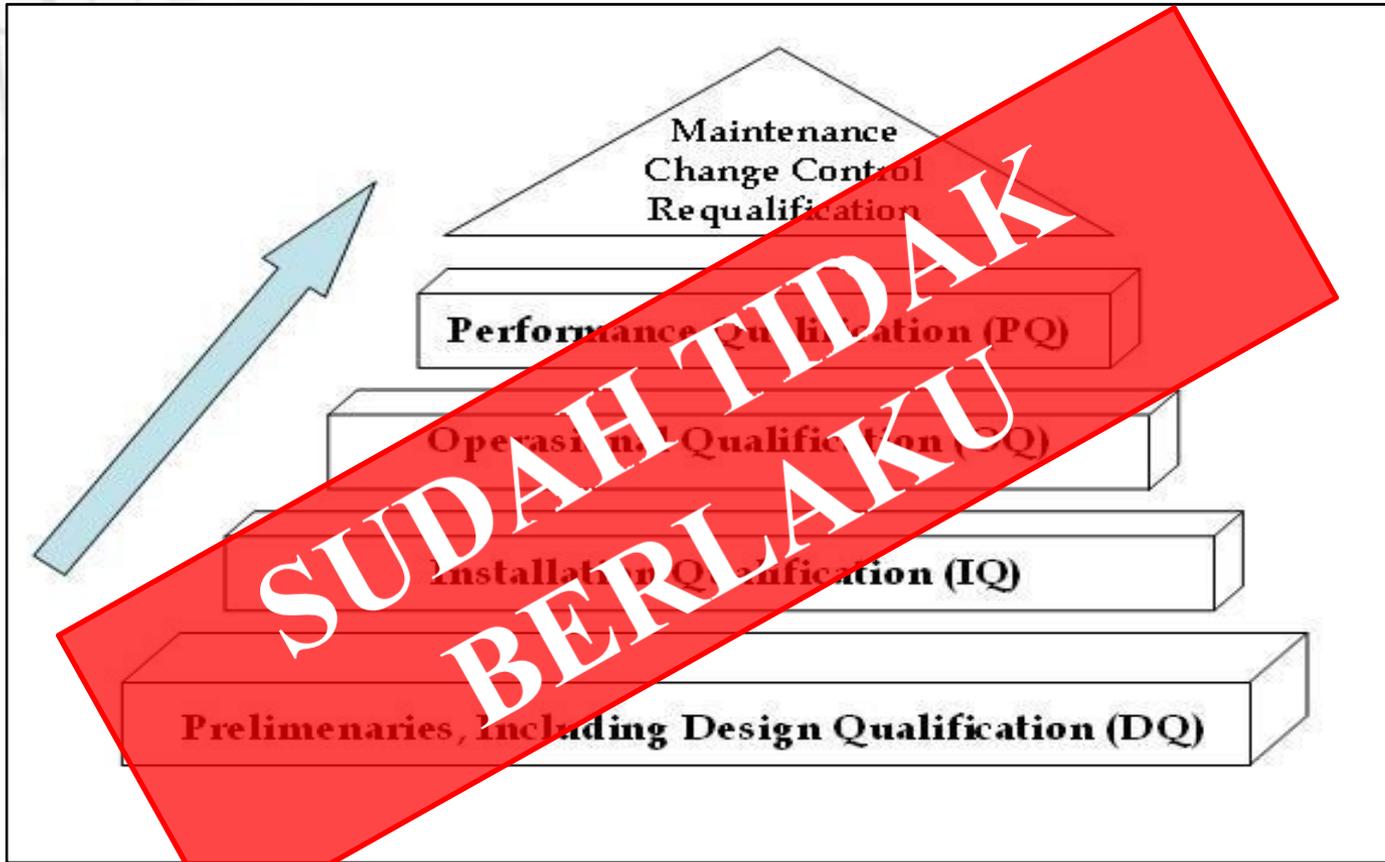
- Validasi pada Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang disebut dengan **Kualifikasi**
- Kualifikasi adalah **kegiatan pembuktian** (dokumentasi) bahwa perlengkapan, fasilitas atau sistem yang digunakan dalam proses/sistem akan bekerja dengan kriteria yang diinginkan secara konsisten
- Kualifikasi merupakan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



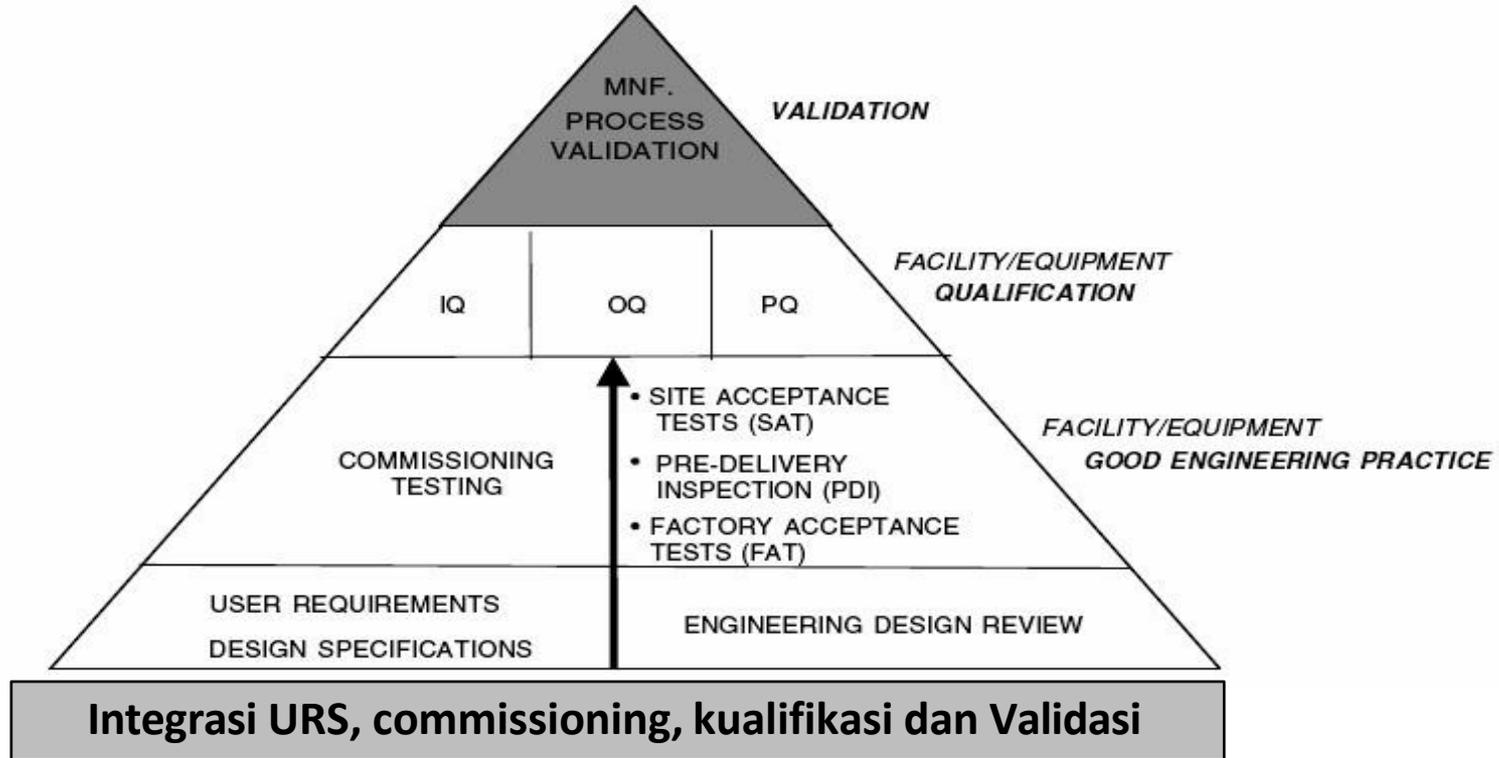
Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi & Sarana Penunjang

- **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

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.)	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 m ³							
	At Rest :							
	> 0,5 µm	maks. 3.250	maks. 3.250	maks. 352.000	maks. 29.000	maks. 29.000	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 Cemarana mikroba							
	- Sampel Udara (CFU/m ³)		100	100	200	N/A	N/A	
	- Settle Plates (dia. 90 cm) CFU/4 hour		50	50	100	N/A	N/A	
	- Contact Plates (dia. 65 cm) CFU/plate		25	25	50	N/A	N/A	
	- Glove print 5 fingers (CFU/finger)		5	-	-	N/A	N/A	
10	Udara Balik (return duct)	No	Low return duct					
11	AHU Type	DX System						
12	Dehumidifiers	Munters or Above (Carrier/York)						
13	Filter (brand)	Camfill Farr or equal						
14	Diff. Press. Gauge	Dwyer or equal						
15	Ducting materials	BJLS 1,2 mm with Armaflex insulated or PU						
16	Diffuser	Swirf type, SS 316	Swirf type, SS 316	Swirf type, SS 316	Swirf type, SS 304	Swirf type, SS 304	Swirf 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 BA ± 4 µm		-
4	Weld		Orbital with argon, borroscope 20%		-
5	Documentation		IQ, OQ, supporting documents		

SAMPLE

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)

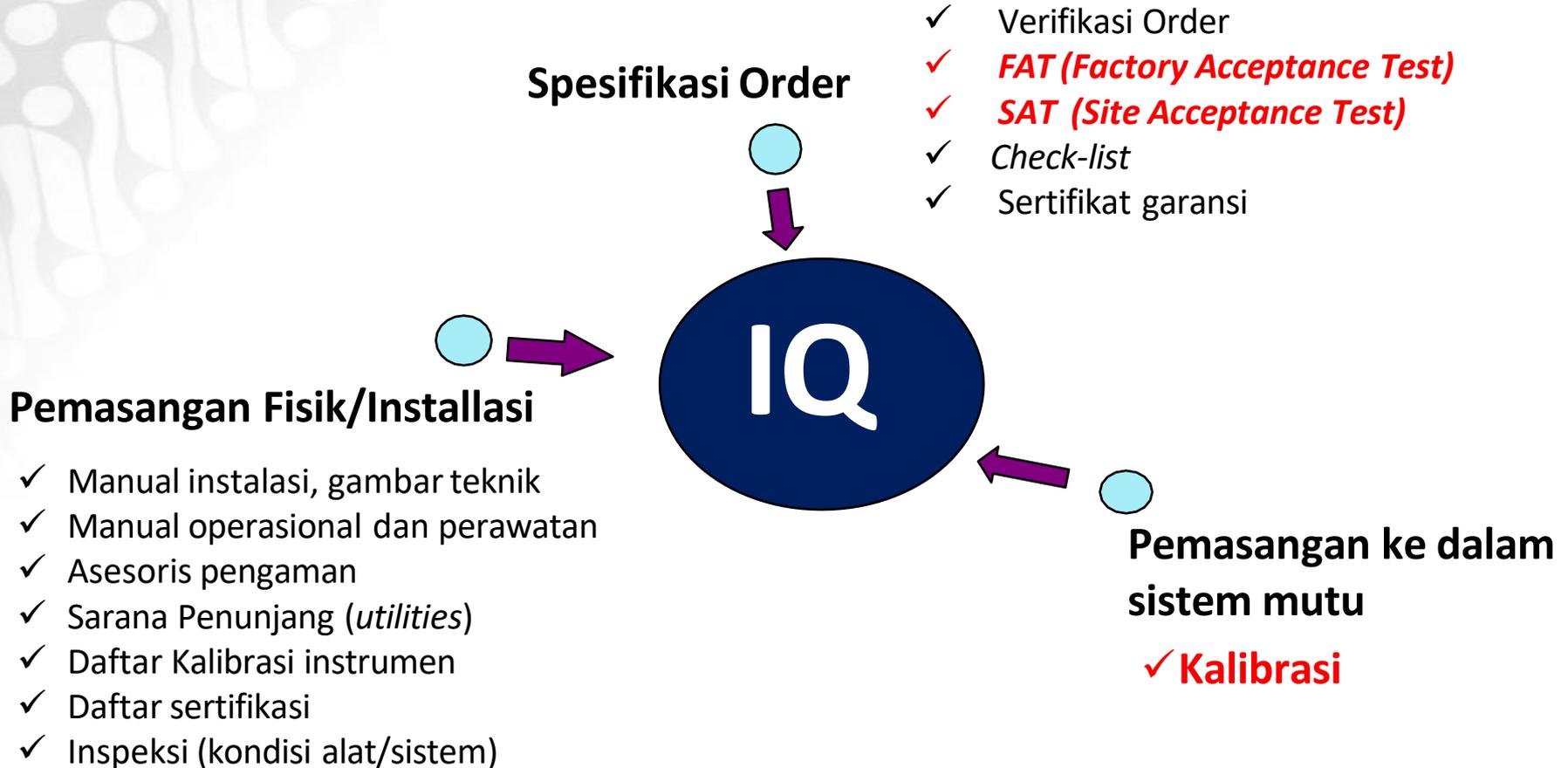
Tujuan :

- 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.

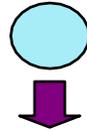
Sasaran/Target :

- 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 :

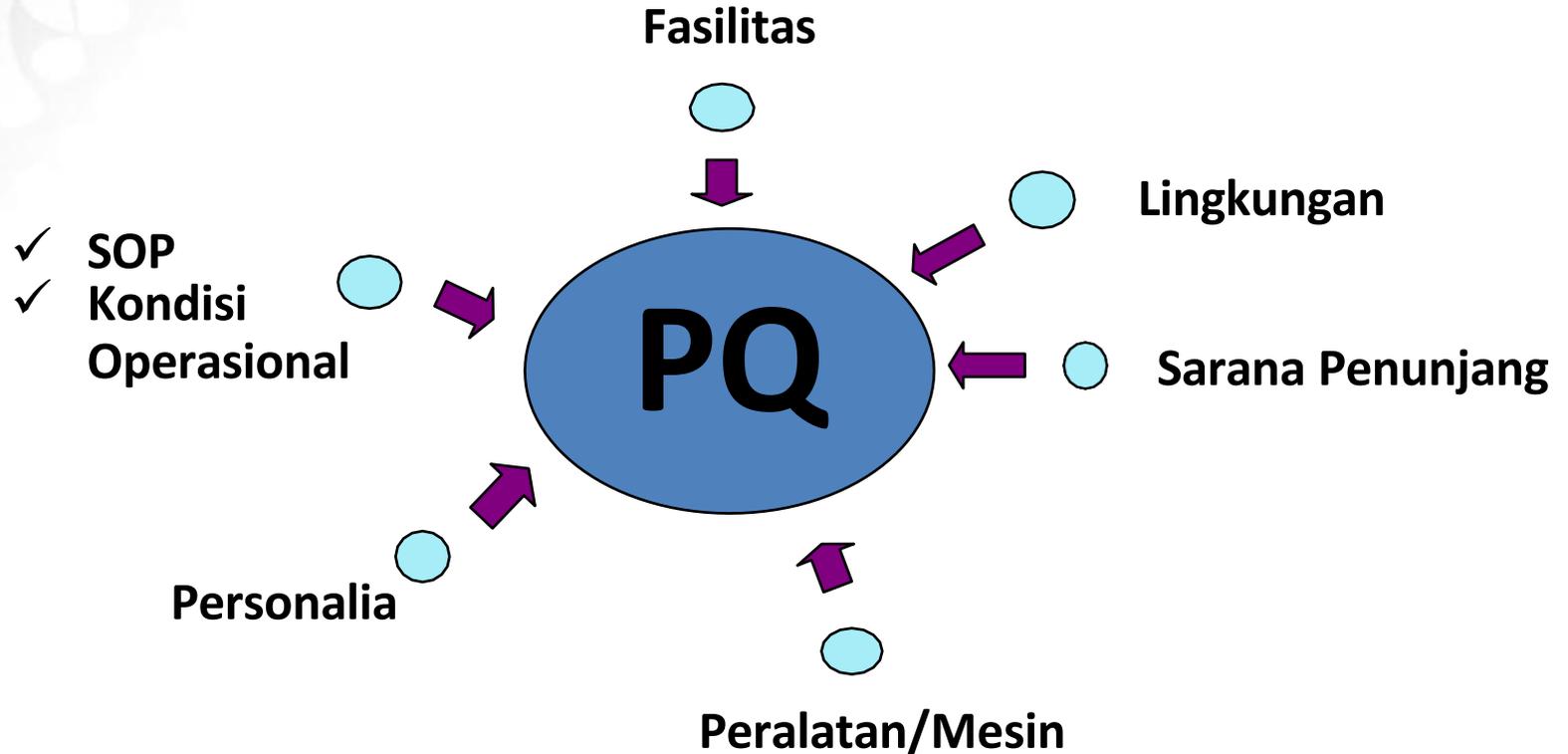
- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang digunakan bekerja sesuai dengan yang diharapkan dan spesifikasi yang telah ditetapkan
- Pelaksanaan dilakukan dengan menggunakan produk (obat) dan pada kondisi produksi normal
- Dilakukan 3 kali secara berurutan

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



**“Menguji cara kita menguji
dengan menguji parameter uji”**



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**

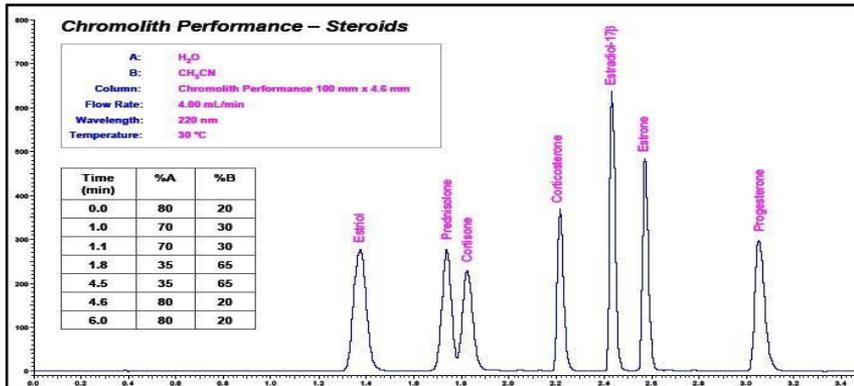
Parameter Validasi Metode Analisa

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

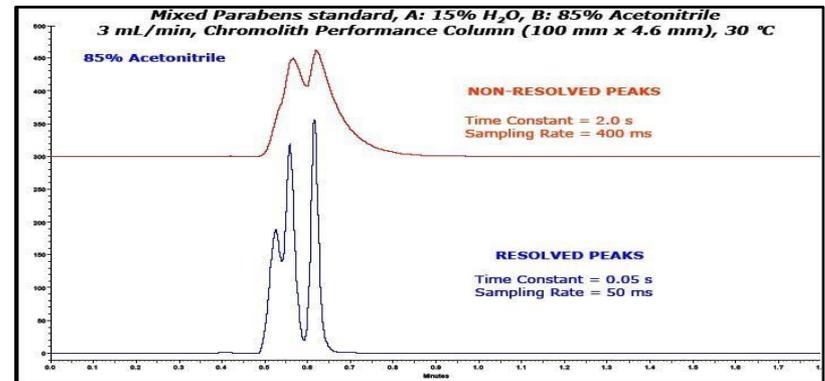
Parameter Validasi Metode Analisa

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

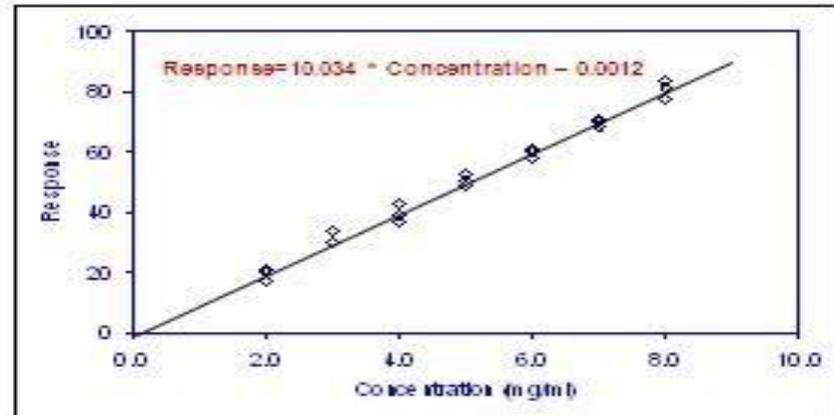
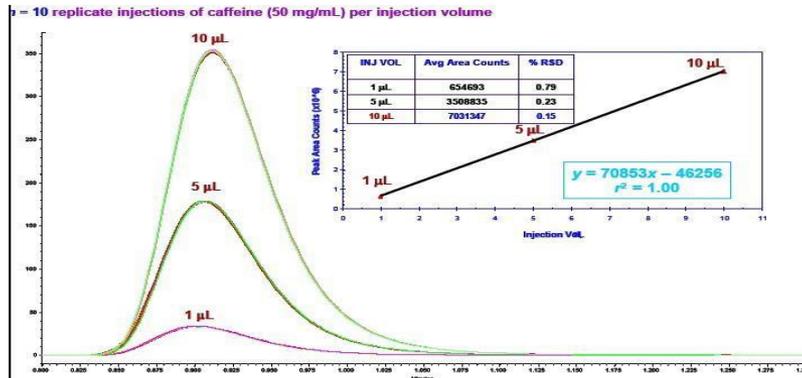


Metode Analisa yg TIDAK SELEKTIF

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%

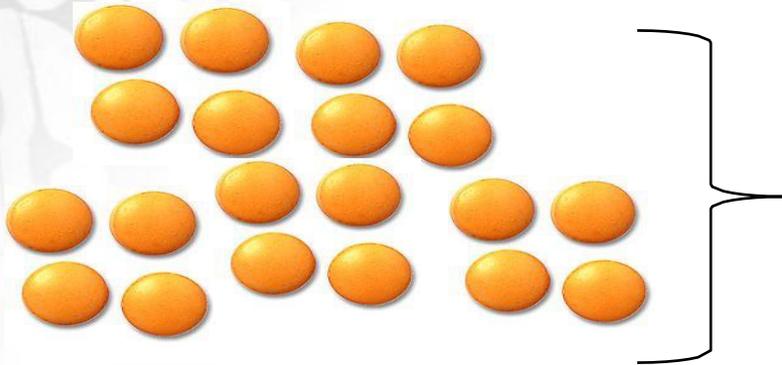
Parameter Validasi Metode Analisa

Menggunakan Metode Placebo

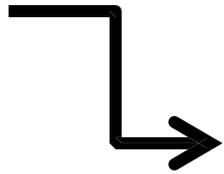
Bahan	Per batch		untuk setiap 100 gram plasebo	Jumlah yang ditimbang
	kg	%		
Lactosa 200 mesh	79	49,298	49,298	131,67
Com starch	67,1	41,872	41,872	111,83
Mucilago amyli				
Com starch	4,02	2,509	2,509	6,70
Nipagin	0,16	0,100	0,100	0,27
Nipasol	0,012	0,007	0,007	0,02
Sodium benzoat	0,264	0,165	0,165	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)

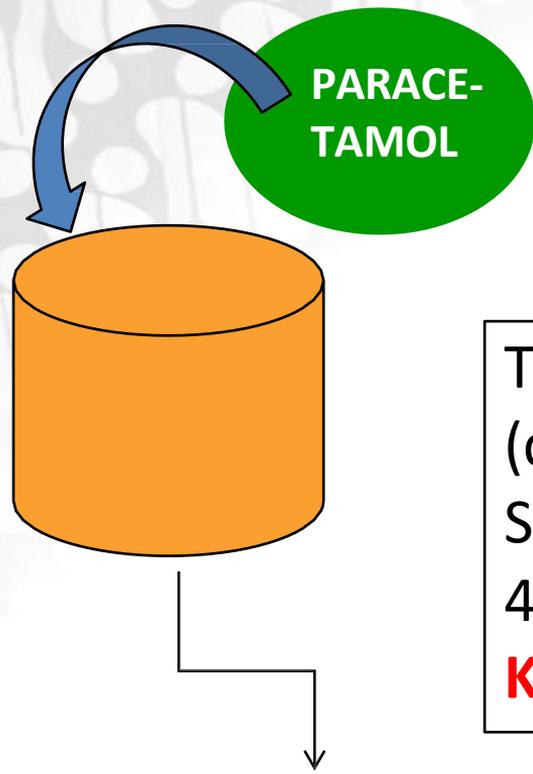


- Timbang 20 Sampel, Hitung rata-rata dan RSD
Mis. : $650 \text{ mg} \pm 0,5\%$
- Gerus dan campur rata



- 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%



PARACE-
TAMOL

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 % →

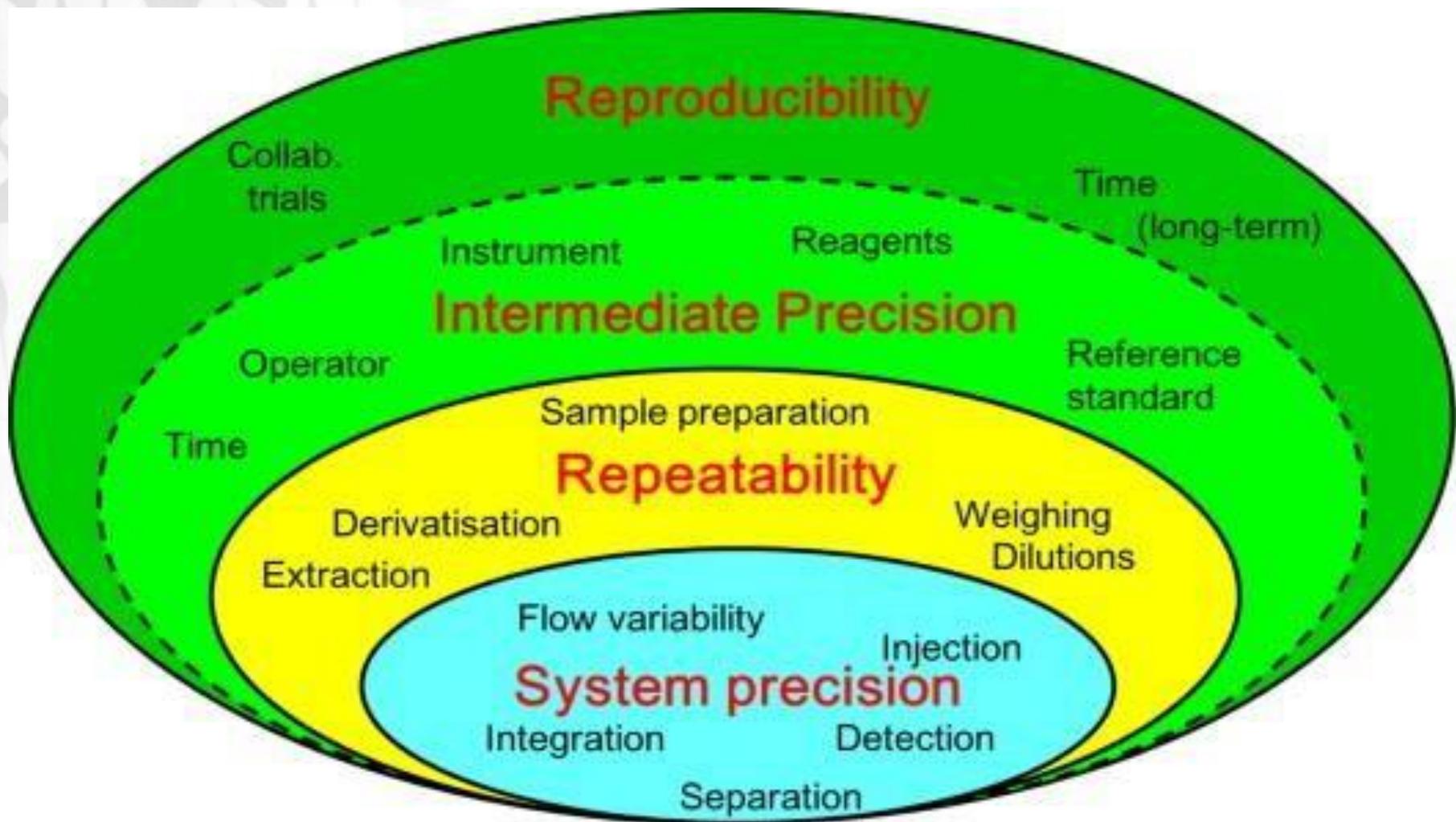
KADAR SEBENARNYA

Uji dengan Metode Analisa yg diuji → **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

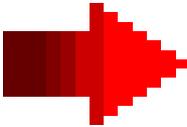
SD = simpangan baku respon

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*)

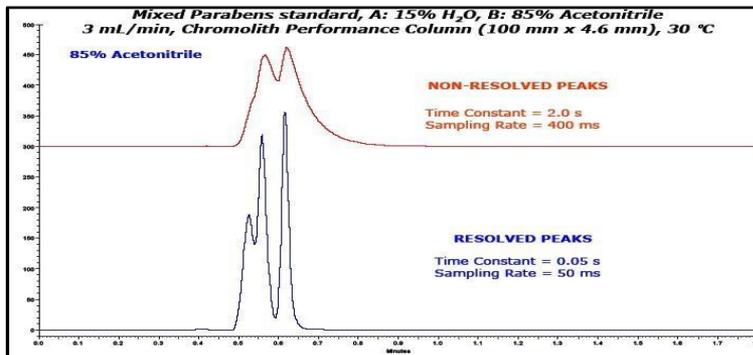
Contoh Robustness HPLC :

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

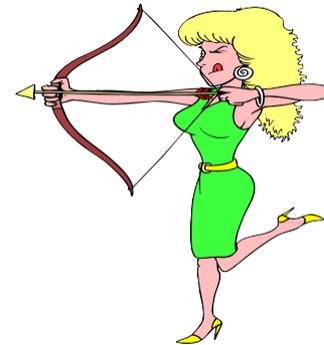
- Hitung Rata-rata % hasil uji (*Mean, x*)
- Hitung Simpangan Baku Relatif (*Relatif Standard Deviation/SD*)
- Analisa hasil dengan **uji ANAVA (t- test)** → Dibandingkan antar dosis maupun antar analisis



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 analisis 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 SFP: 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)



SUDAH TIDAK BERLAKU
CPOB: 2018

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**

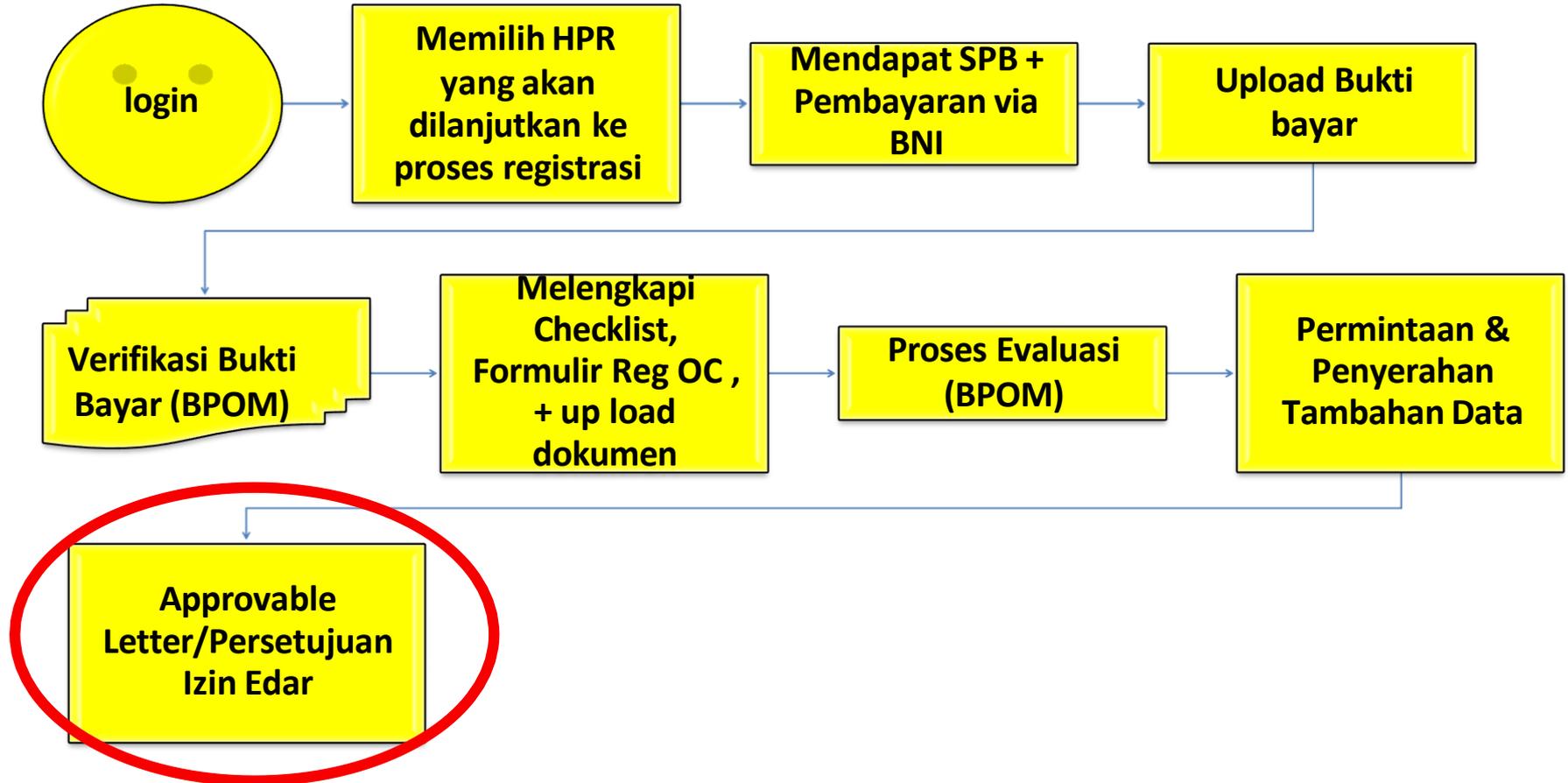
Gabungan antara
pendekatan tradisional
dan verifikasi proses
kontinu (tahap ketiga
dari validasi *proses life
cycle*) apabila sudah
diperoleh pengetahuan
dan pemahaman yang
komprehensif
mengenai produk dan
proses yang diperoleh
dari pengalaman
pembuatan dan data
riwayat bets.

**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



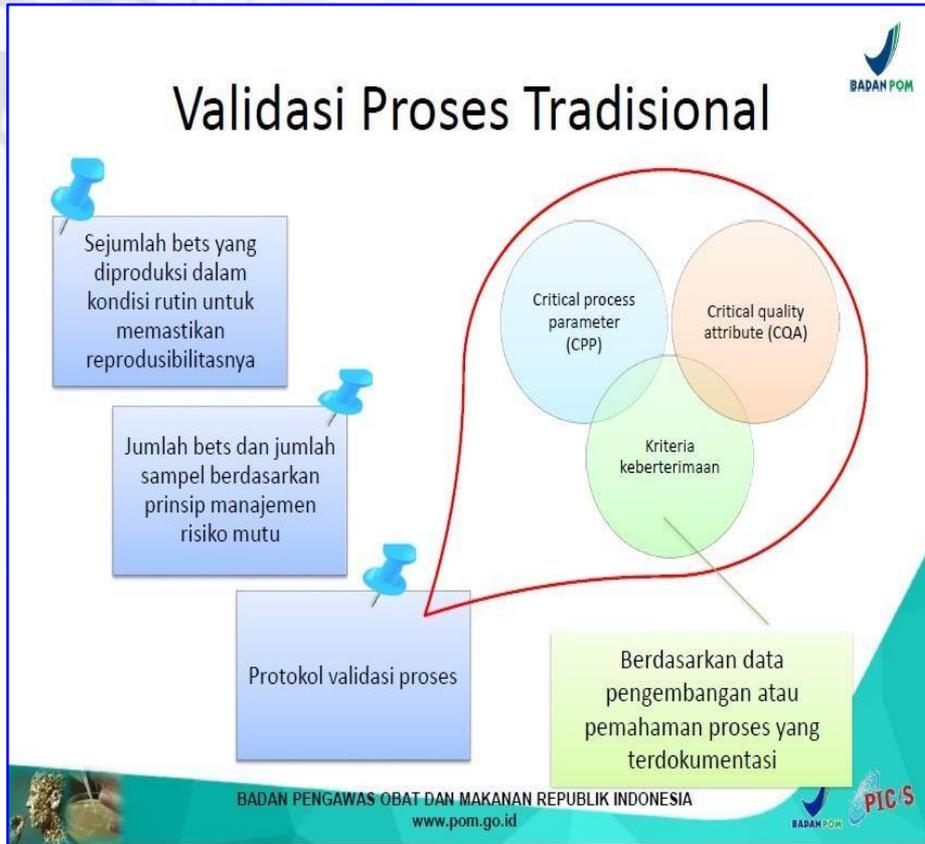
Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi

- 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

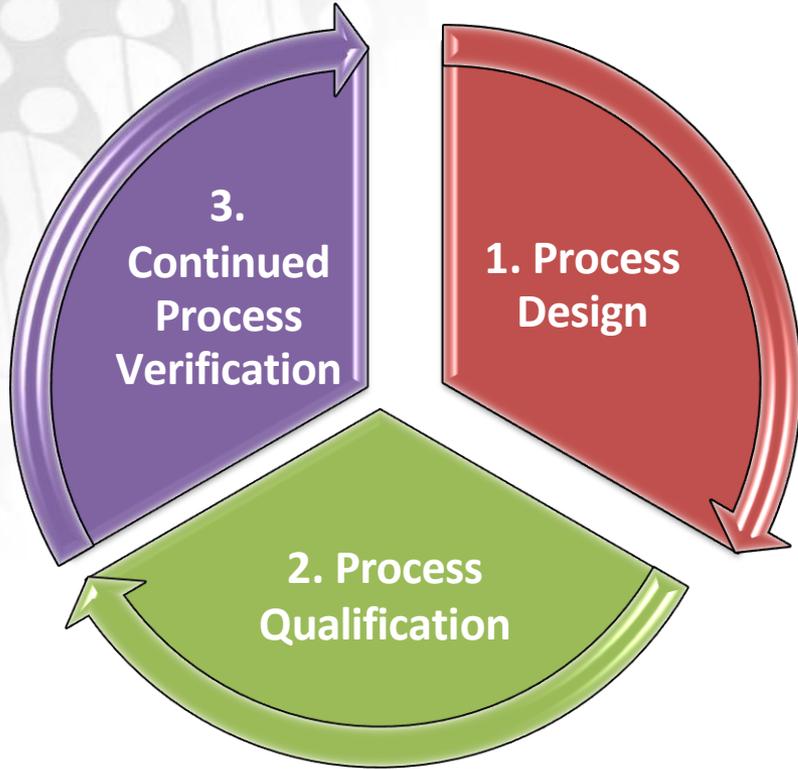
- Pada umumnya minimal produksi tiga bets berturut-turut dalam kondisi rutin dapat merupakan validasi proses.
- Data pelaksanaan validasi awal dengan tiga bets mungkin dapat ditambahkan pada data yang diperoleh dari bets berikutnya sebagai bagian dari pelaksanaan verifikasi *on-going*.
- Protokol validasi 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~~

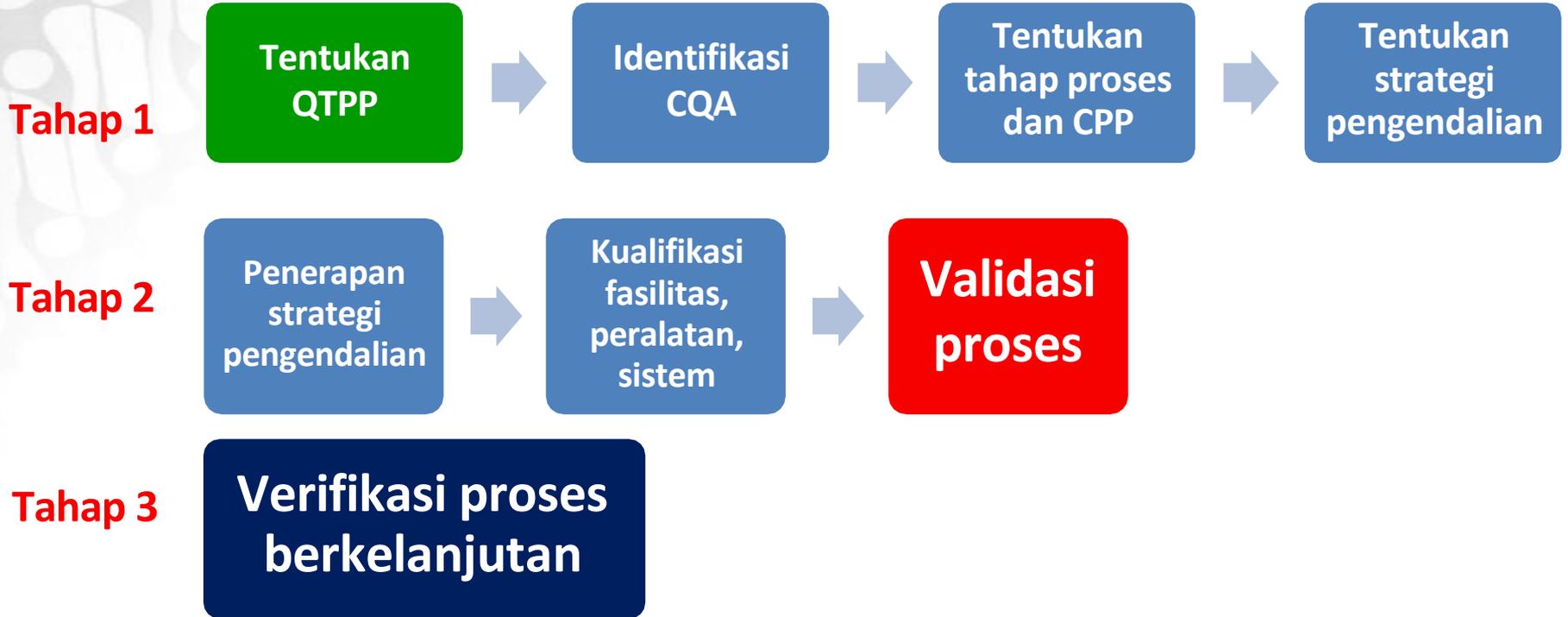
~~3 batches – Confirmed and validated~~

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

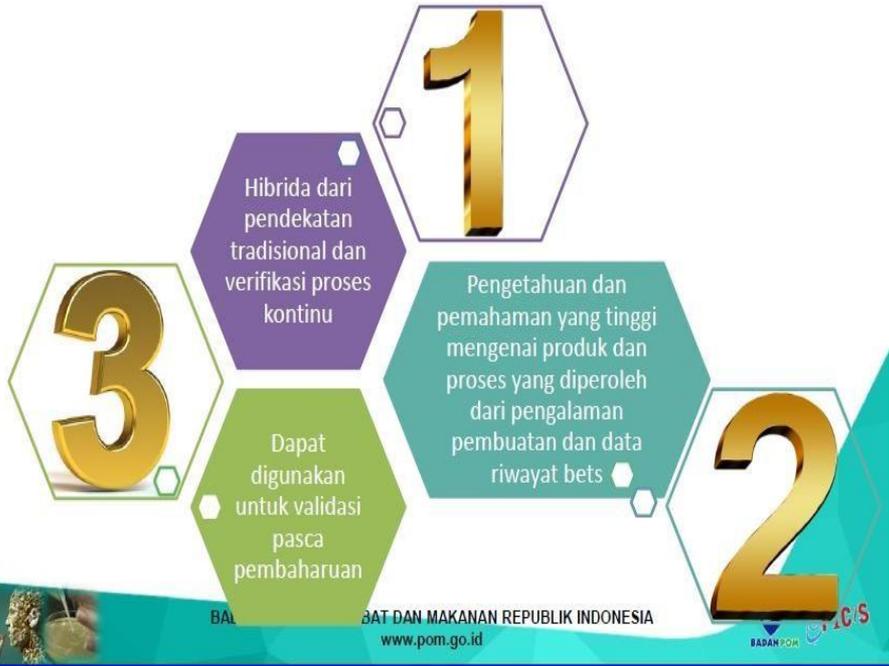


- Validasi Proses Kontinue juga mencakup **evaluasi strategi pengendalian proses secara reguler**.
- Perangkat **Process Analytical Technology (PAT)** dan pengendalian proses secara statistik *multivariate* dapat digunakan.
- Tiap industri farmasi harus **menentukan** dan **menjustifikasi jumlah bets**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



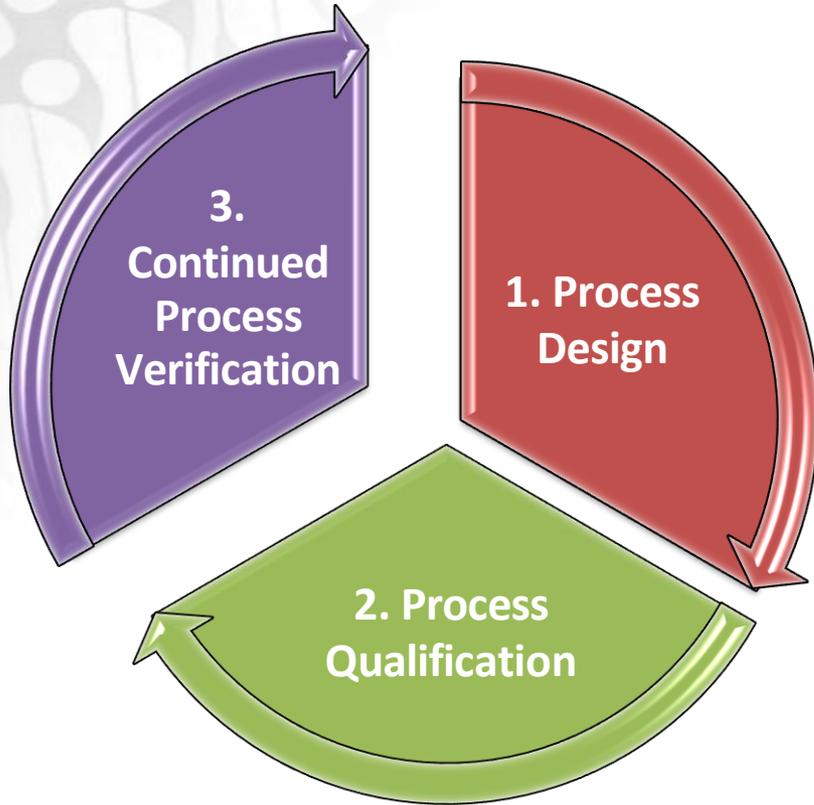
Pendekatan Hibrida

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

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

1 Lakukan percobaan stripping tanpa kaplet dengan suhu roller 100 ° - 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 pengenal pengolahan dan simpan di Ruang Produk Ruahan

7 Lakukan rekonsiliasi proses stripping dan rekonsiliasi batch

Paraf
Opr

Paraf
Spv

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 cleanroom environment, wearing a white lab coat, hairnet, and gloves, is using a handheld device to inspect or clean a large, circular industrial machine. The machine has a prominent circular opening with a mesh screen. To the left, there is a yellow tray containing several small, colorful containers. The background shows industrial piping and equipment.

*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 Toksistasitas : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih tinggi Toksistasitasnya 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

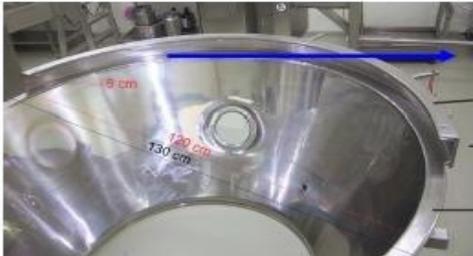


Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

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)		$= \pi (r_1 + r_2) s$ $= \pi \times (60 + 36.5) \times 60$ $= 18189.8 \text{ cm}^2$	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)
	 <p>(lubang inspeksi) d1=19 cm d2 = 13 cm</p>	<p>Luas kontak Area $= \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi (9.5^2 - 6.5^2)$ $= 150.8 \text{ cm}^2$</p>		usap	S1-3	
FDI (Zone penghubung)	 <p>S1-4</p>	<p>$A = \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi \times (65^2 - 60^2)$ $= 1963.5 \text{ cm}^2$ $B = \pi \times d \times h$ $= \pi \times 130 \times 6$ $= 2450.4 \text{ cm}^2$ $C = \pi (r3^2 - r4^2)$ $= \pi \times (65^2 - 61^2)$ $= 1583.4 \text{ cm}^2$</p>	5997.3	usap	S1-4	
FDI (Menara)	 <p>S1-5</p> <p>S1-6</p>	<p>$= \pi \times d \times h$ $= \pi \times 120 \times 103$ $= 38830.1 \text{ cm}^2$</p>	38830.1	usap	S1-5	
	 <p>(tutup penyemprot) W = 17 cm L = 52 cm</p>	<p>Area sampling tutup semprotan: $= w \times l$ $= 17 \times 52$ $= 884.0 \text{ cm}^2$</p>		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)
	 <p>(transduser tekanan pengamanan) $r = 10$</p>	<p>Area sampling transduser tekanan pengamanan: $= \pi r^2$ $= \pi 10^2$ $= 314.2 \text{ cm}^2$</p>		usap	S1-8	
	 <p>(gelas pemeriksa) $d1 = 24 \text{ cm}$ $d2 = 18 \text{ cm}$</p>	<p>Area sampling gelas pemeriksa: $= \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi (12^2 - 9^2)$ $= 197.9 \text{ cm}^2$</p>		usap	S1-9	
	 <p>(kaca lampu) $d1 = 14 \text{ cm}$ $d2 = 8 \text{ cm}$</p>	<p>Area sampling kaca lampu: $= \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi (7^2 - 4^2)$ $= 103.7 \text{ cm}^2$</p>		usap	S1-10	
FBD Indo MN 7111 (corong, klep dasar dan silinder dasar)		<p>Area corong: $A = \pi (r1+r2) s$ $= \pi \times (10+60) \times 73$ $= 16053.5 \text{ cm}^2$</p> <p>Area klep dasar: $B = \pi r^2$ $= \pi \times 10^2$ $= 314.2 \text{ cm}^2$</p> <p>Area silinder dasar: $C = \pi d h$ $= \pi \times 20 \times 22$ $= 1382.3 \text{ cm}^2$</p>	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):

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

MACO_T : 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 terapeutic 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 Cemar Mikroba (MAML : Maximum Allowable Microbial Limits)**

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

Produk	Cawan Kontak atau Cara Usap	Air Bilasan
Oral	<p>Secara umum:</p> <p>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)</p> <p>b. Namun dalam kasus jika lebih dari :</p> <ul style="list-style-type: none">• 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>	<p>Tidak melewati batas kualitas air yang digunakan untuk pembilasan (air murni)</p>



Verifikasi Transportasi

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

PENGELOLAAN

LIMBAH

INDUSTRI

FARMASI

WETLAND

PT. PERKASAAN JAMU
AIR MANCUR
PALUR

WETLAND

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.

A photograph showing several large, dark industrial pipes discharging a thick, brown, turbid liquid into a body of water. The pipes are mounted on a concrete or metal structure. The water being discharged is very murky and has a high level of suspended solids, creating a significant amount of white foam and splashing at the point of discharge. The background shows more of the industrial facility, including some structural elements and possibly other pipes.

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*

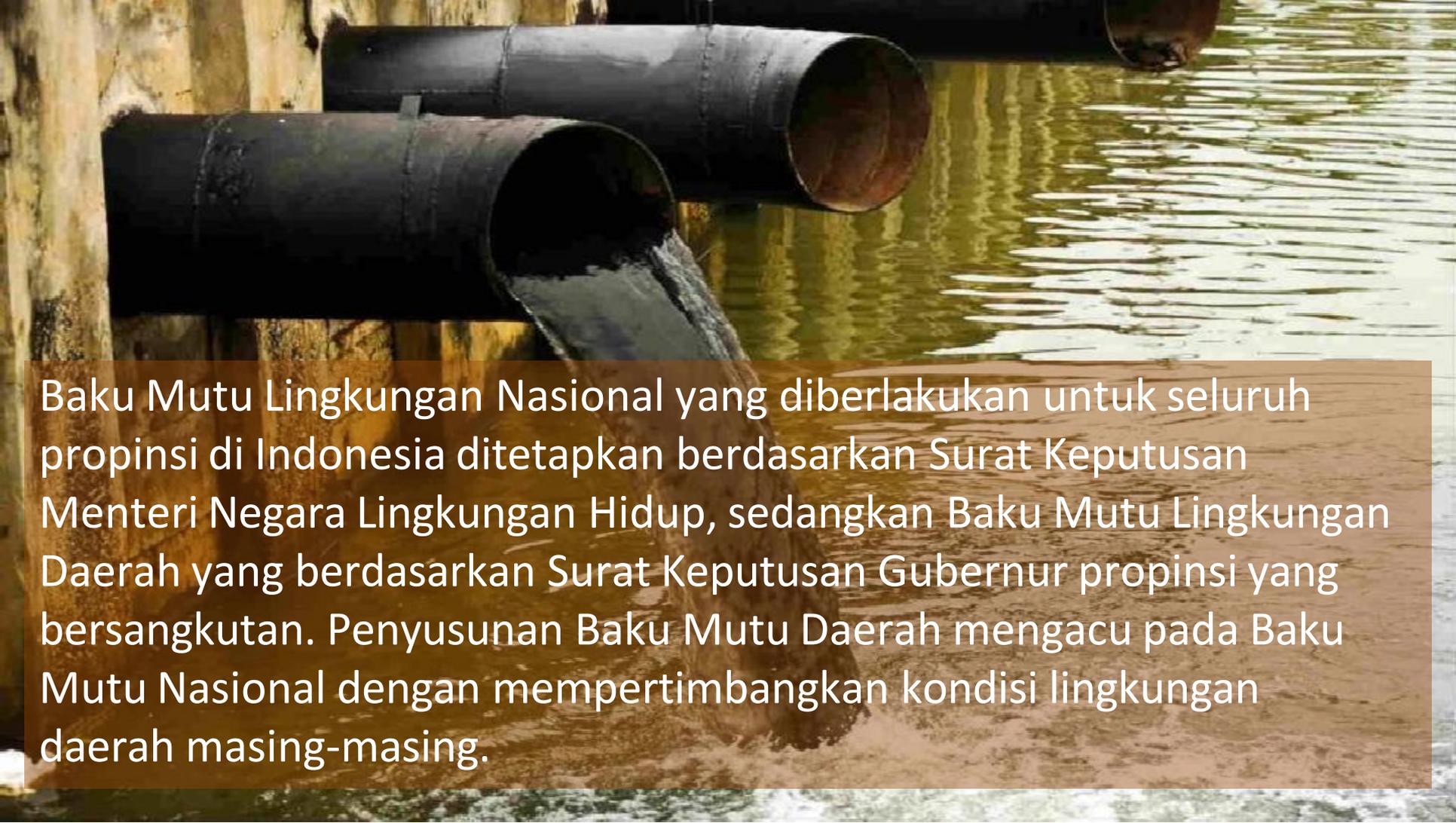
Baku Mutu Lingkungan adalah ukuran batas atau kadar makhluk hidup, zat, energi, atau komponen yang ada atau harus ada dan/atau unsur pencemar yang ditenggang keberadaanya dalam suatu sumber daya tertentu sebagai unsur lingkungan hidup.

*UU No. 32 Tahun 2009

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.



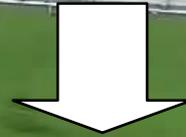
Baku Mutu Lingkungan Nasional yang diberlakukan untuk seluruh propinsi di Indonesia ditetapkan berdasarkan Surat Keputusan Menteri Negara Lingkungan Hidup, sedangkan Baku Mutu Lingkungan Daerah yang berdasarkan Surat Keputusan Gubernur propinsi yang bersangkutan. Penyusunan Baku Mutu Daerah mengacu pada 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 \pm 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 \pm 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 :

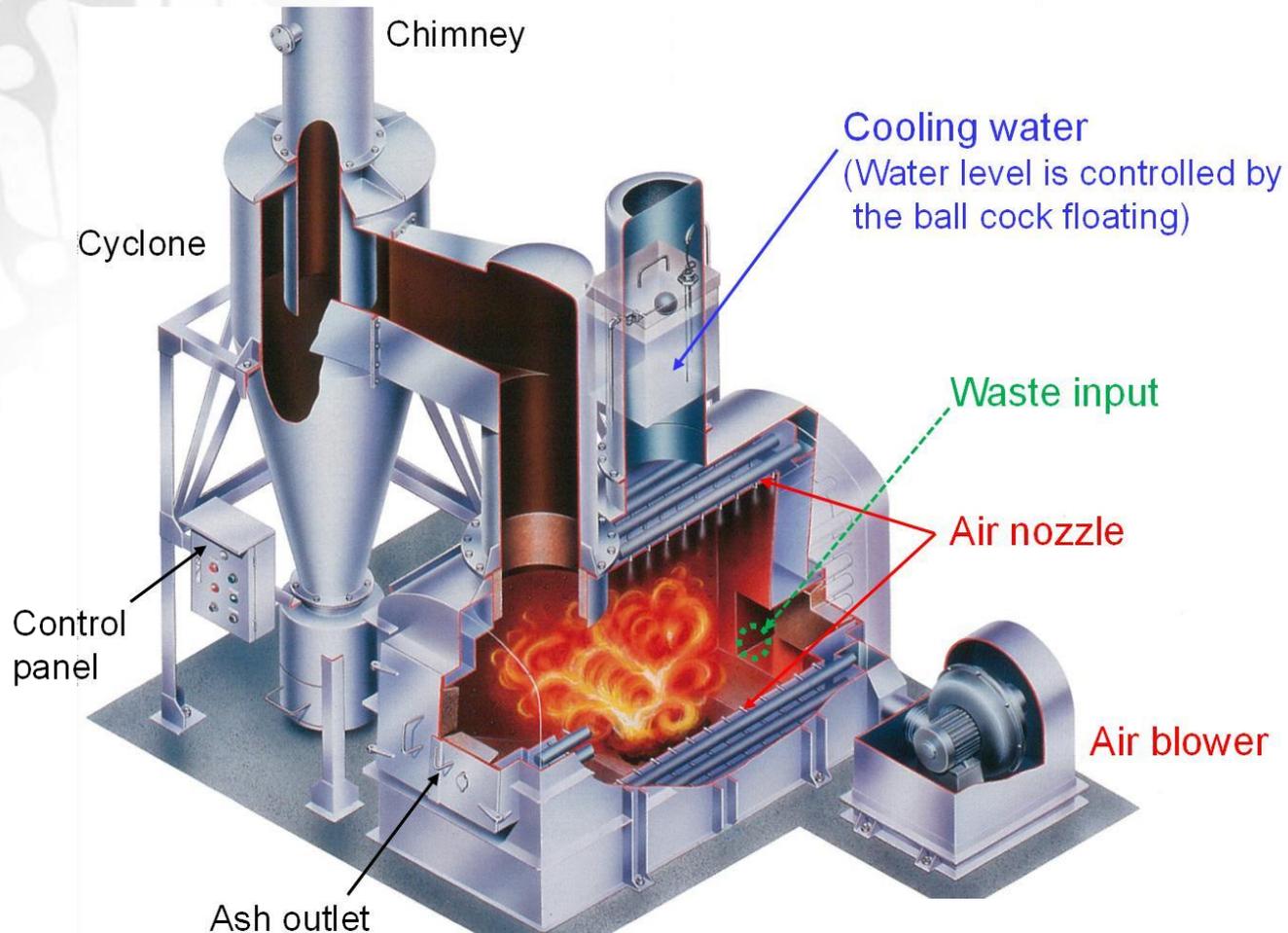
SK Men LH No. 50/MENLH/1995 tentang Baku Mutu Tingkat Kebauan Lingkungan pabrik yg bersih, tidak berbau, tidak ada limbah B-3, sampah tertata rapi

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



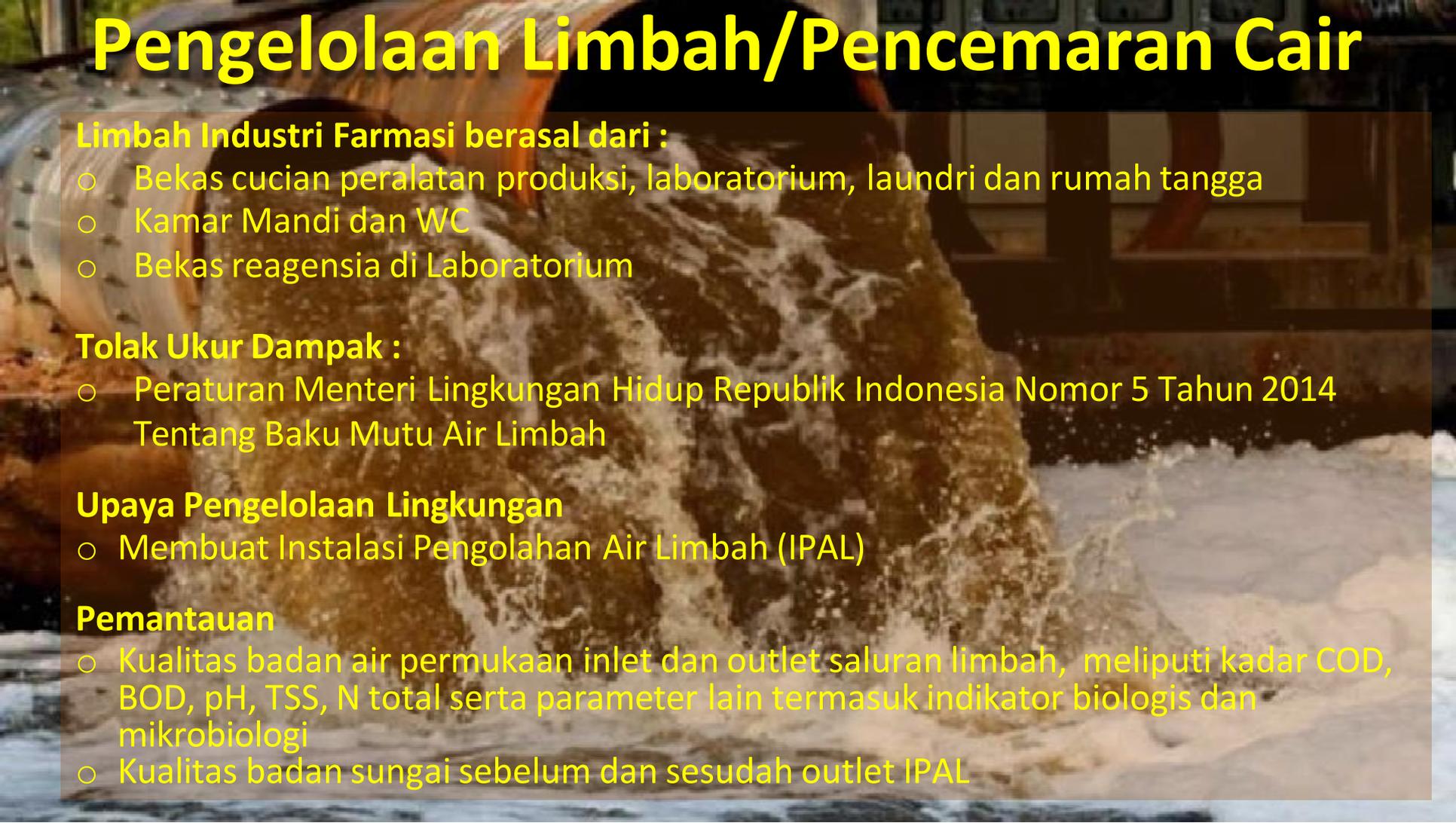
Pengolahan Limbah Padat

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 concrete structures, possibly part of aeration tanks or clarifiers. Water is flowing through these structures, creating white foam and splashing. In the background, there are more concrete structures, a person walking on a path, and some greenery under a clear sky.

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

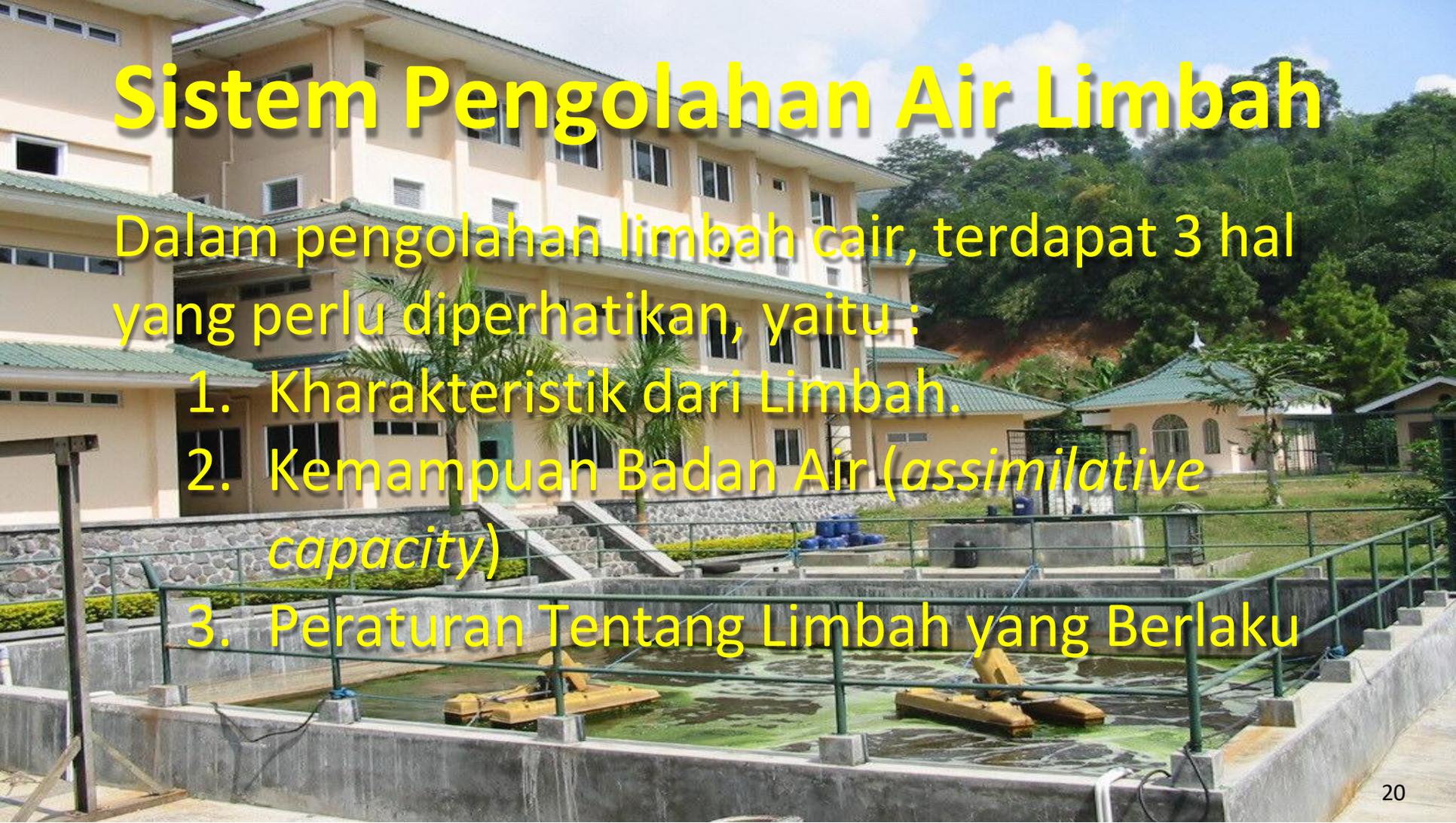
IPAL sangat bermanfaat bagi manusia serta makhluk hidup lainnya, antara lain:

- 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.

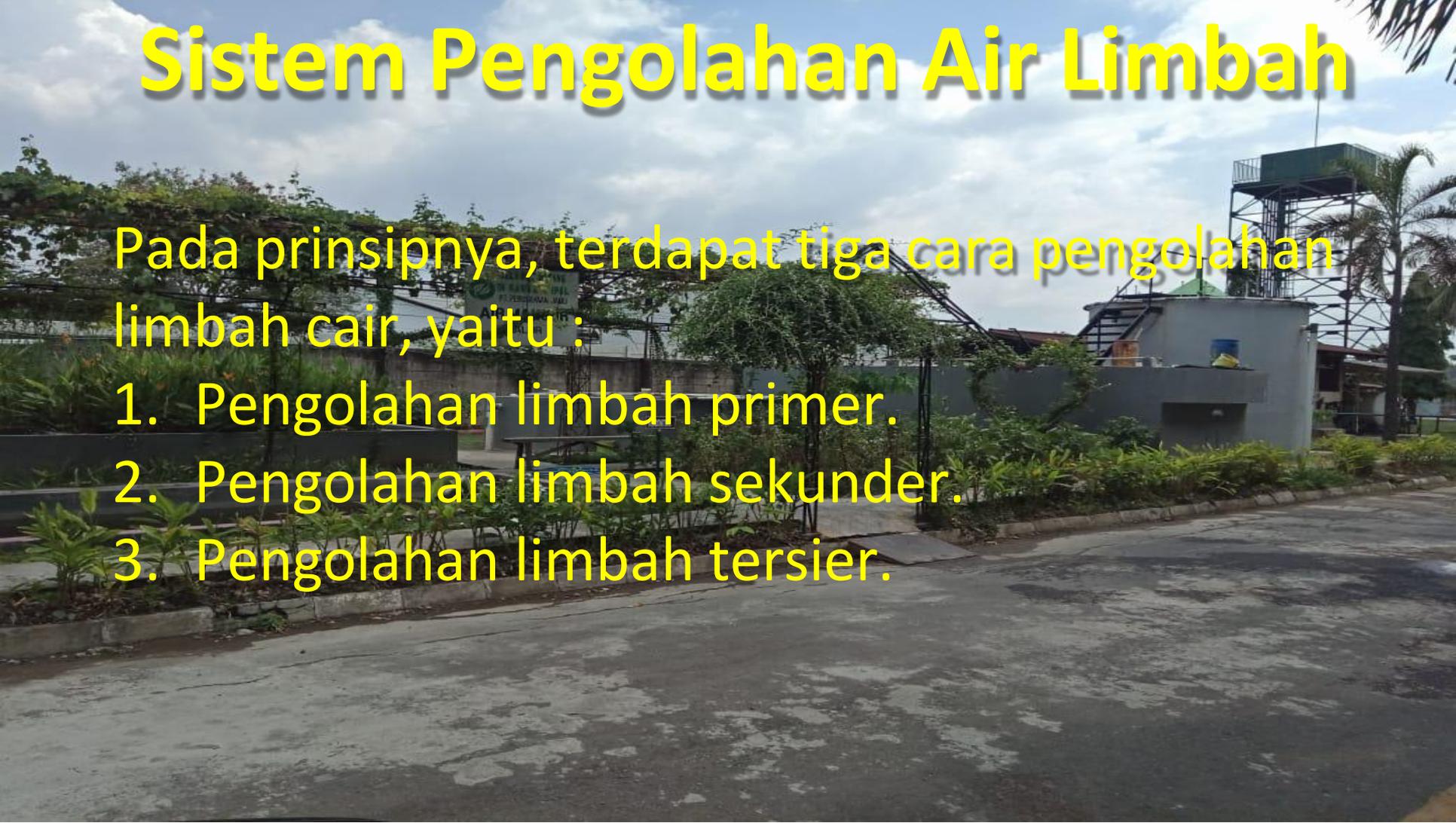
Sistem Pengolahan Air Limbah

The image shows a wastewater treatment plant. In the foreground, there is a large concrete tank with a green metal railing. Inside the tank, there are several yellow floating devices, likely part of a filtration or aeration system. The water in the tank appears slightly green. In the background, there is a large, multi-story building with a green roof and many windows. The building is surrounded by lush green trees and a clear blue sky. The overall scene is well-maintained and appears to be a modern facility.

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**

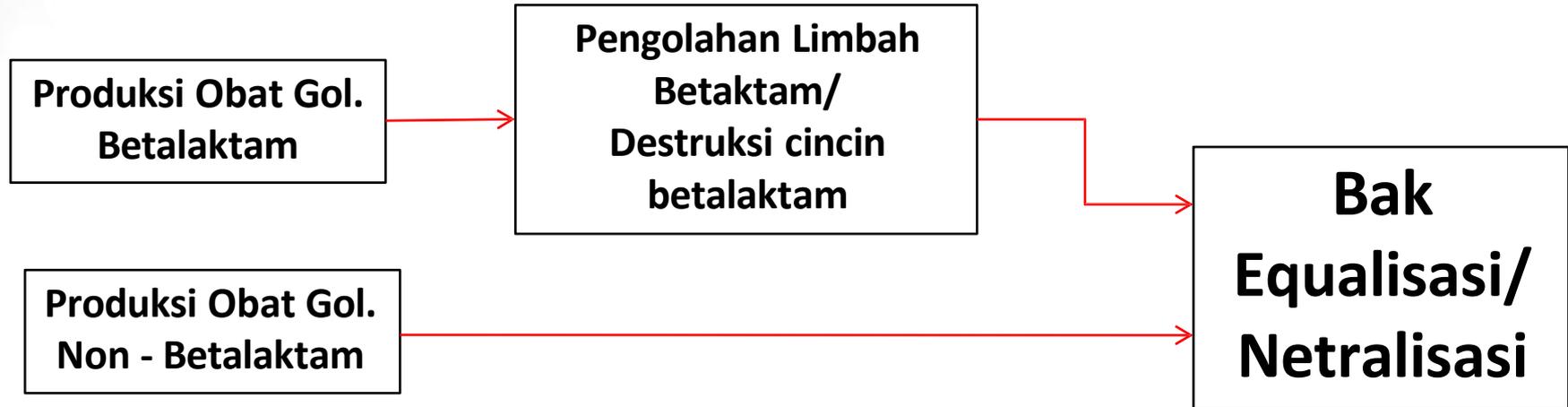
- 3. Penghilangan lemak, minyak dan sejenisnya.** Tahap ini mempunyai prinsip bahwa lemak, minyak dan sejenisnya memiliki berat jenis yang lebih kecil dari air sehingga akan mengapung di bagian atas air. Untuk menghilangkan jenis kotoran ini, air limbah dialirkan ke kolam yang berukuran relatif luas 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 , $Ca(OH)_2$, 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.

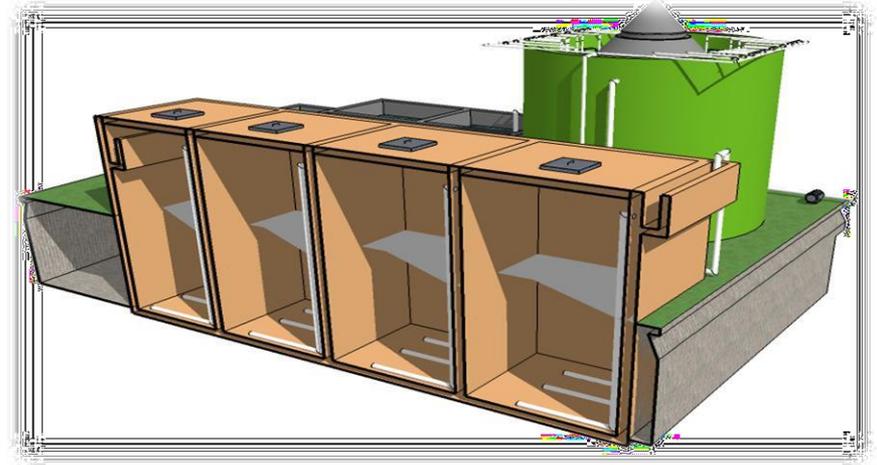
UASB memiliki fungsi sebagai berikut:

- 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

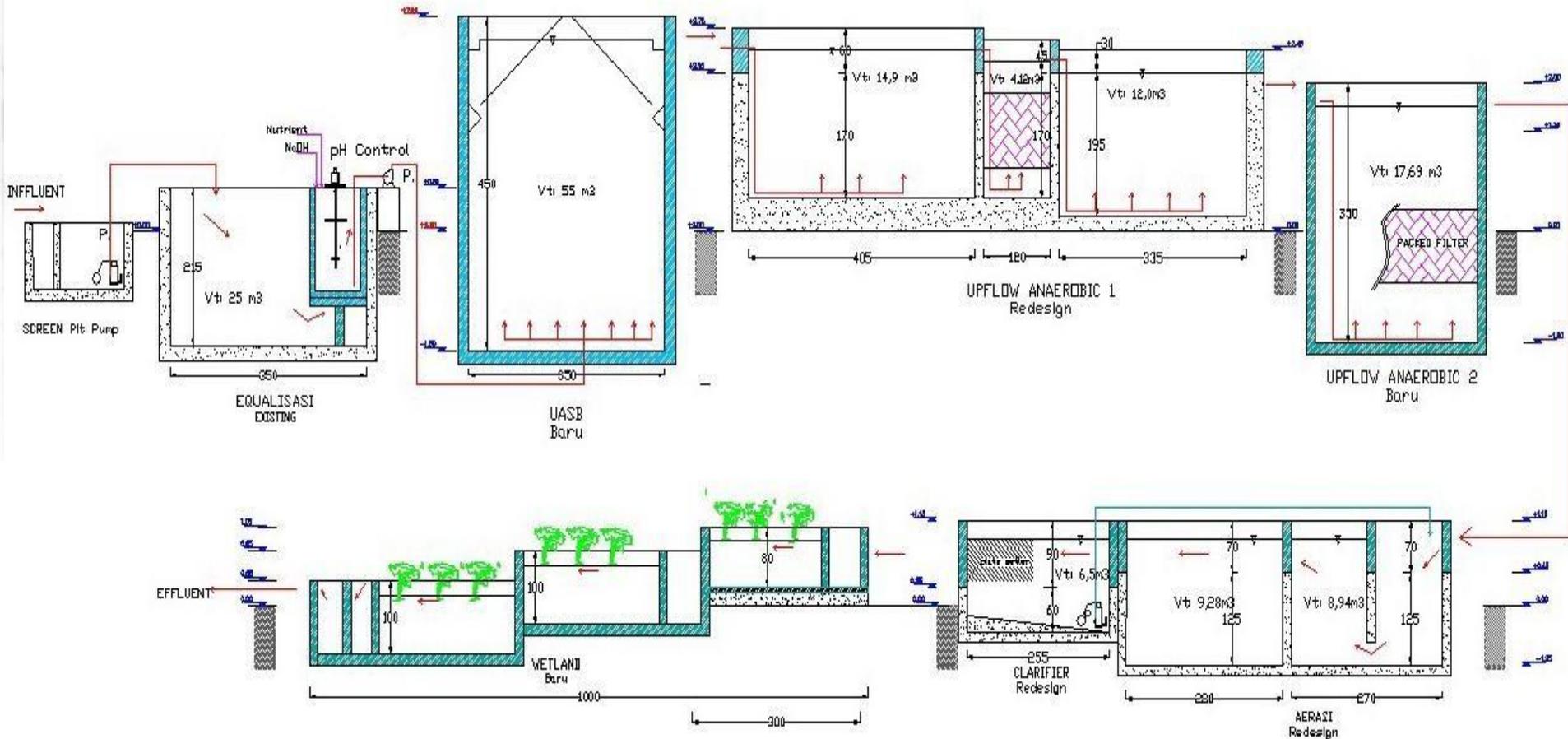
Wetland memiliki berbagai fungsi dan kegunaan yaitu :

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

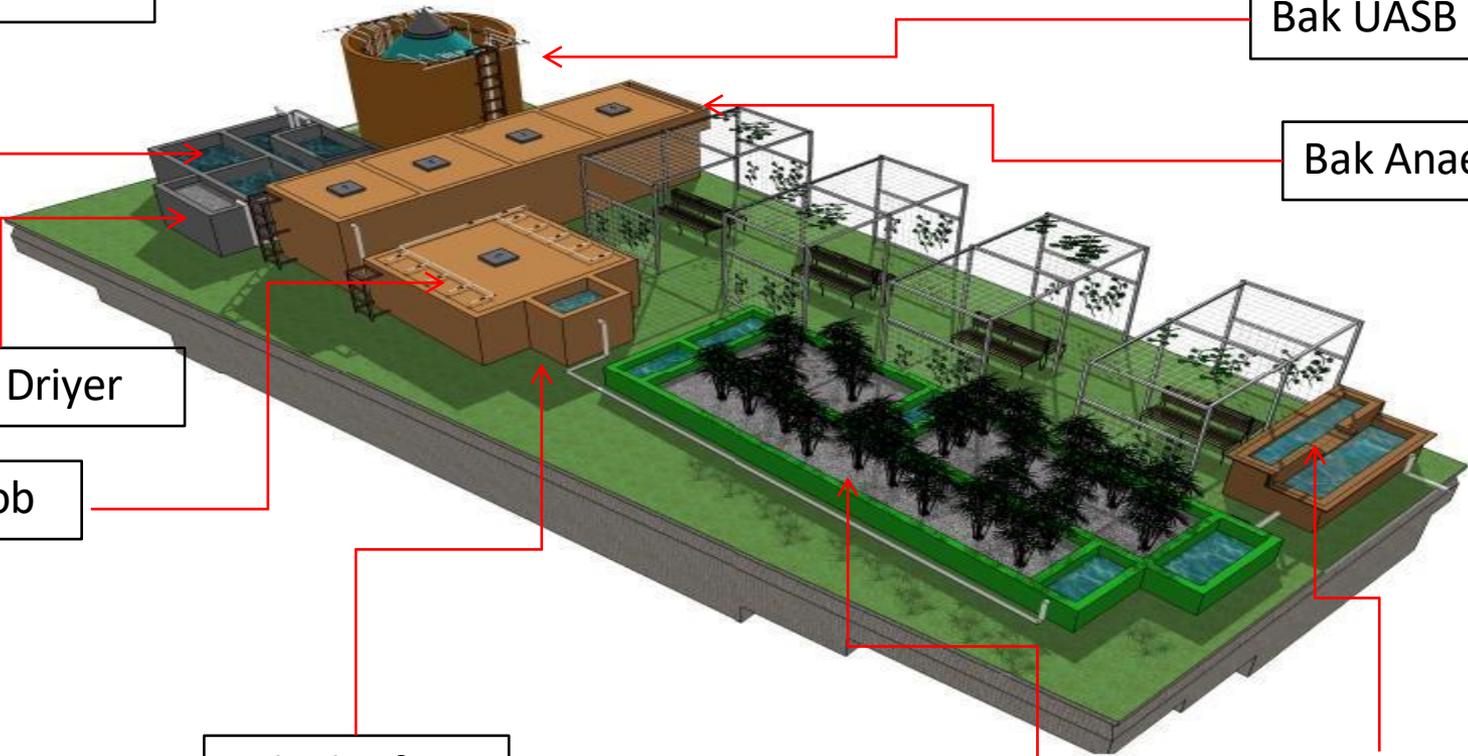
Bak Aerob

Bak Clarifier

Bak Wetland

Fish pond

LAY OUT IPAL INDUSTRI FARMASI



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



MANAJEMEN

PRODUKSI

OPERASI

DI INDUSTRI FARMASI



Dampak GLOBALISASI

Harga OBAT makin kompetitif

Komponen Penyusun Harga Obat

1. Biaya Bahan Awal (zat aktif, bahan penolong dan bahan pengemas)
2. Biaya Operasional (*Manufacturing Cost*)
3. Biaya Marketing dan Promosi
4. Biaya Lain-lain (Umum, Bunga, dll)
5. Biaya Retail & Distribusi

HJA	143
PPN	10
HNA	100
Distribution Fee	10
HJP	90
Biaya Marketing	30
HPP	40
GA	5
Bunga & Depresiasi	5
Laba Sebelum Pajak	10

HPP = Harga Pokok Produksi

- RM's & PM's : 70 – 80 %
- Factory Over Head Cost : 15 – 20 %
- Direct Labour : 5 – 10 %

Factory Over Head Cost :

Depreciation, Employment cost, Energy, fuel, telephone, Maintenance, Training, Spareparts, Consumables, supplies etc

Penentu Daya Saing !!

Manajemen Produksi & Operasi

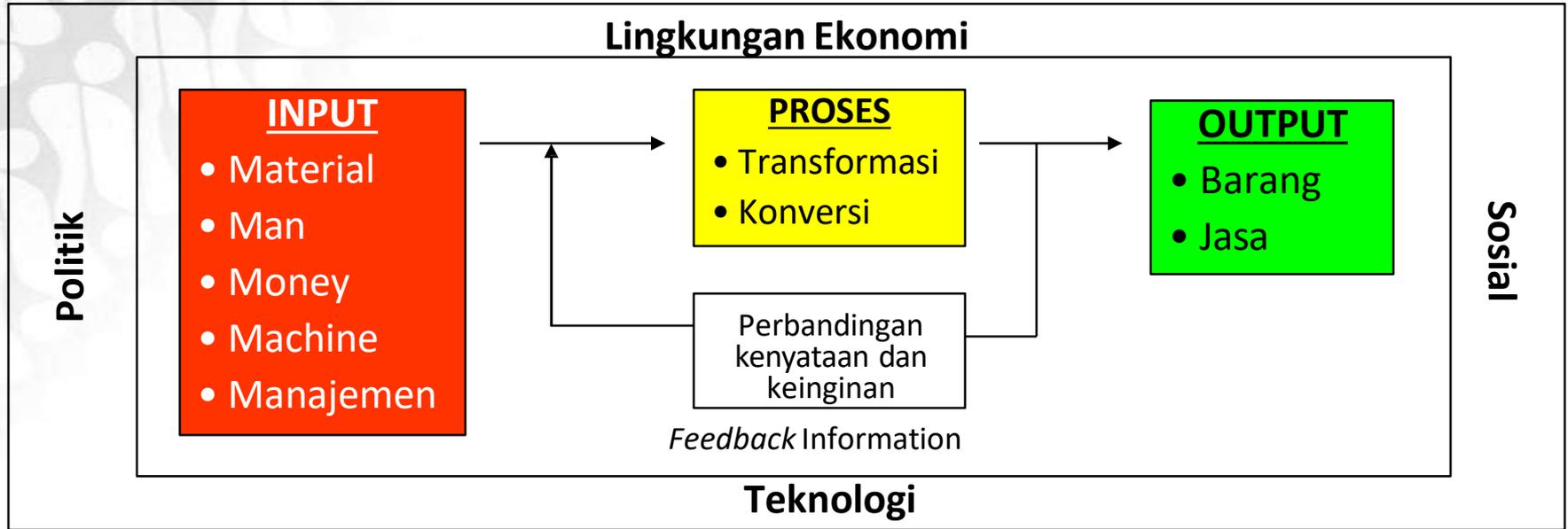


Manajemen Produksi & Operasi

Beberapa Pengertian :

- **Produksi** adalah penciptaan atau penambahan faedah, bentuk, waktu dan tempat atas faktor-faktor produksi sehingga lebih bermanfaat bagi pemenuhan kebutuhan manusia.
- **Produk** adalah hasil dari kegiatan produksi yang berwujud **barang** dan **jasa**.
- **Produsen** adalah orang atau badan ataupun lembaga lain yang menghasilkan produk.
- **Produktivitas** adalah suatu perbandingan dari hasil kegiatan yang sesungguhnya dengan hasil kegiatan yang seharusnya.
- **Proses Produksi** adalah cara atau metode untuk menciptakan atau menambah guna suatu barang atau jasa dengan memanfaatkan sumber yang ada.
- **Manajemen Produksi** didefinisikan sebagai pengelolaan seluruh sumber daya yang dimiliki oleh perusahaan (*input*) untuk menghasilkan produk atau jasa (*output*) yang digunakan oleh konsumen.

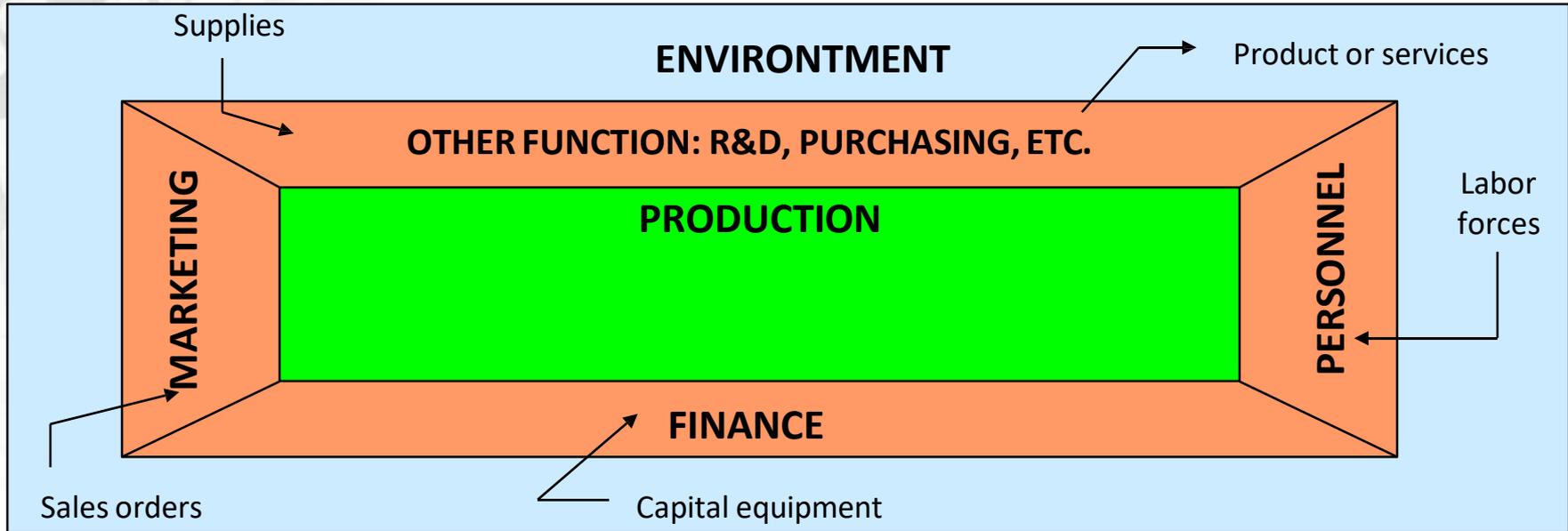
Manajemen Produksi & Operasi



Macam - Macam Wujud Proses Produksi :

1. *Proses perubahan bentuk*: adalah proses produksi dengan merubah bentuk.
2. *Proses assembling*: adalah proses produksi menggabungkan komponen-komponen menjadi produk akhir.
3. *Proses transportasi*: adalah proses produksi menciptakan perpindahan barang.

Hubungan Produksi / Operasi dgn Bagian Lain



Tujuan Manajemen Produksi

Adalah memproduksi atau mengatur produksi barang-barang dan jasa-jasa dalam jumlah, kualitas, harga, waktu serta tempat tertentu sesuai dengan kebutuhan.

Ruang Lingkup Manajemen Produksi & Operasi

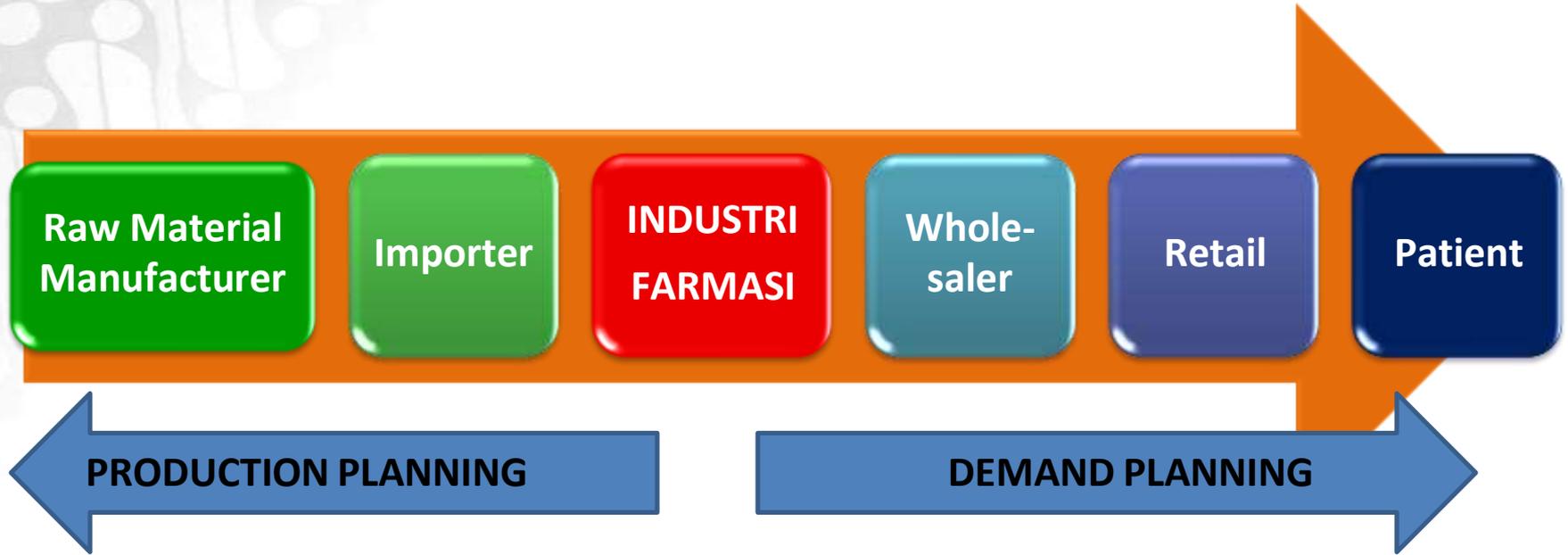
- Perencanaan *output* (peramalan *output*/penjualan).
- Perencanaan kapasitas dan bangunan pabrik.
- Perencanaan tata letak fasilitas dan desain aliran kerja.
- Perencanaan produksi.
- Manajemen Persediaan.





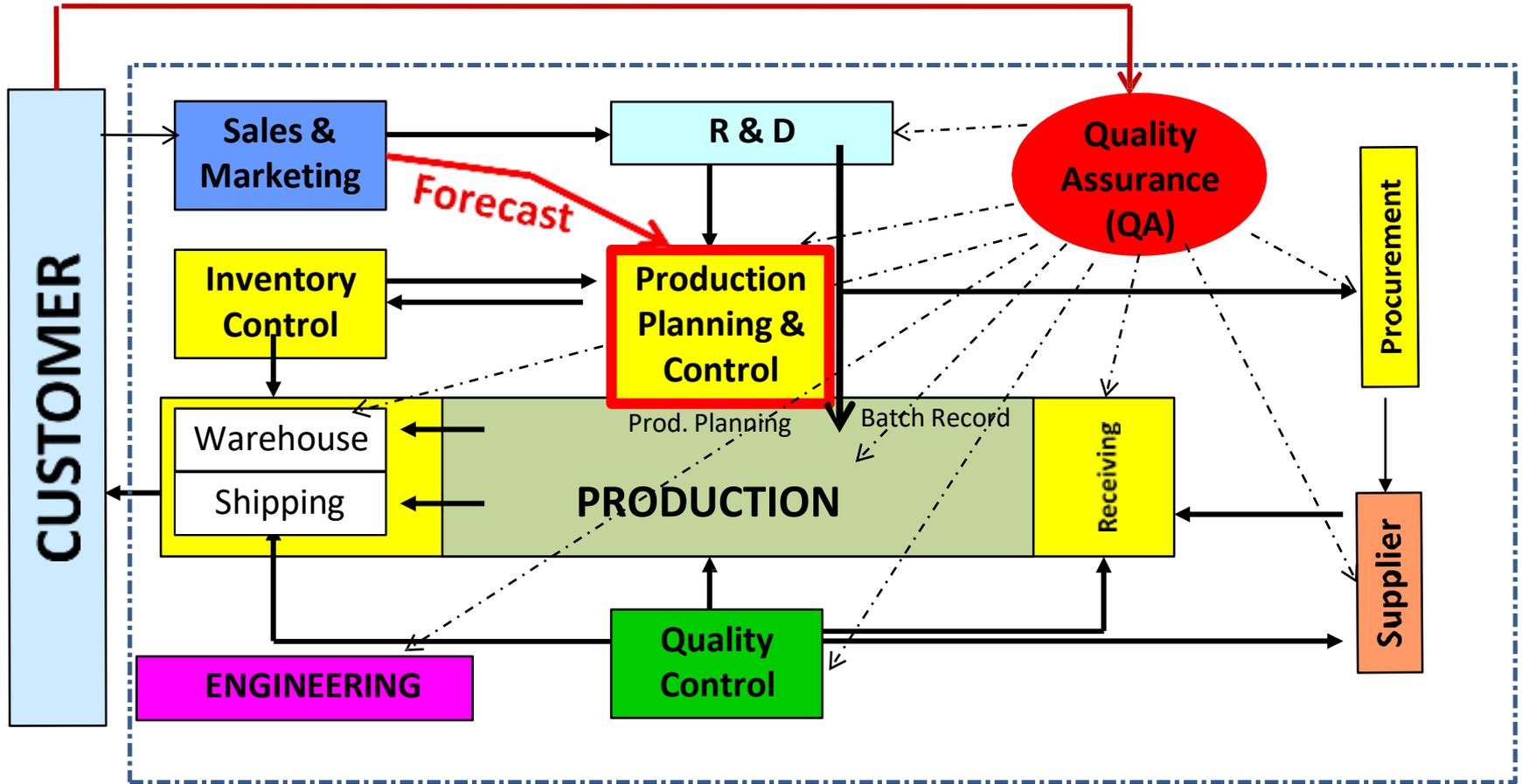
Manajemen Produksi & Operasi Di Industri Farmasi

Dari Supplier Hingga ke Tangan Konsumen

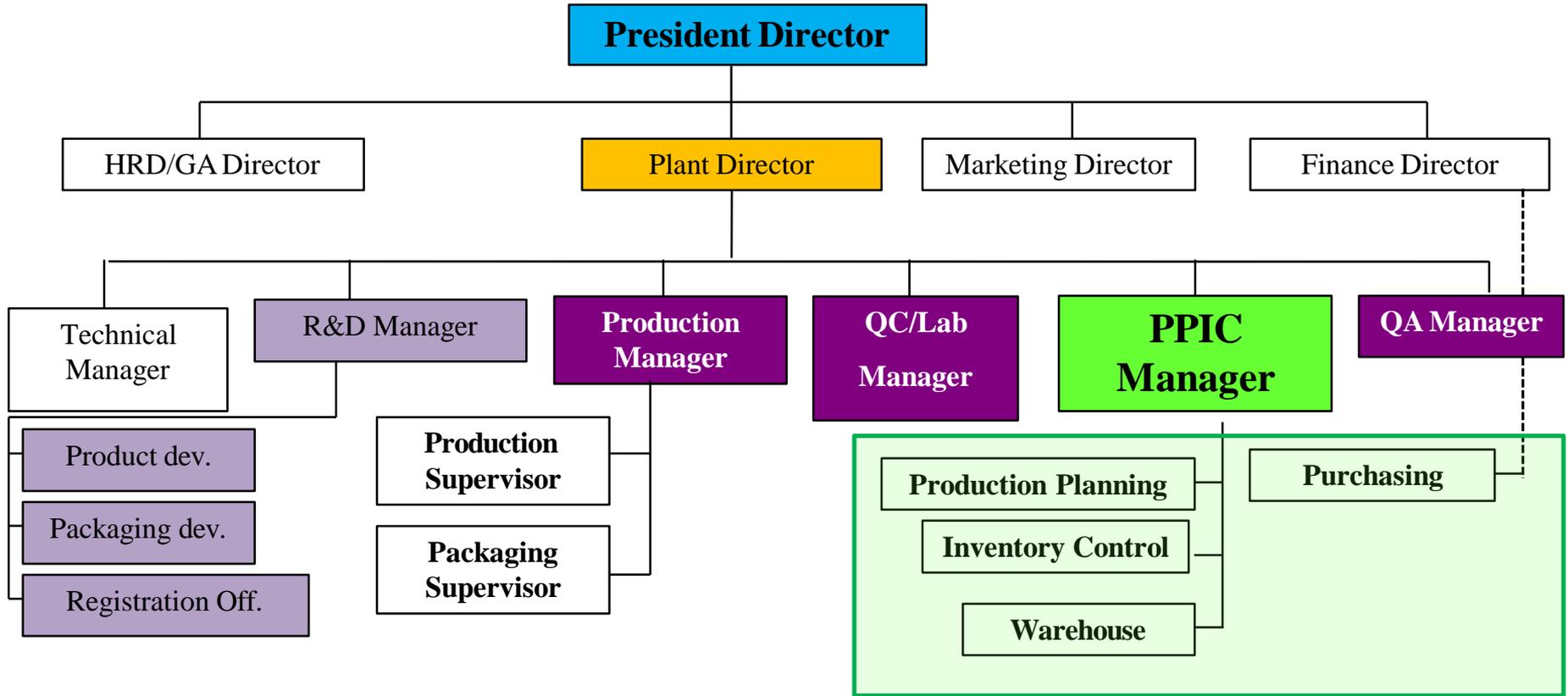


Supply Chain (Rantai Pasokan) Industri Farmasi, dari supplier bahan baku/bahan kemas hingga di tangan konsumen

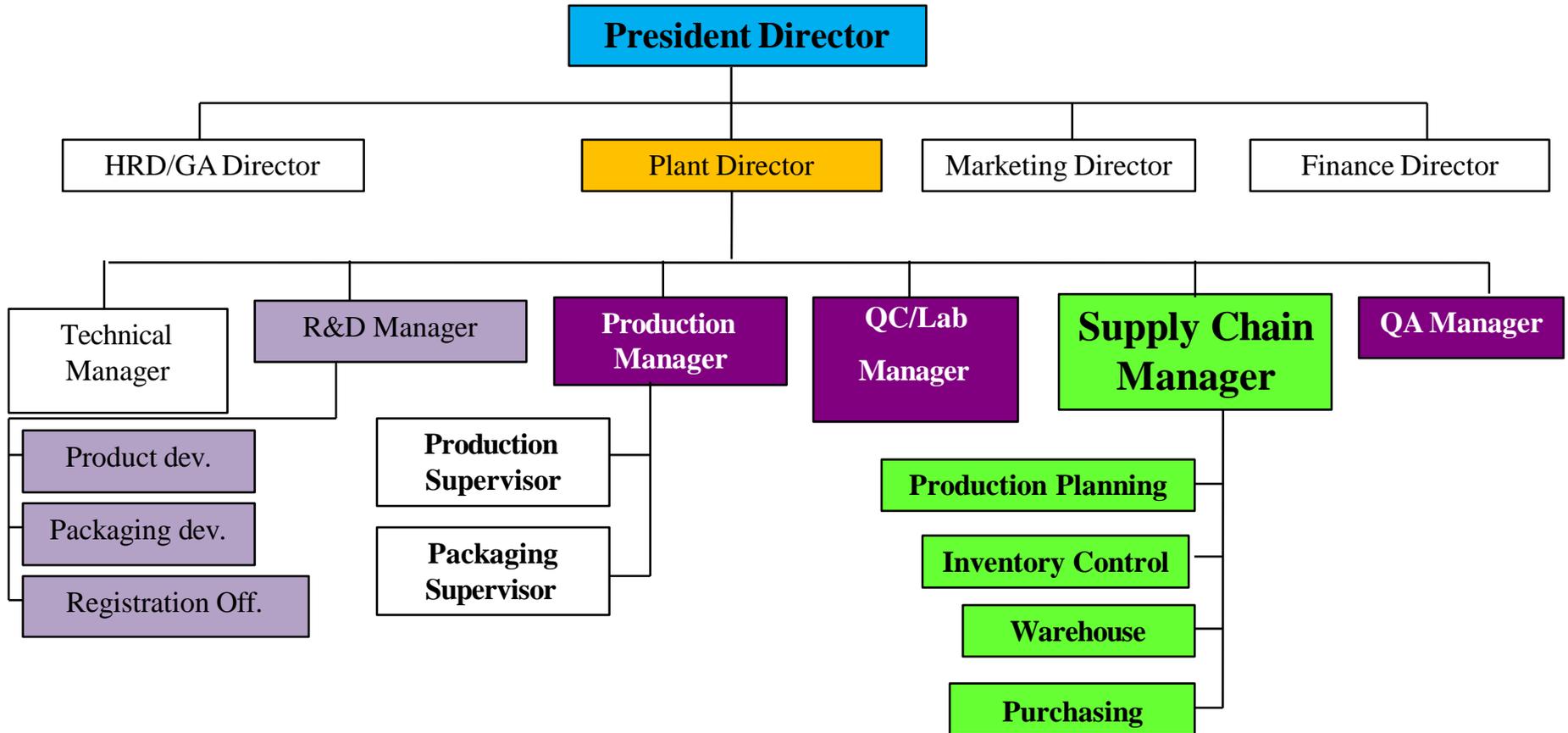
Siklus Industri Farmasi



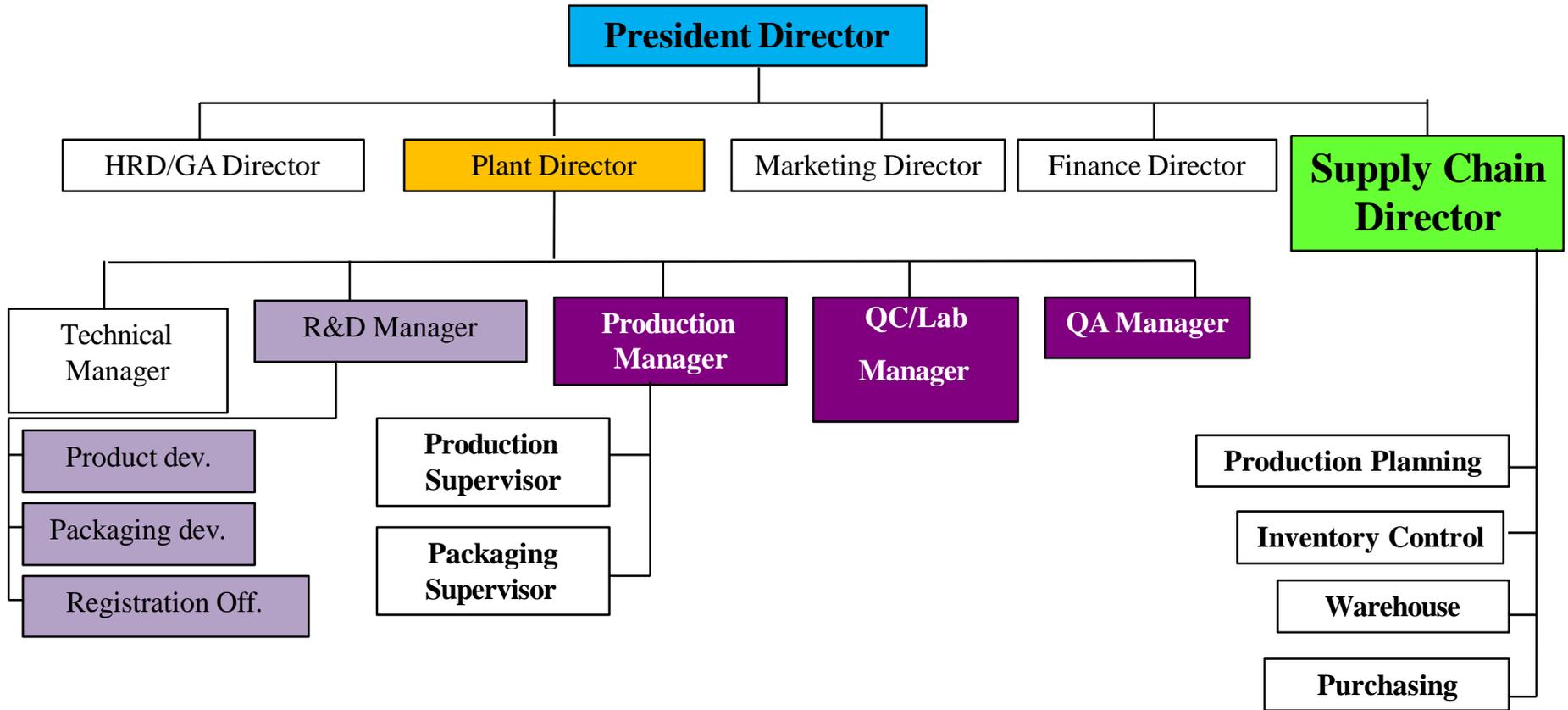
Struktur Organisasi Industri Farmasi (1)



Struktur Organisasi Industri Farmasi (2)



Struktur Organisasi Industri Farmasi (3)



Demand



or

Demand
Forecast



Production
Schedule



Purchasing
Schedule

Forecasting

Forecasting merupakan DASAR dari perencanaan Perusahaan dalam jangka panjang. Forecasting dibutuhkan untuk memperkirakan kebutuhan bahan baku, produk, maupun kebutuhan lain sebagai respons terhadap perubahan permintaan (pasar)

Fungsi FORECASTING :

Bagian Finance & Accounting :

→ Dasar perencanaan budget (*budgeting*) dan kontrol biaya

Bagian Marketing :

→ Untuk perencanaan produk baru, kompensasi armada penjualan

Bagian Produksi :

→ Untuk membuat keputusan process selection (buat/beli), perencanaan kapasitas, layout fasilitas produksi
→ Perencanaan produksi, scheduling, dan perencanaan inventory



Forecasting

Forecasting → Tanggung jawab Bagian Pemasaran

Efek Forecasting yang buruk (secara otomatis, rencana produksi yang buruk juga):

- Inventory terlalu tinggi
- PHK karyawan (atau produktifitas diturunkan/slow down)
- Permintaan tak terpenuhi (efek rencana produksi yang buruk)
- Biaya produksi yg tinggi dan efisiensi yang rendah
- Kehilangan kesempatan (*loss opportunity*)



Teknik-teknik Peramalan

- **Metode Qualitative**
→ *Subjective & based on estimates and opinions* (biasa untuk produk baru)
- **Metode Time Series Analysis**
→ Didasarkan pada data - data masa lalu
- **Metode Casual**
→ Didasarkan pada kondisi tertentu (iklan, kegiatan kompetitor dll) pada item tertentu
- **Metode Simulations**
→ Menggunakan komputer dgn memasukkan faktor - faktor eksternal & internal sebagai variabel



Time Series Forecasting

Prinsip Dasar

Metode peramalan (forecasting) secara *Time series* atau sering disebut Metode “Deret Waktu” atau “Deret Berkala” didasarkan asumsi bahwa besarnya permintaan yang akan datang dapat diprediksi dari besarnya permintaan pada masa lalu.

Berdasarkan pola data, dibedakan :

1. **Pola Horizontal** → data berfluktuasi disekitar nilai rata-rata yg konstan
2. **Pola Musiman** → deret permintaan dipengaruhi oleh faktor musiman
3. **Pola Siklus** → dipengaruhi oleh fluktuasi ekonomi jangka panjang (siklus bisnis)
4. **Pola Trend** → kenaikan/penurunan permintaan didasarkan pada trend ekonomi pasar yg berlangsung

Time Series Forecasting

Cara mengukur gerakan Trend:

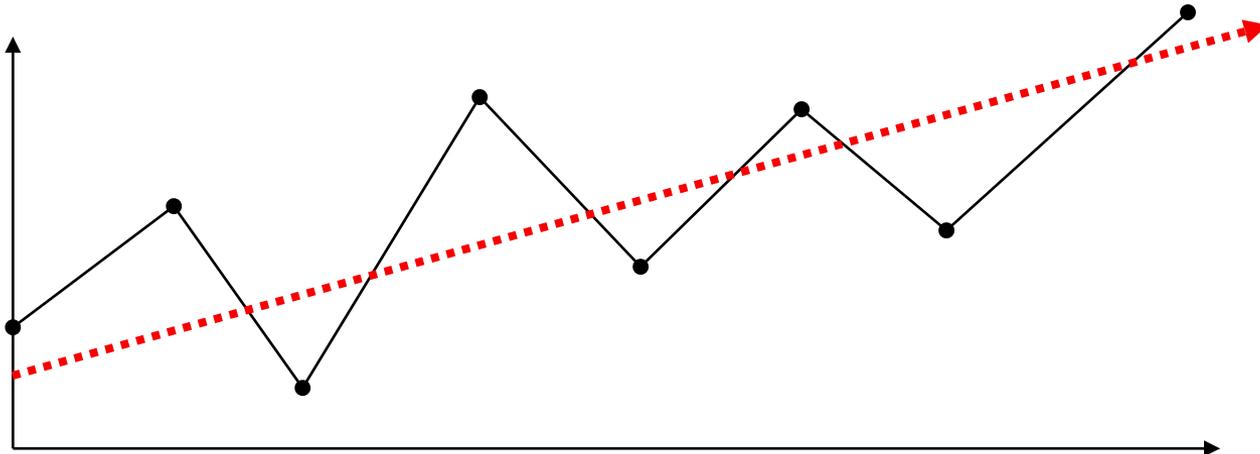
- Metode Bebas (*freehand method*)
- Metode setengah-setengah (*semi average method*)
- Metode rata-rata bergerak (*moving average method*)
- Metode kuadrat terkecil (*least squares method*)



Time Series Forecasting

Cara mengukur gerakan Variasi Musim :

- Metode Rata – rata sederhana
- Metode Perbandingan dengan trend
- Metode Relatif berantara
- Metode Perbandingan dengan rata-rata bergerak



Focus Forecasting

- Ditemukan oleh Bernart T. Smith, seorang ahli statistik dan Inventory Manager di American Hardware Supply Company tahun 1978
- Dasar – Dasar Penerapan FOCUS FORECASTING :
 - A. Apapun yang kita jual pada 3 bulan terakhir, kemungkinan akan kita jual pada 3 bulan yang akan datang
 - B. Apapun yang kita jual pada 3 bulan yang sama tahun lalu, kemungkinan akan kita jual pada 3 bulan yang sama
 - C. Pada 3 bulan kedepan, kita akan menjual 10% lebih banyak dibanding 3 bulan lalu
 - D. Pada 3 bulan kedepan, kita akan menjual 50% lebih banyak dibanding bulan yang sama pada tahun lalu
 - E. Berapapun prosentase perubahan yg kita dapat tahun lalu pada 3 bulan terakhir, hal yang sama juga akan terjadi pada 3 bulan kedepan

Contoh Soal

Sebuah industri farmasi, mempunyai produk andalan tablet Ciprofloxacin. Data penjualan (dalam karton) sebagai berikut :

	Tahun lalu	Tahun ini	:
Januari	6	72	
Februari	212	90	
Maret	378	108	
April	129	134	
Mei	163	92	
Juni	96	137	
Juli	167		
Agustus	159		
September	201		
Oktober	153		
November	76		
Desember	30		

Asumsi : tidak ada program khusus penjualan (discount/bonus atau iklan) serta kondisi stabil, ramalkan penjualan tablet Ciprofloxacin bulan Juli – Desember tahun ini (dengan metode Focus Forecasting)

PENYELESAIAN :

Focus Forecasting (dasar A dan E)

Dasar A : Apapun yang kita jual pada 3 bulan terakhir, kemungkinan akan kita jual pada 3 bulan yang akan datang

Dasar E : Berapapun prosentase perubahan yg kita dapat tahun lalu pada 3 bulan terakhir, hal yang sama juga akan terjadi pada 3 bulan kedepan

Dasar (strategi) A :

Forecast (April, Mei Juni) = Penjualan (Januari + Februari + Maret)

$$= 72 + 90 + 108 = 270$$

Actual = 134 + 92 + 137 = 363; jadi ketepatan forecast = $270 : 360 \times 100 = 74\%$

Dasar (strategi) E :

Forecast (April + Mei + Juni) = Penjualan (Januari + Feb + Maret) tahun ini x

Penjualan (Januari + Feb + Maret) tahun lalu

Penjualan (April + Mei + Juni) tahun lalu

$$= \frac{72 + 90 + 108}{6 + 212 + 378} \times (129 + 163 + 96)$$

$$= 175,77$$

$$= 175,77 \quad (\text{atau hanya } 48\%)$$

Sehingga Strategi A lebih tepat dibanding dengan strategi E

Jadi Forecast bulan Juli – Sept = Penjualan bulan April – Juni

$$= 363 \text{ karton}$$

BAGAIMANA AKTUALNYA ??

Laporan hasil penjualan tablet Ciprofloxacin (dalam karton) adalah sebagai berikut :

	Tahun lalu	Tahun ini	:
Januari	6	72	
Februari	212	90	
Maret	378	108	
April	129	134	
Mei	163	92	
Juni	96	137	
Juli	167	120	} = 357
Agustus	159	151	
September	201	86	
Oktober	153	113	
November	76	97	
Desember	30	40	

Ketepatan antara forecast dengan actual =
 $357/363 \times 100\% = \mathbf{98,34\%}$



Material Management (Supply Chain)

Secara garis besar, **Material Management** dibedakan atas 3 bagian :



**Production Planning &
Inventory Control**
(Perencanaan Produksi dan
Pengendalian Persediaan)
PPIC/P-4



Procurement
(pengadaan/pembelian)



Warehouse
(pergudangan/logistik)

Pengertian :

Material Manajemen merupakan suatu alat (manajemen) untuk mencapai tujuan pengelolaan material (bahan baku, bahan kemas, produk setengah jadi, & produk jadi) itu sendiri

Material Manajemen merupakan **JEMBATAN** antara Bagian Produksi, Pemasaran, R&D, Finance, dll untuk mencapai pengelolaan material secara tepat (tepat jumlah, tepat mutu, tepat waktu & tepat biaya)

Pendekatan Sistem Manajemen Material

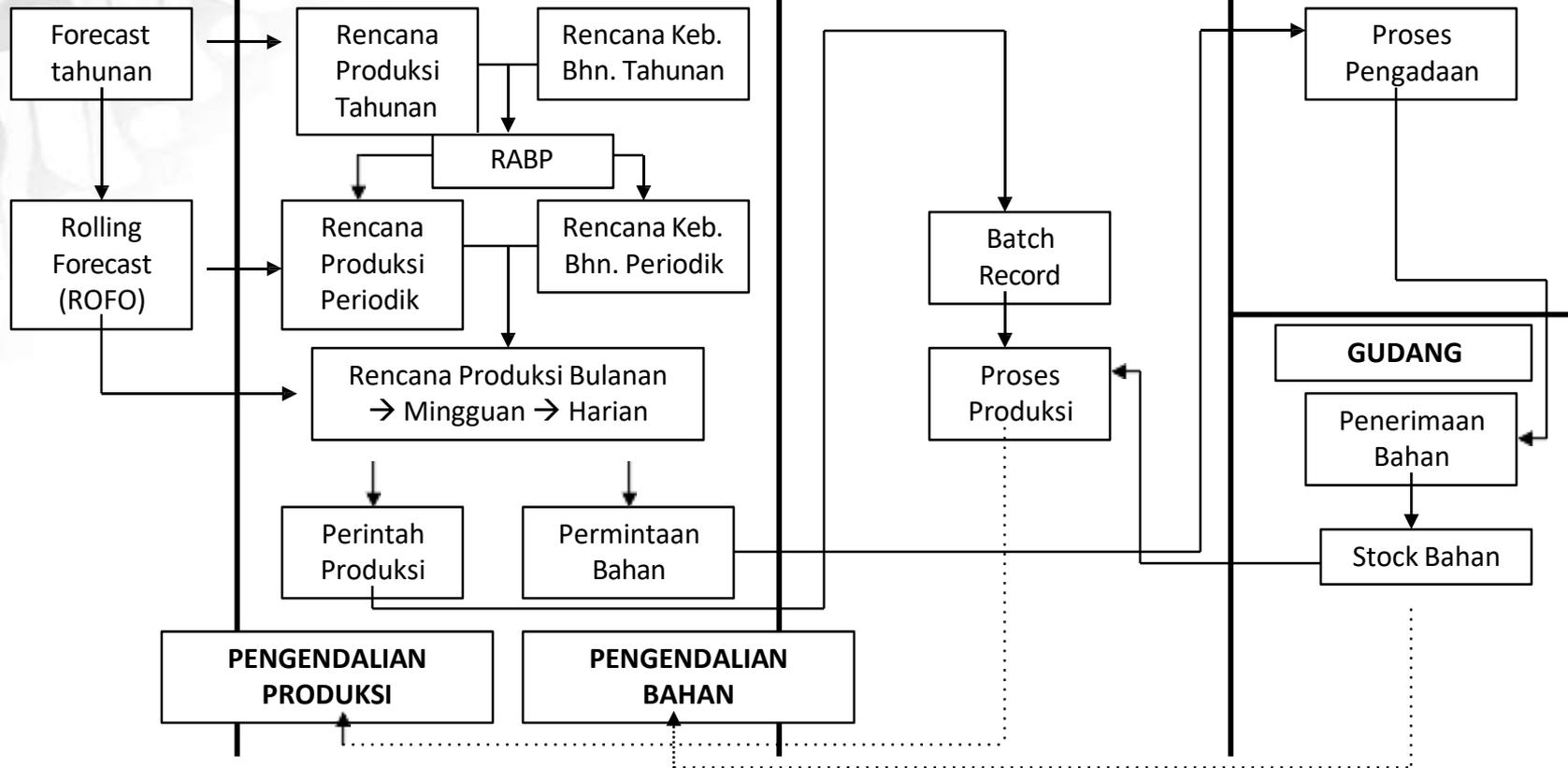


MARKETING

PPIC

PRODUKSI

PURCHASING



Keterkaitan Material Management dgn Dept. lain

DEPARTEMEN MARKETING

- Rencana sales (*sales forecasting*)
- *Order information* (informasi pesanan/order)

DEPARTEMEN PRODUKSI

- Kapasitas produksi
- Jumlah & standar tenaga kerja
- Standard yield
- Waktu proses
- Perawatan mesin-mesin

BAGIAN PENGADAAN/LOGISTIK

- Kualitas bahan dan supplier
- Ketersediaan bahan dan kontinuitas
- Ketepatan waktu kedatangan
- Harga bahan dan pesanan minimum

BAGIAN PENGIRIMAN/EKSPEDISI

- Pemilihan sarana transportasi
- Ketepatan waktu pengiriman
- Penentuan kemasan akhir (wadah)
- Jaminan kualitas dan kuantitas pengiriman

DEPARTEMEN PENGAWASAN MUTU

- Data-data kualitas dan standard kualitas (*spesification*)
- Waktu pemeriksaan (*inspection time*)

DEPARTEMEN KEUANGAN

- Ketersediaan dana
- Standard cost (HPP)

BAGIAN PERSONALIA

- Ketersediaan SDM yang memadai (kualitas dan kuantitas)
- Pendidikan & pelatihan karyawan
- Kesejahteraan tenaga kerja

Perencanaan Lay Out Pabrik

Perencanaan Layout adalah perencanaan dari kombinasi yang optimal antara fasilitas produksi serta semua peralatan dan fasilitas terlaksananya proses produksi.

Tujuan Perencanaan Lay Out

- Meningkatkan Jumlah Produksi
- Mengurangi Waktu Tunggu
- Mengurangi Proses Pemindahan Bahan
- Penghematan Penggunaan Ruang
- Efisiensi Penggunaan Fasilitas
- Mempersingkat Waktu Proses
- Meningkatkan Kepuasan dan Keselamatan Kerja
- Mengurangi Resiko '*Cross Contamination*'



Tujuan Pokok → Untuk mendapatkan kombinasi yang paling optimal antara fasilitas-fasilitas produksi

Lay out Industri Farmasi

1. Zoning System

Ruangan-ruangan yang terdapat dalam bangunan produksi harus terkotak-kotak/zoning agar dapat terpisah mutlak dengan ruang disebelahnya termasuk memiliki suplai siklus udara bersih yang terpisah sehingga dapat dihindari terjadinya ***Cross Contamination/kontaminasi silang***.

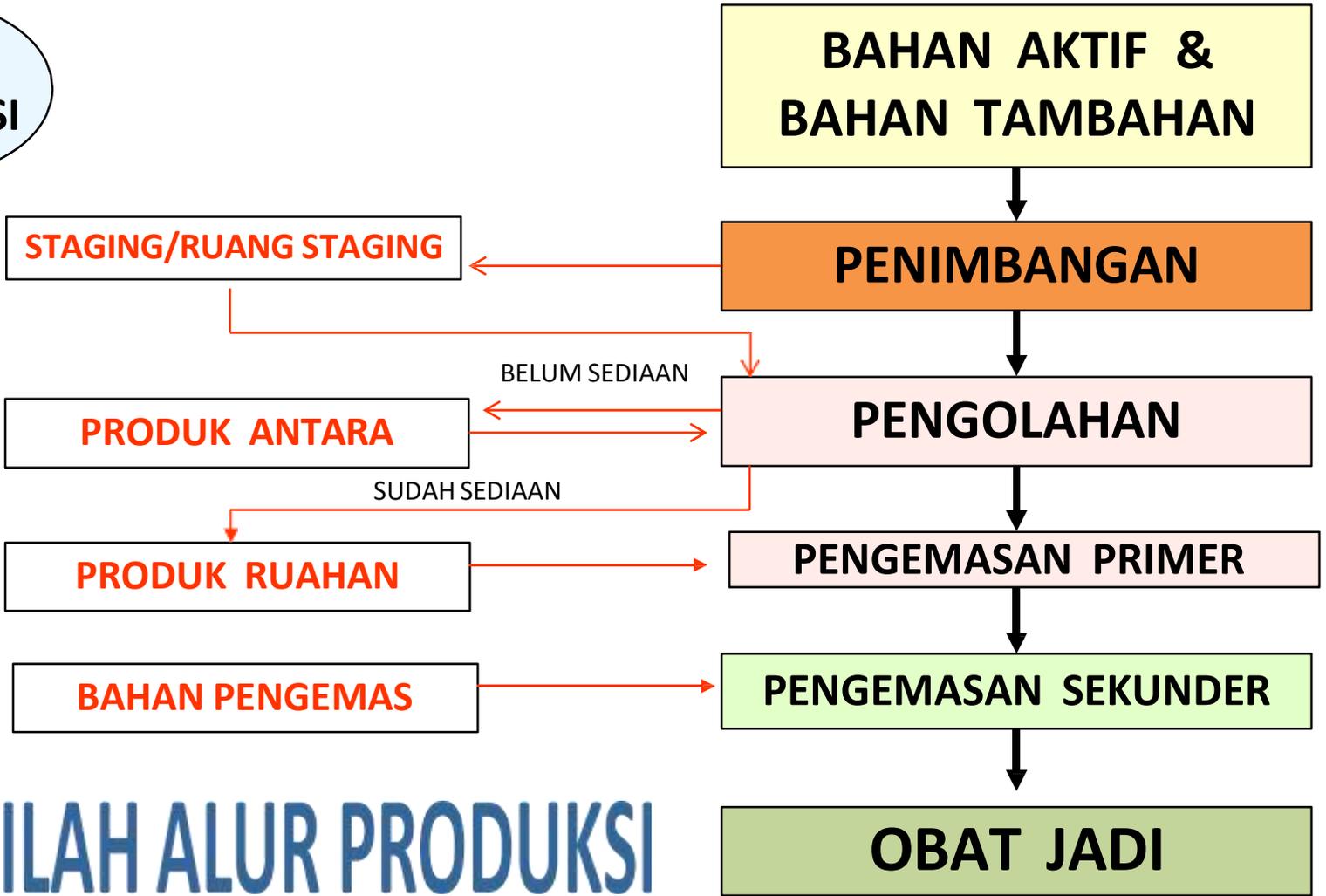
2. Principle of Minimum Distance

Sebelum dibuat lay out bangunan industri farmasi sebaiknya dipelajari seksama *flow of process* dari sediaan obat yang akan diproduksi. Untuk ruang pengolahan dari proses yang berurutan maka posisinya harus berdekatan pula agar tercapai efisiensi.

**ALUR
PRODUKSI**



KETAHUILAH ALUR PRODUKSI



Perencanaan Kapasitas

- **Kapasitas Produksi** diartikan sebagai jumlah maksimum yang dapat diproduksi dalam satuan waktu tertentu
- Kapasitas produksi ditentukan oleh :
 - Kapasitas mesin
 - Kapasitas tenaga kerja
 - Kapasitas bahan baku
 - Kapasitas Modal



Perencanaan Kapasitas

- **Kapasitas produksi optimum**, yaitu jumlah dan jenis produksi yang harus dihasilkan agar dapat menghasilkan laba (profit) maksimal dan biaya minimum
- Kapasitas erat kaitannya dengan skedul produksi yg tertera dalam jadwal produksi induk (*master production schedule*), karena jadwal produksi induk mencerminkan apa dan berapa yang harus diproduksi dalam jangka waktu tertentu



Perencanaan Kapasitas

Perencanaan Kapasitas Jangka Pendek

- Digunakan untuk menangani secara ekonomis hal-hal yg bersifat mendadak, Misalnya adanya permintaan yg mendadak (*urgent*).
- Peningkatan Kapasitas Jangka Pendek :
 - Meningkatkan Jumlah Sumber Daya, misalnya lembur, penambahan shift, kontrak, dll
 - Memperbaiki Penggunaan Sumber Daya, Misalnya mengatur regu shift, menetapkan schedule
 - Memodifikasi Produk
 - Memperbaiki permintaan, misalnya melakukan perubahan harga, promosi, dll.
 - Tidak memenuhi semua permintaan (selektif)

Perencanaan Kapasitas Jangka Panjang

- Merupakan strategi operasi dlm menghadapi segala kemungkinan yg terjadi & sudah diperkirakan sebelumnya
- Perlu diperhatikan : (1) Pola permintaan jangka panjang; (2) Siklus produk
- Strategi : (1) Wait & see; (2) expansionis

Contoh Kasus :

Untuk memproduksi sediaan tablet A, B, C, D, E dan F digunakan proses granulasi basah dengan urutan mesin/peralatan sebagai berikut :

- Super Mixer
- Oscillating Granulator I (granulasi basah)
- Fluid bed dryer (mesin pengering)
- Oscillating Granulator II (granulasi kering)
- Drum Mixer (final mixing)
- Tableting Machine

Berikut data Machine Hours tiap-tiap tablet pada masing-masing mesin

No.	Jenis Mesin	Machine Hours/batch					
		A	B	C	D	E	F
1	Super Mixer	0.25	0.20	0.20	0.15	0.30	0.25
2	Oscillating Granulator I	0.75	0.60	0.50	0.50	0.80	0.60
3	FBD	0.50	0.50	0.40	0.35	0.60	0.50
4	Oscillating Granulator II	0.30	0.25	0.25	0.25	0.30	0.35
5	Drum Mixer	0.40	0.33	0.33	0.50	0.33	0.30
6	Tableting Machine	2.00	3.00	3.00	2.50	3.00	3.25

Dari jumlah batch yang akan diproduksi pada bulan ini untuk masing-masing sediaan adalah sebagai berikut :

tablet A : 10 batch

tablet B : 20 batch

tablet C : 10 batch

tablet D : 20 batch

tablet E : 20 batch

tablet F : 20 batch

Hitunglah apakah kapasitas mesin produksi tersebut masih cukup untuk memproduksi pesanan (order) tersebut di atas ?

PENYELESAIAN :

Jumlah hari kerja rata-rata perbulan = 22 hari kerja

Waktu kerja efektif per hari : $8 - 0,5 - 0,5 - 0,5 = 6,5 \text{ jam/shift}$

Waktu kerja efektif perbulan = $22 \times 6,5 \text{ jam} = 143 \text{ jam}$

persiapan

istirahat

pembersihan

Jenis Mesin	Machine Hours/batch						Total jam terpakai	Utilisasi (%)
	A	B	C	D	E	F		
Super Mixer	10x0.25	20x0.2	10x0.2	20x0.15	20x0.3	20x0.25	22,5	15.73
Oscillating Granulator I	10x0.75	20x0.6	10x0.5	20x0.5	20x0.8	20x0.6	62.5	43.71
FBD	10x0.5	20x0.5	10x0.4	20x0.35	20x0.6	20x0.5	48,0	33.56
Oscillating Granulator II	10x0.3	20x0.25	10x0.25	20x0.25	20x0.3	20x0.35	28.5	19.93
Drum Mixer	10x0.4	20x0.33	10x0.33	20x0.5	20x0.33	20x0.3	36.5	25.52
Tabletting Machine	10x2	20x3	10x3	20x2.5	20x3	20x3.25	285	199.3

KESIMPULAN :

Mesin-mesin granulasi, kapasitas masih cukup, sedangkan **mesin cetak sudah Overload**

Production Planning

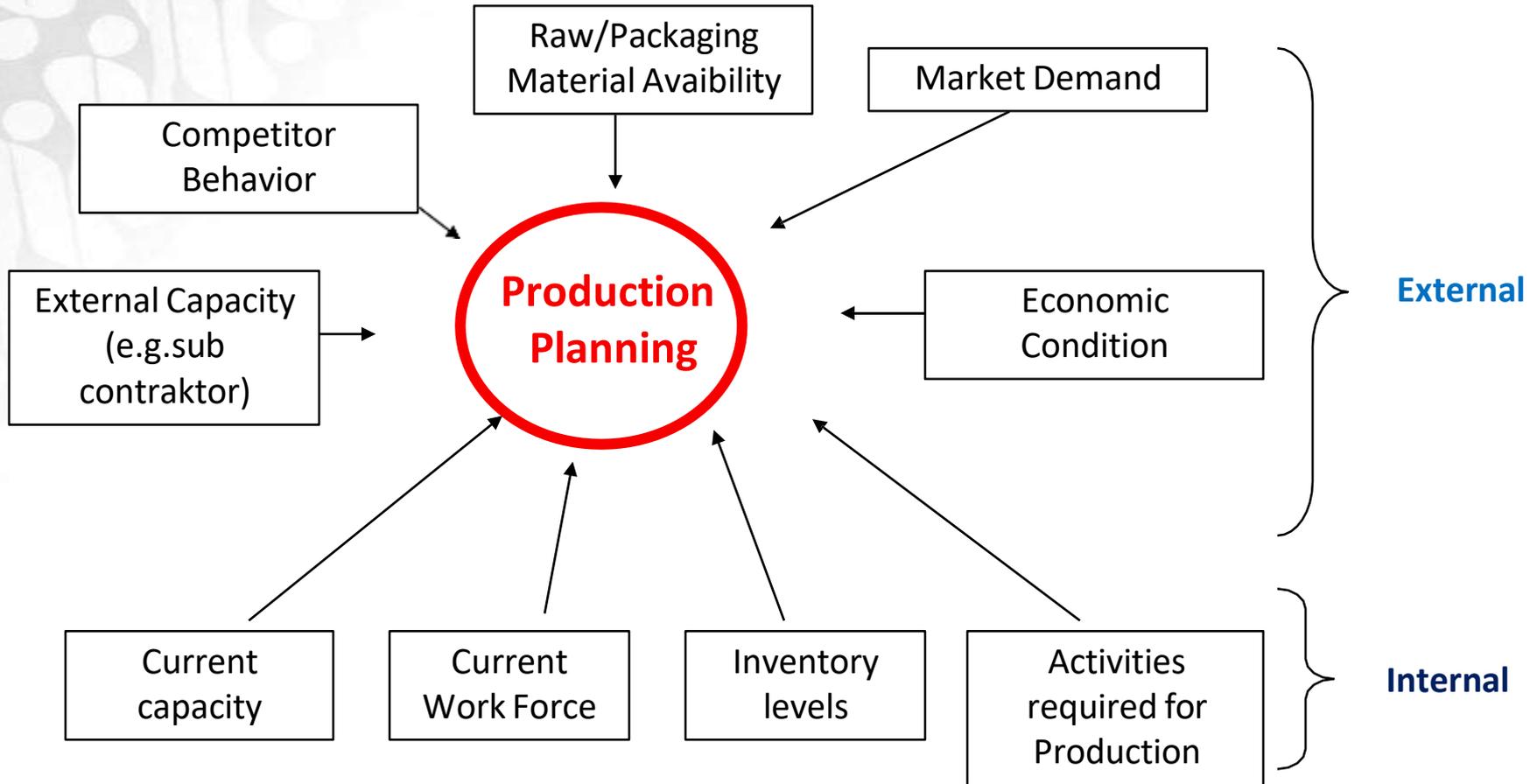
Sasaran Pokok Production Planning :

1. Ketepatan waktu dalam memenuhi janji (permintaan) pelanggan
2. Kecepatan waktu penyelesaian pesaanan (permintaan) pelanggan
3. Berkurangnya biaya produksi
4. New product launching dan divestment (*write off*) produk-produk lama berjalan lancar (teratur)

Dampak Perencanaan yg Baik :

1. Saling pengertian antar bagian
2. Tercapainya keseimbangan dalam inventory (bahan baku, WIP, Obat jadi)
3. Terciptanya program sarana produksi yg seimbang dan stabil
4. Memaksimalkan sumber daya (orang, mesin, alat & ruang penyimpanan)
5. Investasi minimal pada barang $\frac{1}{2}$ jadi (WIP)
6. Hemat biaya penyimpanan
7. Hemat biaya tidak langsung
8. Angka kerusakan dan cacat produk rendah
9. Angka kelebihan bahan $\frac{1}{2}$ jadi rendah
10. Biaya pelacakan rendah

Production Planning



Production Planning

Langkah Sistematis dalam Perencanaan & Pengendalian Produksi :

1. Merancang spesifikasi Product (bersama bagian R&D)
2. Merancang proses dan kapasitas produksi (bersama bagian R&D dan Produksi)
3. Merancang Kebutuhan bahan
4. Membagi pekerjaan (*loading*)
5. Membuat Jadwal produksi (*scheduling*)
6. Menginstruksikan kerja (*dispatching*)
7. Pengendalian produksi (*follow – up*)
8. Merevisi rencana (jadwal jangan terlalu ketat)



Production Planning

Hal-hal lain yang perlu diperhatikan dalam Perencanaan Produksi :

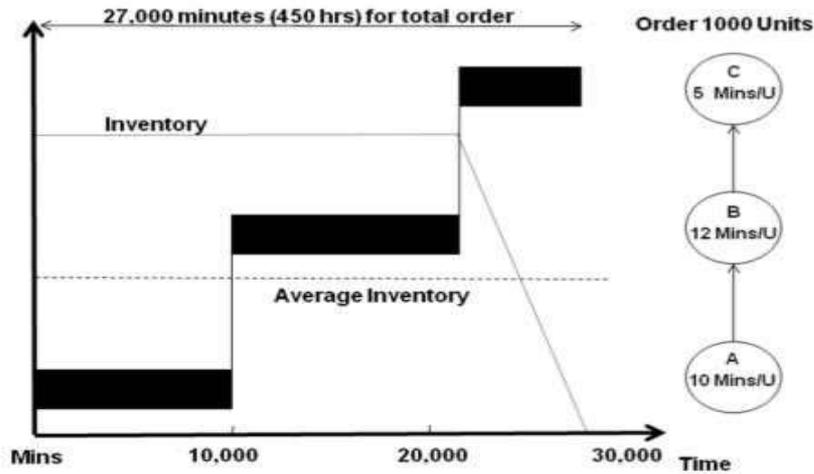
1. Keterbatasan Kapasitas/fasilitas Produksi

2. Analisis biaya tambahan (*incremental cost*)

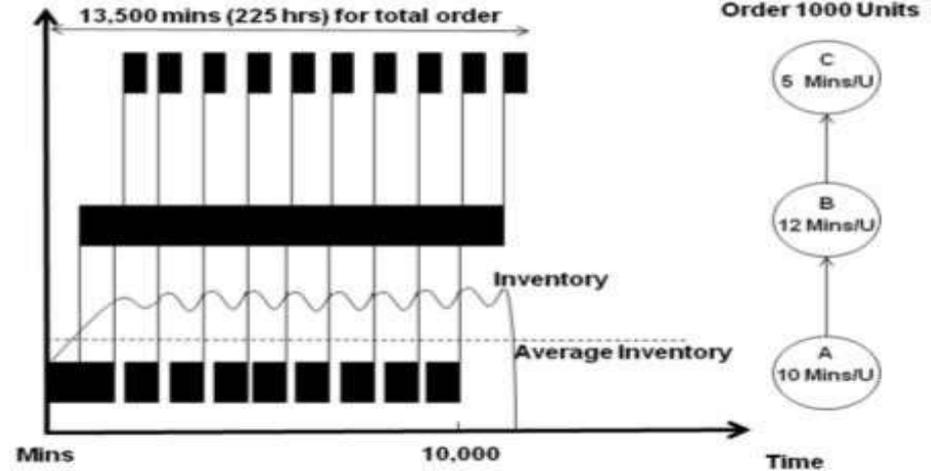
Disebabkan oleh adanya perubahan periode produksi menjadi lebih singkat sehingga timbul kenaikan biaya yang disebabkan oleh: biaya lembur, biaya install (*set up*) mesin karena adanya pergantian produk, biaya simpan, biaya kompensasi atas berkurangnya output, dan lain-lain.

3. Delivery time

Terutama untuk produksi obat-obat tender yang jumlahnya besar, delivery time telah ditentukan dan order datang mendadak serta tidak dapat diprediksi lebih awal



VS



Contoh Kasus :

Suatu industri farmasi mendapat tender untuk membuat 1000 unit (karton) obat anti-malaria. Obat tersebut dibuat dalam 3 tahapan proses produksi (Granulasi – tableting – pengemasan). Kapasitas masing-masing tahapan proses adalah proses granulasi = 10 menit/unit, proses B = 12 menit/unit, dan proses C = 5 menit/unit.

Tentukan bagaimana agar obat tersebut dapat dibuat secara efisien?

Contoh Kasus

Proses pencetakan langsung 5 tablet berikut terdiri dari 2 tahap, yaitu mixing (tahap 1) dan tableting (tahap 2). Data pengolahan dari masing-masing tablet adalah sebagai berikut :

Jenis Tablet	jumlah Pesanan (dalam tablet)	Kapasitas mesin (per batch)	
		Tahap I	Tahap II
1. Tablet Antalgin	600.000	300.000	100.000
2. Tablet Bromhexin	1.200.000	240.000	400.000
3. Tablet CTM	400.000	100.000	200.000
4. Tablet Dexamethason	1.000.000	125.000	200.000
5. Tablet Ephedrine HCl	900.000	150.000	90.000

Pertanyaan :

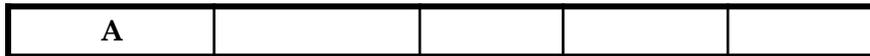
1. Dari data-data di atas, tentukan urutan jadwal produksi per batch yang paling efisien dengan waktu mengganggu yang paling minimal ?
2. Berapa waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan seluruh produksi tablet tersebut di atas ?

Jenis Tablet	Jumlah Pesanan	Waktu Proses Tahap I (jam)	Waktu Proses Tahap II (jam)
Antalgin	600.000	2	6
Bromhexin	1.200.000	5	3
C.T.M.	400.000	4	2
Dexamethason	1.000.000	8	5
Ephedrine	900.000	6	10

- Tablet CTM, dijadwalkan pada akhir tahap II, karena waktu cetak paling cepat (tersingkat) di tahap II



- Jadwalkan tablet Antalgin pada awal tahap I karena waktu proses tahap I paling singkat

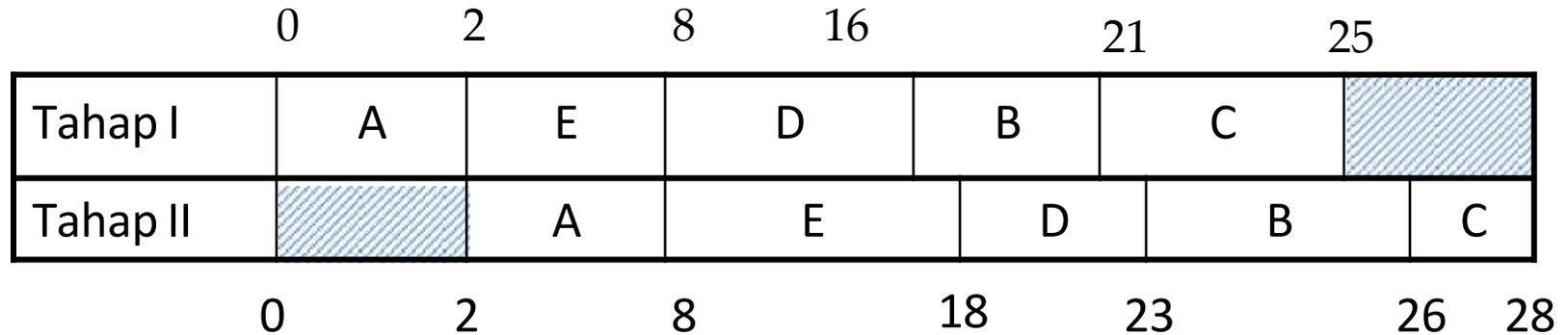


- Jadwalkan tablet Bromhexin pada posisi kedua tahap II karena waktu proses tahap II paling singkat kedua, dst. Sehingga urutan proses produksi adalah sebagai berikut :



Kesimpulan :

	Antalgin	Ephedrine	Dexamethasone	Bromhexin	CTM
Tahap I	2	6	8	5	4
Tahap II	6	10	5	3	2



Sehingga, total waktu yang digunakan adalah **28 jam**

Inventory Management

Inventory adalah persediaan barang-barang yang digunakan untuk memenuhi kebutuhan produksi dan memberikan kepuasan pada kebutuhan organisasi (perusahaan)

Inventory terdiri dari:

- Raw Materials (bahan baku)
- Packaging Materials (bahan pengemas)
- Finished Product (Obat jadi)
- Work In Process/WIP (Barang setengah jadi)

Mengapa Perlu Inventory ???

- Adanya unsur ketidakpastian permintaan (permintaan mendadak)
- Adanya unsur ketidakpastian dari supplier (jumlah maupun harga/*hedging*)
- adanya unsur ketidakpastian tenggang waktu pemesanan

Tujuan Inventory:

- Untuk memberikan layanan yang terbaik pada pelanggan
- Untuk memperlancar proses produksi
- Untuk mengantisipasi kemungkinan terjadinya kekurangan persediaan (stockout)
- Untuk menghadapi fluktuasi harga

Inventory Management

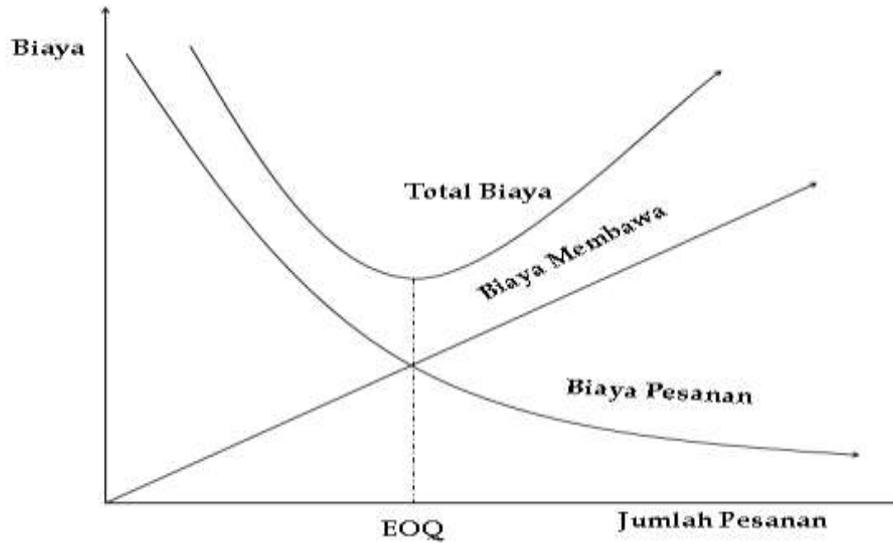
Masalah dalam Inventory Control :

- Finance → menjaga inventory serendah mungkin (inventory = costs)
- Marketing → Inventory setinggi mungkin untuk mendorong/antisipasi market
- Produksi → Inventory seoptimal mungkin untuk menjaga efisiensi produksi

Inventory Management harus mengembangkan konflik-konflik tersebut dan mengendalikan inventory tersebut untuk manfaat yang besar buat perusahaan secara keseluruhan.

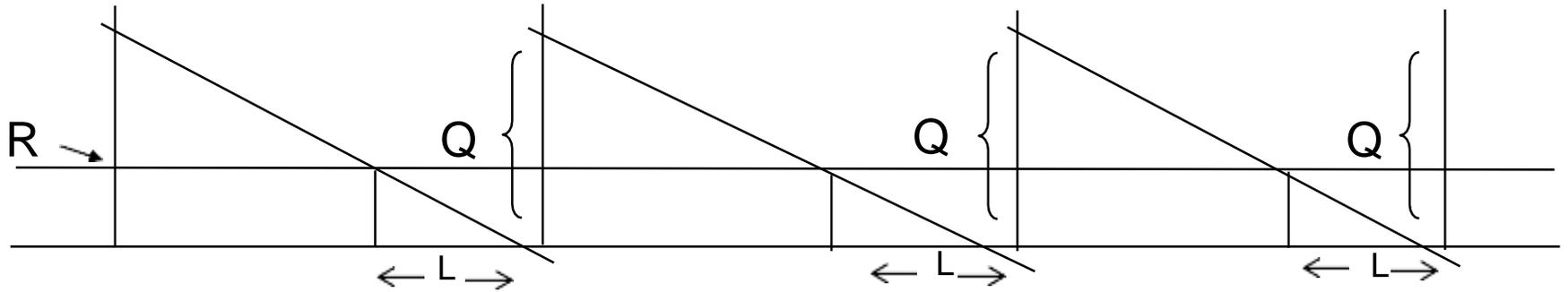
Inventory Philosophy :
“How Low Can You Go ??”

Inventory Cost



Biaya Inventory terdiri dari:

- Holding (or carrying) costs (biaya penyimpanan)
 - Contoh : Biaya operasional, biaya penyusutan, asuransi, bunga bank
- Setup (or production change) costs (biaya set up mesin)
- Ordering costs (biaya pemesanan)
 - Biaya administrasi, biaya pemesanan (fax, kurir, dll)
- Shortage costs (biaya kehilangan/rusak/expired)



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

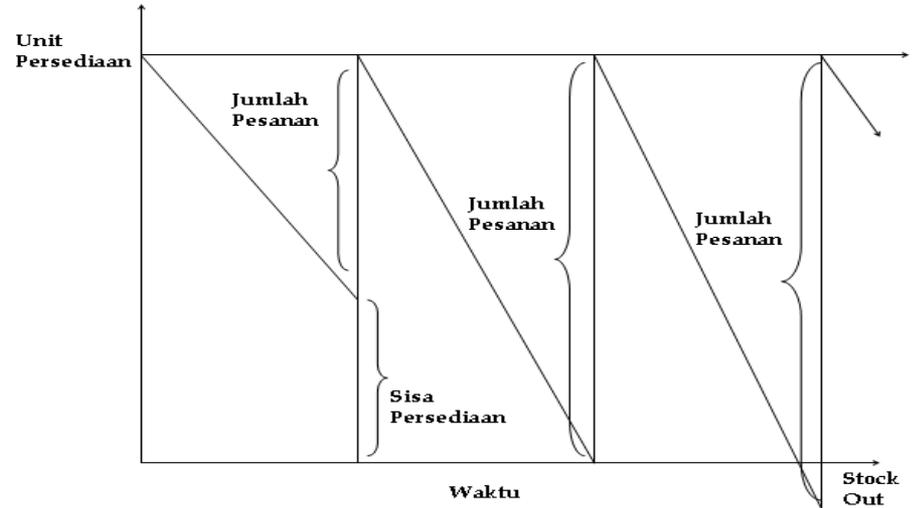
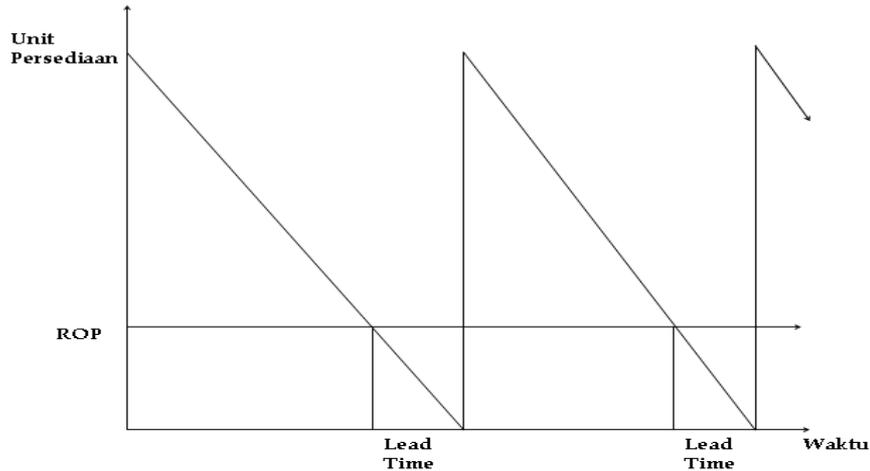
m = rata-rata kebutuhan selama waktu tenggang (*lead time*)

s = safety stock (*buffer stock*)

Kapan Dilakukan Pemesanan ??

Terdapat 3 pendekatan untuk menentukan waktu pemesanan :

1. Pendekatan titik pemesanan kembali (*Reorder point approach = ROP*)
2. Pendekatan tinjauan periodik (*periodic review approach*)
3. *Material Requirement Planning Approach (MRP)*



Economic Order Quantity (EOQ)

- Formula ini dikembangkan oleh F.W. Harris pada tahun 1915
- Digunakan secara luas oleh Wilson, disebut **Wilson EOQ**
- Pemesanan kembali dilakukan jika jumlah persediaan mencapai jumlah atau level tertentu ("*event-triggered*"). Jumlah yang dipesan berdasarkan *Economic Order Quantity* (EOQ)
- Berdasarkan asumsi :
 1. Kebutuhan tetap, berulang dan diketahui
 2. Lead time tetap dan diketahui
Lead time dari order dibuat sampai order dikirim adalah tetap
 3. Tidak ada stock outs
 4. Barang yang diorder atau diproduksi dalam jumlah 1 lot atau 1 batch
 5. Harga per unit tetap, tidak ada potongan harga pada pembelian yang besar
 6. Setiap item adalah produk tunggal, tak ada interaksi dengan produk lainnya.

Catatan :

- Ada hubungan antara frekwensi order dan inventory level
- Order dalam jumlah kecil, frekwensi order ulang lebih sering, inventory rendah
- Order besar, frekwensi order ulang berkurang, inventory lebih besar.

$$Q = \sqrt{\frac{2SR}{C}}$$

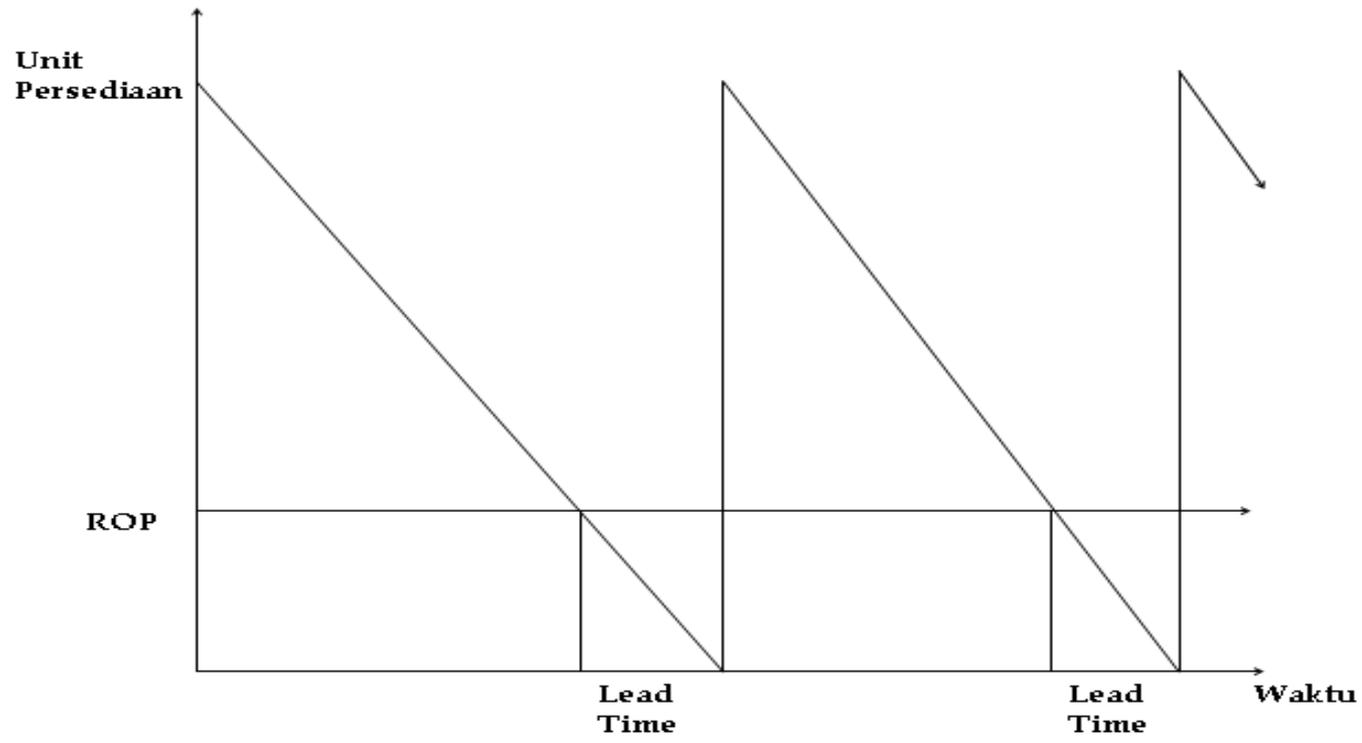
Q = Jumlah unit (*Economic order quantity*)

S = Beaya per order, atau beaya set-up

R = Kebutuhan unit per tahun

C = Beaya Penyimpanan

Re-Order Point ROP



Periodic Review Approach

Tingkat persediaan ditinjau pada interval waktu yang sama. Jumlah pemesanan kembali didasarkan tingkat maksimum yang telah ditetapkan ("*time-triggered*").

Jumlah yang dipesan didasarkan pada rumus sbb :

$$Q = TPM - P - JSP + PLT;$$

Dimana :

Q = Jumlah pesanan kembali

TPM = tingkat persediaan Maksimum

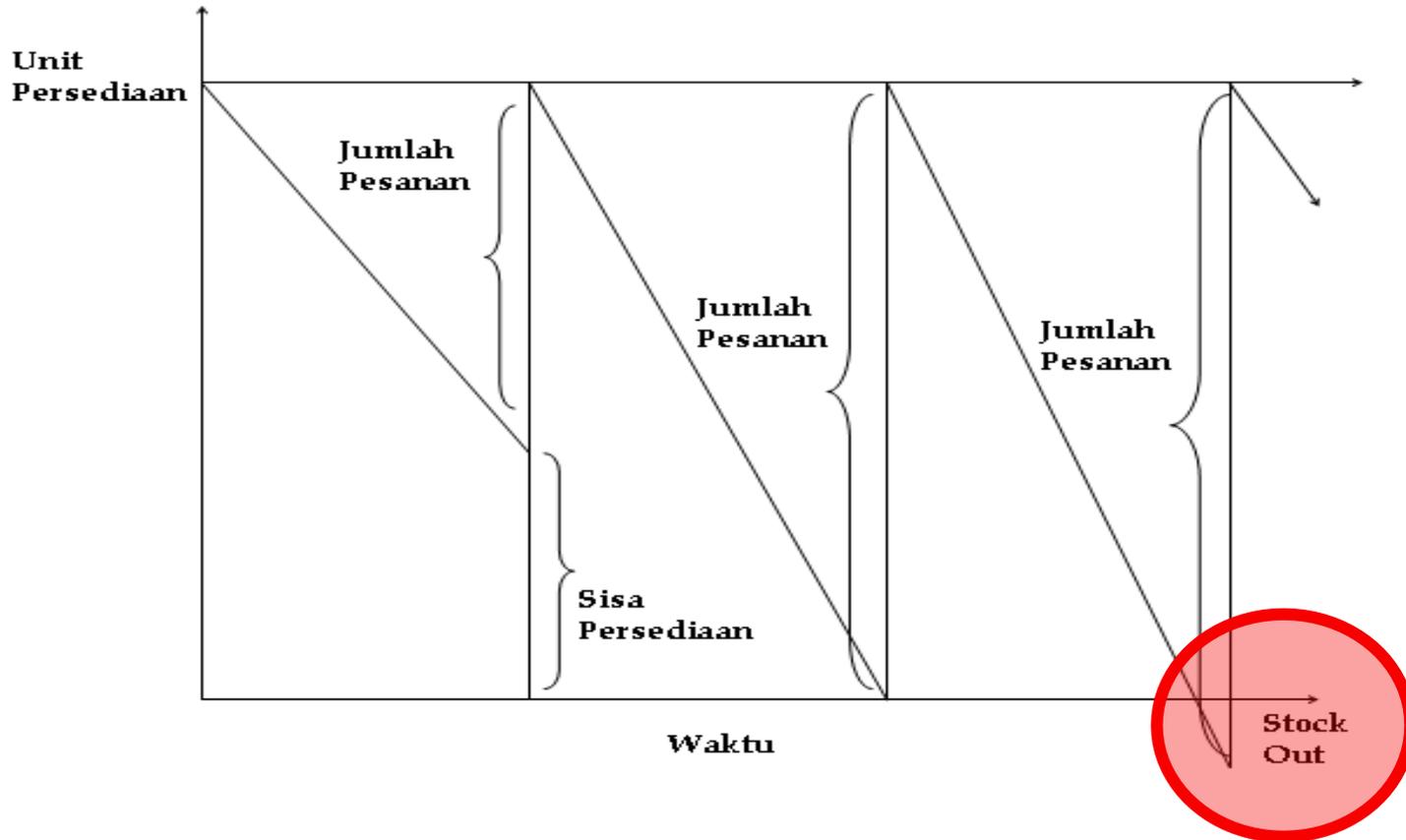
P = Persediaan yg ada

JSP = Jumlah yg sedang dipesan

PLT = Permintaan selama tenggang waktu pemesanan

→ **Resiko** : Stockout jika pemesanan diterima melebihi jangka waktu lead time

Periodic Review Approach



Total Biaya Persediaan

- Total Biaya Persediaan (TIC) adalah total biaya yang dikeluarkan untuk melakukan atau mengadakan persediaan, mulai dari barang tersebut dipesan sampai terjual pada konsumen.
- Biaya total persediaan (TIC) = biaya pesan + biaya simpan + pembelian

$$TIC = S (R/Q) + C(Q/2) + R$$

di mana :

S = Biaya Pemesanan

R = Jumlah kebutuhan/permintaan

Q = Jumlah yg dipesan (= EOQ atau EOQ_{opt})

C = Biaya Penyimpanan

R = Harga Bahan (harga per-satuan x jumlah pembelian)

Contoh Kasus

PT. Ben Mari Farma, sebuah industri farmasi, membeli bahan baku Dexamethazone dari supplier seharga Rp. 12,5 juta/kg. Diperlukan sekitar 10 kg perbulan dengan biaya pesar Rp. 0,5 juta untuk tiap pemesanan. Biaya simpan tiap kg Rp. 0,4 juta/bulan. Supplier memberikan discount 6% untuk pembelian 25 kg dan discount 8% untuk pembelian 50 kg. Manakah pesanan yang paling ekonomis ??

PENYELESAIAN :

Kebutuhan/permintaan (R) = 10

Biaya pesan (S) = 0,5

Biaya simpan (C) = 0,4

$$Q = \sqrt{\frac{2RS}{C}} = \sqrt{\frac{2 \cdot 10 \cdot 0,5}{0,4}} = 5 \text{ kg}$$

(jumlah tiap pesan tanpa discount)

Biaya total persediaan (TIC) = biaya pesan + biaya simpan + pembelian

$$= S (R/Q) + C(Q/2) + R (\text{harga bahan})$$

$$= 0,5 (10/5) + 0,4 (5/2) + 10 (12,5)$$

$$= 1 + 1 + 125$$

$$= \text{Rp. 127 juta}$$

Untuk pesanan 25 kg, biaya pembelian discount 6% = 94% x 12,5 juta = Rp. 11,75 juta/kg

Untuk pesanan 50 kg, biaya pembelian discount 8% = 92% x 12,5 = Rp. 11,5 juta/kg

TIC (25 kg)

$$= 0,5 (10/25) + 0,4(25/2) + 10 (11,75)$$

$$= 0,2 + 5 + 117,5$$

$$= \text{Rp. 122,7 Juta}$$

TIC (50 kg)

$$= 0,5 (10/50) + 0,4(50/2) + 10(11,5)$$

$$= 0,1 + 10 + 115$$

$$= \text{Rp. 125,1 Juta}$$

KESIMPULAN : Pesanan dgn jumlah 25 kg paling ekonomis

Material Requirement Planning (MRP)

Pendekatan 1 & 2 → cocok digunakan jika permintaan konstan.

Bagaimana jika situasi permintaan bergelombang (fluktuatif) ??

System MRP

Tujuan System MRP :

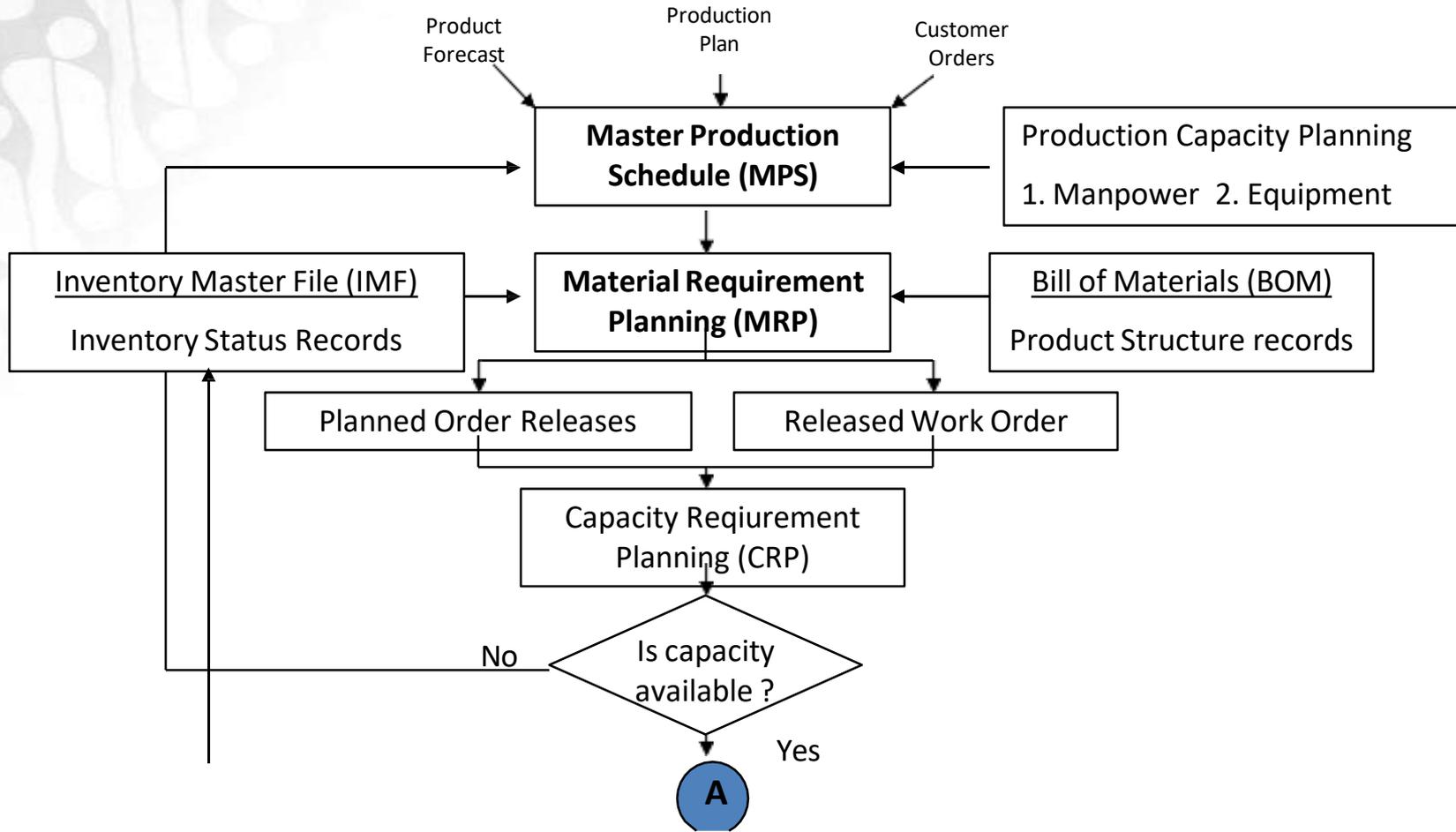
1. Menjamin tersedianya meterial, item atau komponen pada saat dibutuhkan untuk memenuhi skedul (jadwal) produksi dan menjamin tersedianya produk jadi bagi konsumen
2. Menjaga tingkat persediaan pada kondisi minimum
3. Merencanakan aktivitas pengiriman, penjadwalan dan pembelian

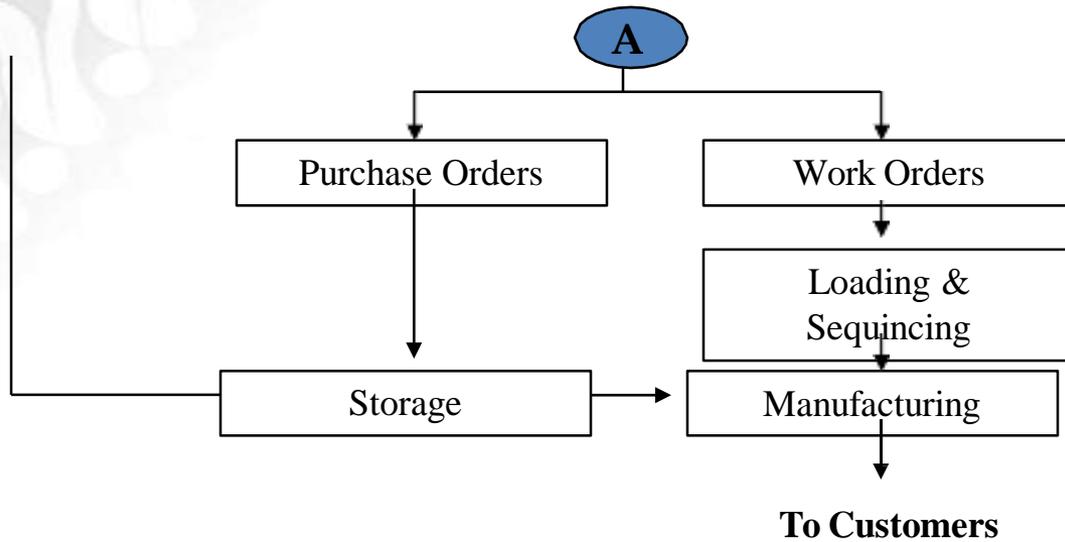
Material Requirement Planning (MRP)

Manajemen Persediaan System MRP, memiliki karakteristik sbb :

1. Perhatian terhadap kapan barang tsb “dibutuhkan”, bukan pada kapan barang tersebut “dipesan”
2. Perhatian terhadap prioritas pesanan → penjadwalan kembali barang-barang yg kurang urgent
3. Penundaan pengiriman permintaan → maksimalisasi kapasitas
4. Fungsi integrasi → Produksi & PPIC sbg fungsi yg terintegrasi

Arus Informasi Sistem MRP





MPS (Master Production Schedule) :

Merupakan ringkasan skedul produksi produk jadi untuk periode mendatang yang dirancang berdasarkan pesanan pelanggan atau ramalan permintaan.

Sistem MRP mengasumsikan bahwa pesanan yg dicatat dalam MPS adalah PASTI (meskipun hanya ramalan)

BOM (Bill of Materials) :

Merupakan rangkaian struktur semua komponen yg digunakan untuk memproduksi barang jadi sesuai dengan MPS.

IMF (Inventory Master File) :

Merupakan catatan tentang persediaan produk jadi, komponen dan sub komponen lainnya, baik yang dipesan maupun persediaan pengaman, termasuk status barang yang bersangkutan (*released, rejected, quatinated, dll*)

Analisis Pareto (Klasifikasi ABC)

Dikenalkan oleh Vilfredo Pareto, ahli ekonomi & sosiologi Italia (1842–1923)

PRINSIP PARETO : “VITAL FEW, TRIVAL MANY”

Artinya :

“Dari seluruh item sediaan yang ada, terdapat sejumlah kecil item sediaan yang mempunyai NILAI relatif cukup besar, sementara sebagian besar item sediaan yang lain, nilainya hanya sedikit”

ABC (Pareto) Models

Kelas A : Persentase Nilai Penggunaan Kumulatif $> 80 \%$

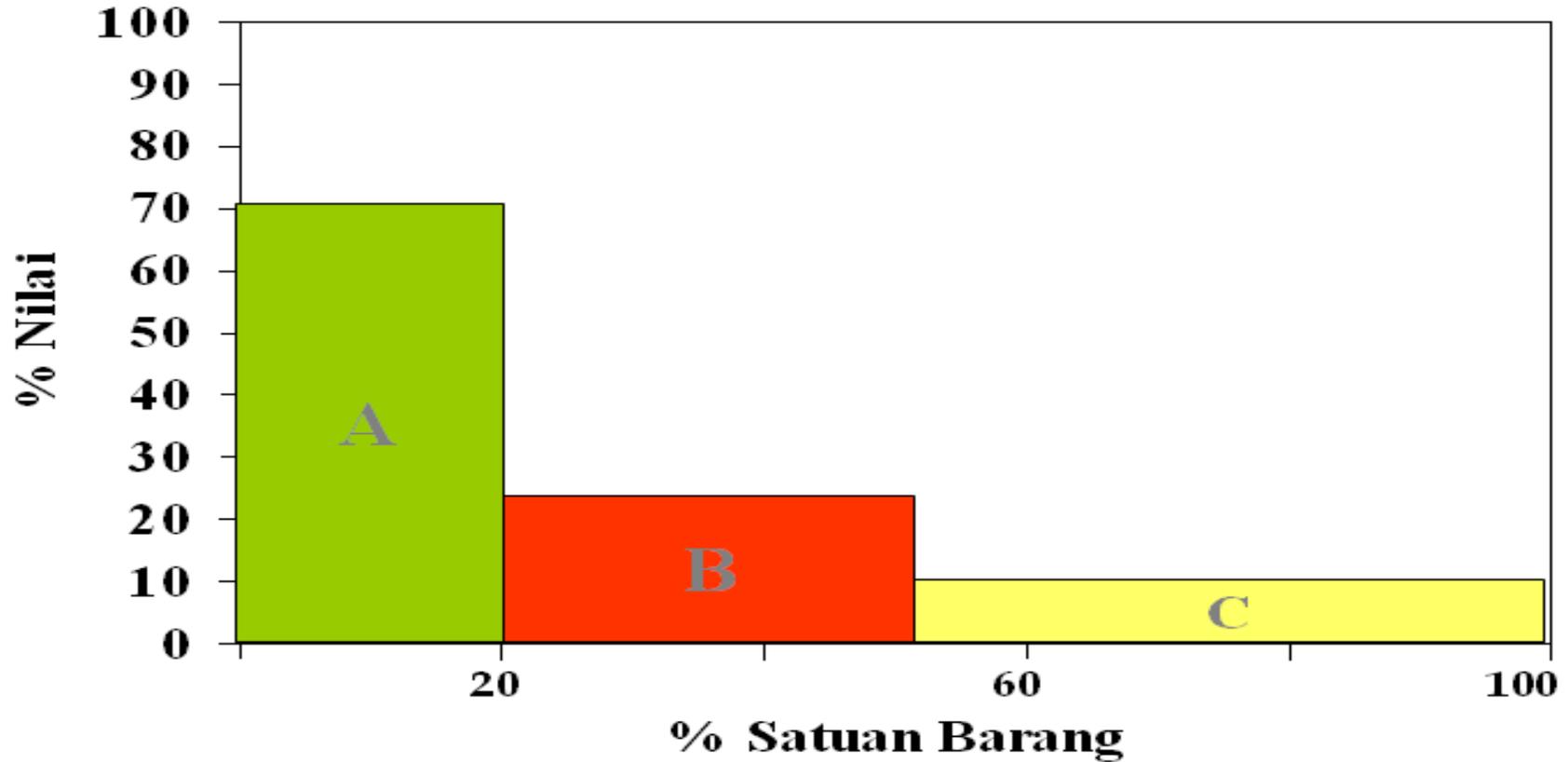
Kelas B : Persentase Nilai Penggunaan Kumulatif $20 - 80 \%$

Kelas C : Persentase Nilai Penggunaan Kumulatif $< 20 \%$

Manfaat pengendalian persediaan secara Pareto :

- Membantu manajemen dalam menentukan tingkat persediaan yang efisien
- Memberikan perhatian pada jenis persediaan utama yang dapat memberikan *cost benefit* yang besar bagi perusahaan
- Dapat memanfaatkan modal kerja (*working capital*) sebaik-baiknya sehingga dapat memacu pertumbuhan perusahaan
- Sumber-sumber daya produksi dapat dimanfaatkan secara efisien yang pada akhirnya dapat meningkatkan produktifitas dan efisiensi fungsi-fungsi produksi

Analisis Pareto (Klasifikasi ABC)



Analisis Pareto (Klasifikasi ABC)

Teknik Analisa Pareto :

- Tentukan penggunaan tahunan setiap item persediaan
 - Kalikan penggunaan tahunan setiap item dengan harga satuannya, sehingga didapat nilai penggunaan tahunan
 - Susun item-item persediaan dalam daftar nilai penggunaan tahunan, yang terbesar diletakkan di atas, sedangkan terkecil diletakkan paling bawah dalam daftar
 - Tambahkan secara kumulatif item persediaan dan nilai penggunaannya
 - Konversikan jumlah kumulatif menjadi prosentase kumulatif
- ⚙ Perlu diperhatikan bahwa item yang harganya mahal BELUM TENTU masuk kategori A dan item yang murah masuk kategori C, yang benar adalah TOTAL NILAI PENGGUNAAN tahunannya
- ⚙ Adalah KESALAHAN FATAL jika menganggap bahwa item kelas C BUKAN item penting, sehingga pengendaliannya boleh diabaikan.

INGAT : Tablet yang mahal tidak dapat diproduksi DAN DIPASARKAN jika tidak terdapat KARTON PEMBUNGKUS yang harganya hanya beberapa ribu rupiah saja.

Contoh Analisis Pareto (Klasifikasi ABC)

Nama Bahan/ Material	Quantiry (kg)	% Kg	Harga satuan (Rp/kg)	Nominal Rupiah	% Rupiah	Kumulatif (% Rp)	Kelompok
Dexamethazone	5.0	0.21%	Rp13,000,000.00	Rp65,000,000.00	31.73%	31.73%	A
Pseudoephedrine	50.0	2.14%	Rp572,000.00	Rp28,600,000.00	13.96%	45.69%	
Prednisone	50.0	2.14%	Rp400,000.00	Rp20,000,000.00	9.76%	55.45%	
Vit B2 Sod. Fosfat	20.0	0.86%	Rp900,000.00	Rp18,000,000.00	8.79%	64.23%	
Cynocobalamine	0.2	0.01%	Rp81,000,000.00	Rp16,200,000.00	7.91%	72.14%	
Gentamycin Sulfat	10.0	0.43%	Rp1,200,000.00	Rp12,000,000.00	5.86%	78.00%	
Mefenamic Acid	200.0	8.56%	Rp37,500.00	Rp7,500,000.00	3.66%	81.66%	B
Glyceryl Guaiacolat	100.0	4.28%	Rp70,000.00	Rp7,000,000.00	3.42%	85.07%	
CTM	50.0	2.14%	Rp130,000.00	Rp6,500,000.00	3.17%	88.25%	
Povidone Iodine	100.0	4.28%	Rp65,000.00	Rp6,500,000.00	3.17%	91.42%	
Fe-gluconate	100.0	4.28%	Rp45,000.00	Rp4,500,000.00	2.20%	93.62%	
Ca-D-panthotenate	50.0	2.14%	Rp86,000.00	Rp4,300,000.00	2.10%	95.71%	
Lactose	350.0	14.99%	Rp6,000.00	Rp2,100,000.00	1.02%	96.74%	C
Explotab	200.0	8.56%	Rp10,000.00	Rp2,000,000.00	0.98%	97.72%	
Sod. Citrate	150.0	6.42%	Rp10,000.00	Rp1,500,000.00	0.73%	98.45%	
Sucrose EEC	400.0	17.13%	Rp3,200.00	Rp1,280,000.00	0.62%	99.07%	
Citric Acid	200.0	8.56%	Rp5,000.00	Rp1,000,000.00	0.49%	99.56%	
Corn Starch	300.0	12.85%	Rp3,000.00	Rp900,000.00	0.44%	100.00%	
	2,335.20	100.00%		Rp204,880,000.00	100.00%		

Analisis Pareto (Klasifikasi ABC)

Kunci sukses pengendalian persediaan secara Pareto

- Kelas A harus dikendalikan secara hati-hati sekali
- Kelas B & C dilakukan pengendalian secara lebih sederhana (minimum)

Pengendalian minimum, berarti :

- Menjamin bahwa item-item yg bernilai rendah SELALU ada dalam persediaan, mempunyai persediaan yang cukup sehingga tidak terjadi STOCK OUT
- Melipat dua/tigakan jumlah persediaan yang masuk kelas C tidak akan memberatkan biaya penyimpanan
- Untuk mempunyai persediaan yang cukup untuk item-item kelas B & C, maka pengadaan item-item tersebut dilakukan pada jangka waktu yang lama (setiap 3 – 6 sekali)

Pertimbangan Khusus :

- Item yg peka terhadap waktu (*expire date*)
- Item yg mudah rusak pada saat penyimpanan (stabilitas)
- Item dengan penanganan khusus, langka, proses pemesanan sulit

Proses Pengadaan/Pembelian

Terdapat 2 sistem pembelian (pengadaan) yang biasa dilakukan:

1. Open Purchase Order

Order pembelian dalam jumlah kecil, dengan nilai yang kecil serta proses transaksi dengan frekuensi yang tinggi.

Sistem pembelian dengan cara ini biasanya dilakukan untuk material yang mudah didapat, supplier cukup banyak dan kebutuhannya fluktuatif

2. Blanket Purchase Order

Order pembelian dalam jumlah besar secara total, dengan harga yang tetap tapi pengirimannya diatur dalam jangka waktu yang panjang

Sistem pembelian dengan cara ini biasanya digunakan untuk material yang nilainya cukup tinggi, adanya potongan harga yang cukup besar bila order quantitynya besar atau material tersebut sukar didapat atau di pasaran sering kosong

Pembelian Tepat Waktu

Tujuan Pembelian Tepat Waktu :

1. Menghilangkan kegiatan yang tak perlu, misalnya waktu pemeriksaan yang bertele-tele karena supplier telah terpercaya
2. Mengurangi inventory stock yang berlebihan, bila perlu “zero stock” karena perencanaan dan penjadwalan pengiriman terkontrol
3. Adanya jaminan kualitas material karena adanya seleksi ketat terhadap supplier
4. Mengurangi resiko penyimpanan karena stock terdapat di Supplier



Pembelian Tepat Waktu

Karakteristik Pembelian Tepat Waktu :

1. Supplier

- Hubungan terus-menerus dengan supplier yang sama
- Analisa harga diusahakan tetap atau ditekan
- Delivery tepat waktu
- Kemudahan pembayaran

2. Kualitas

- Jaminan kualitas dengan pemilihan supplier dan manufacturer yang ketat
- Dokumen mutu lengkap (CoA, Sertifikat ISO, dll)
- Standard kemasan untuk menjaga kualitas material

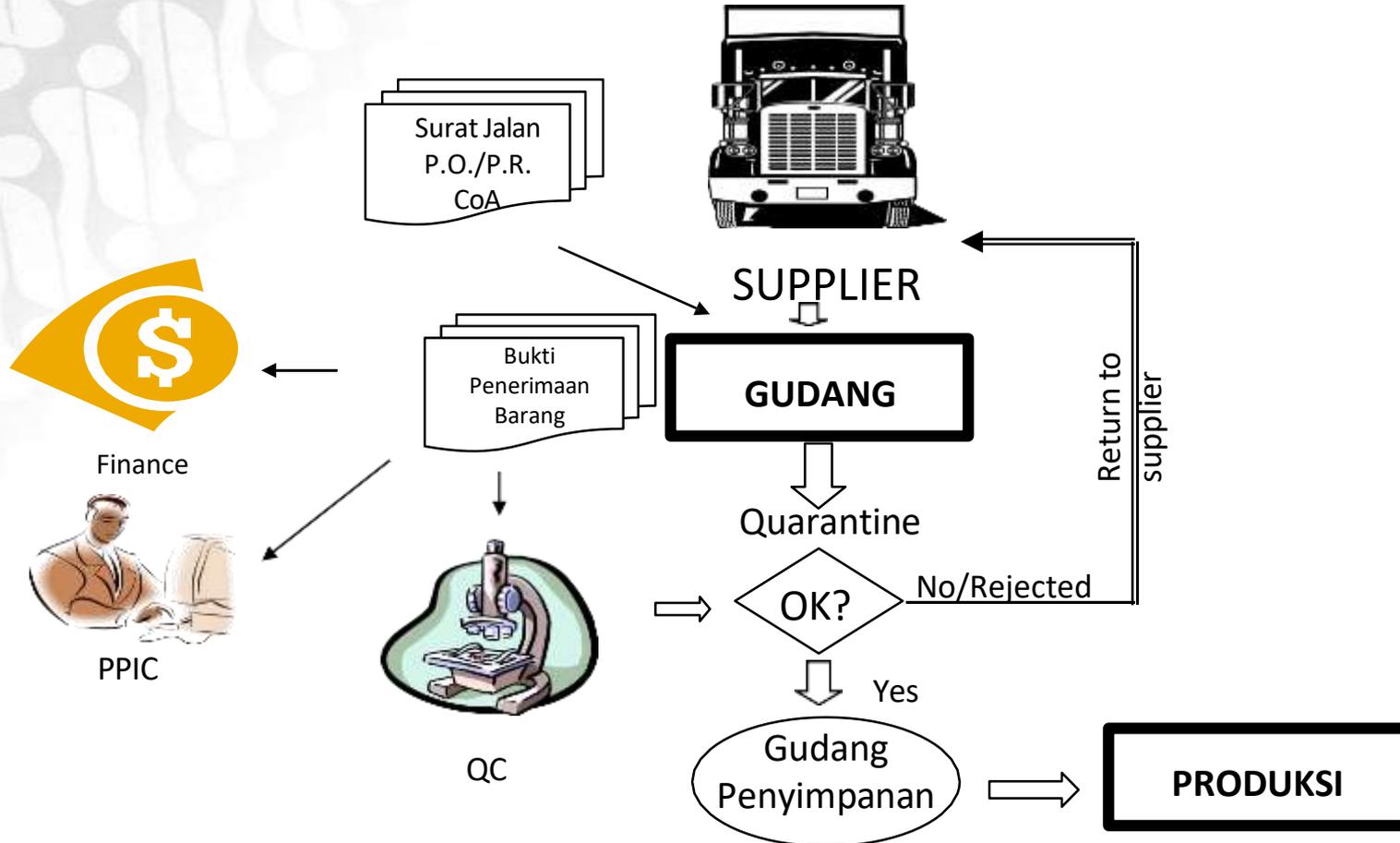
3. Administrasi

- Jumlah pembelian konstan
- Administrasi seminimal mungkin
- Dihindari adanya over stock atau out of stock
- Kontrak pembelian jangka panjang

4. Delivery/Pengiriman

- Koordinasi pengiriman dengan bagian-bagian lain yg terkait sesuai dengan kebutuhan, kapasitas gudang dan ketersediaan dana
- Stock ada di supplier (sistem konsinyasi)

Alur Proses Pengadaan



Pergudangan

Fungsi Gudang

Melindungi bahan (baku, pengemas, dan obat jadi) dari pengaruh luar dan binatang pengerat, serangga, dan melindungi obat dari kerusakan

Manajemen Pergudangan

- Mengatur orang/petugas (SDM)
- Mengatur penerimaan barang
- Mengatur penataan/penyimpanan barang
- Mengatur pelayanan akan permintaan barang



Perencanaan tata ruang gudang

Sasaran perencanaan gudang :

1. Fasilitas

- Penyediaan serta pengaturan yang baik terhadap fasilitas/perengkapan /peralatan yang dibutuhkan dalam gudang
- Pemakaian ruang seefektif mungkin
- Memungkinkan pemeliharaan yang baik dan mudah untuk semua fasilitas gudang
- Fleksibilitas terhadap perubahan

1. Tenaga Kerja

- Penggunaan tenaga kerja seefektif mungkin
- Mengurangi resiko kecelakaan kerja
- Memungkinkan pengawasan yang baik

2. Barang

- Menghindari kerusakan barang ataupun yg mempengaruhi kualitasnya
- Menghindari terjadinya kehilangan barang
- Mengatur letak agar hemat tempat/ruang
- Pengaturan aliran keluar – masuknya barang

Ukuran/Parameter Kinerja Manajemen Material:

- **CDI (Coverage in Days of Inventory)**, yaitu besarnya persediaan yang dapat untuk meng-cover kebutuhan industri (dalam satuan hari kerja).

$$\text{CDI} = \frac{\text{Jumlah persediaan} \times \text{jumlah hari kerja dlm 1 bulan}}{\text{Omzet penjualan perbulan}}$$

Semakin kecil nilai CDI, kinerja Manajer Material semakin baik karena jumlah stok (tingkat) persediaan tidak terlalu besar (cost semakin kecil).

- **Servis Level (%)**, yaitu prosentase pemenuhan permintaan obat jadi (penjualan) oleh bagian produksi.

$$\text{Servis Level} = \frac{\text{Jumlah pesanan (forecast)}}{\text{Jumlah yang diproduksi}} \times 100 \%$$

Semakin tinggi nilai Servis Level (mendekati 100 %), kinerja Manajer Material semakin baik karena dapat memenuhi permintaan marketing (pelanggan).

STANDARISASI BAHAN OBAT ALAM

Standarisasi

- Standardisasi merupakan serangkaian prosedur-prosedur, cara pengujian, dan parameter-parameter yang hasilnya sesuai persyaratan yang telah ditetapkan dan menunjukkan mutu dari suatu bahan alam



- Hal tersebut meliputi tiga hal penting yaitu prosedur, cara pengujian, dan parameter yang hasilnya memenuhi persyaratan.

DEFINISI

STANDARDISASI

Standardisasi merupakan alat untuk proses penjaminan mutu.

Sistem untuk menjamin bahwa setiap kemasan obat yang dijual memiliki jumlah bahan aktif yang memberikan efek terapi (Chaudhury, 1992)

Harus melibatkan informasi yang lengkap termasuk bagian tanaman yang dipakai, musim pemanenan, rasa, bau, metode pengeringan, kondisi penyimpanan, proses produksi, dan kandungan kimia (Garg et al., 2012)

Proses yang melibatkan evaluasi fisikokimia bahan baku, meliputi pemilihan dan perlakuan bahan baku, keamanan, khasiat, uji stabilitas bahan jadi, dokumentasi keamanan dan resiko berdasarkan pengalaman dan penyediaan informasi produk kepada konsumen (WHO, 1992)

SYARAT MUTU

- Syarat mutu adalah semua paparan yang tertera dalam monografi merupakan syarat mutu simplisia dan ekstrak yang bersangkutan
- Suatu simplisia dan ekstrak tidak dapat dikatakan bermutu FHI apabila tidak memenuhi persyaratan
- Syarat mutu ini berlaku bagi simplisia dan ekstrak dengan tujuan kesehatan, tidak berlaku untuk keperluan lain



KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

Lampiran Peraturan Kepala Badan
Pengawas Obat dan Makanan RI
Nomor HK.0054.2011

PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT TRADISIONAL YANG BAIK



KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

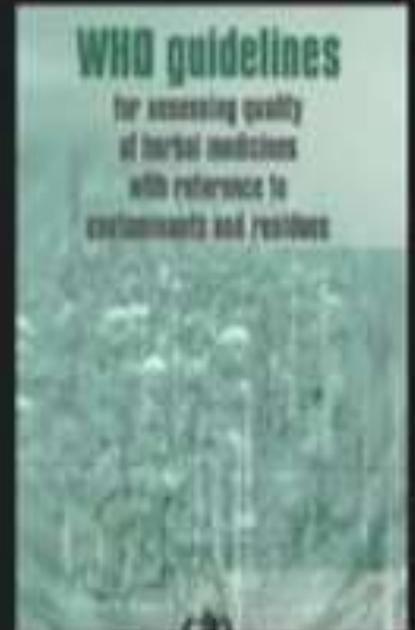
PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 13 TAHUN 2014
TENTANG
PEDOMAN UJI KLINIS OBAT HERBAL



MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA

PERATURAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 606 TAHUN 2012
TENTANG
IDUKNTRI DAN USAHA OBAT TRADISIONAL
DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA
MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

KEPUTUSAN
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.0054.2011
TENTANG
KETENTUAN POKOK PENGELOMPOKAN DAN PENANDAAN
OBAT BAHAN ALAM INDONESIA
KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA



KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA

PERATURAN KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR 13 TAHUN 2014
TENTANG
PERSYARATAN MUTU OBAT TRADISIONAL

CPOTB, PEDOMAN UJI KLINIS, PENGELOMPOKAN & PENANDAAN OBAT BAHAN ALAM,
PERSYARATAN MUTU OBAT TRADISIONAL, JENIS INDUSTRI DAN USAHA OBAT TRADISIONAL,
PARAMETER STANDARISASI EKSTRAK, MONOGRAFI, DLL

JENIS OBAT BAHAN ALAM

DEFINISI obat bahan alam

Obat Bahan Alam Indonesia adalah Obat Bahan Alam yang diproduksi di Indonesia

Jenis obat bahan alam

Jamu, OHT, fitofarmaka

Jenis industri obat bahan alam

IOT, IEBA, UKOT, UMOT

DEFINISI

Dalam peraturan ini yang dimaksud dengan:

1. **Obat Tradisional** adalah bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut, yang secara **turun-temurun** telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman
2. **Jamu** adalah obat tradisional Indonesia.
3. **Obat Herbal Terstandar (OHT)** adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan **uji praklinik** dan **bahan bakunya telah distandarisasi**.
4. **Fitofarmaka** adalah sediaan obat bahan alam yang telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan **uji praklinik** dan **uji klinik, bahan baku** dan **produk jadinya** telah **distandarisasi**.

Obat Bahan Alam Indonesia



Fitofarmaka

*JARI-JARI DAUN (YANG KEMUDIAN
MEMBENTUK BINTANG) TERLETAK
DALAM LINGKARAN*



Jamu

*RANTING DAUN
TERLETAK DALAM
LINGKARAN*



Obat Herbal Terstandar

*JARI-JARI DAUN (3 PASANG)
TERLETAK DALAM LINGKARAN*

PERIHAL	JAMU	OHT	FITO FARMAKA
Data Empiris	√	√	√
Bahan baku telah distandardisasi	NA	√	√
Produk Jadi telah distandardisasi	NA	NA	√
Telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji praklinik	NA	√	√
Telah dibuktikan keamanan dan khasiatnya secara ilmiah dengan uji klinik	NA	NA	√



JAMU



OBAT HERBAL TERSTANDAR



FITOFARMAKA

JENIS INDUSTRI OBAT BAHAN ALAM

Industri Obat Tradisional

- Industri yang membuat semua bentuk sediaan obat tradisional

Industri Ekstrak Bahan Alam

- Industri yang khusus membuat sediaan dalam bentuk ekstrak sebagai produk akhir.

Usaha Kecil Obat Tradisional

- Usaha yang membuat semua bentuk sediaan obat tradisional, kecuali bentuk sediaan tablet dan efervesen

Usaha Mikro Obat Tradisional

- usaha yang hanya membuat sediaan obat tradisional dalam bentuk param, tapel, pilis, cairan obat luar dan rajangan

Jeda (k)

Usaha Jamu Racikan

- adalah usaha yang dilakukan oleh depot jamu atau sejenisnya yang dimiliki perorangan dengan melakukan pencampuran sediaan jadi dan/atau sediaan segar obat tradisional untuk dijual langsung kepada konsumen

Mengapa perlu dilakukan standardisasi?

PERMASALAHAN

1. Senyawa aktif sering belum diketahui
2. Tersusun dari berbagai kandungan kimia
3. Variabel kandungan kimia dalam tanaman
4. Prosedur analisis selektif belum pasti
5. Senyawa pembanding masih jarang
6. Proses produksi

Tujuan Standardisasi

Keseragaman
Keberadaan senyawa aktif
Kesamaan dosis
Stabilitas senyawa aktif
Mencegah pemalsuan

MENGAPA PERLU STANDARISASI

- 1. SENYAWA AKTIF BELUM DIKETAHUI**
- 2. TERSUSUN DARI BERBAGAI KANDUNGAN KIMIA**
- 3. VARIABEL KANDUNGAN KIMIA DALAM TANAMAN**
- 4. PROSEDUR ANALISIS SELEKTIF BELUM PASTI**
- 5. SENYAWA PEMBANDING MASIH JARANG**
- 6. PROSES PRODUKSI**

TUJUAN STANDARISASI

**KESERAGAMAN KEBERADAAN SENYAWA AKTIF,
KESAMAAN DOSIS, STABILITAS SENYAWA AKTIF,
MENCEGAH PEMALSUAN**

Lingkup Standarisasi

- Parameter dalam standarisasi terdiri atas parameter spesifik dan non-spesifik.
- Parameter spesifik terdiri atas parameter-parameter yang khas pada tanaman tertentu yang menunjukkan karakter dari tanaman/ekstrak tersebut.
- Parameter non spesifik merupakan parameter yang terdapat pada seluruh tanaman/ekstrak yang bertanggungjawab terhadap keamanan



Lingkup Standarisasi

SIMPLISIA

- **Parameter spesifik**

Identitas simplisia (organoleptik), mikroskopik, pola kromatografi (KLT), kadar sari larut etanol, kadar sari larut air, kandungan kimia (marker)

- **Parameter non-spesifik**

Kadar air (susut pengeringan), kadar abu total, kadar abu tidak larut asam, **cemaran pestisida, cemaran logam berat, cemaran mikroba (bakteri dan jamur)**

EKSTRAK

- **Parameter spesifik**

Rendemen, pemerian ekstrak, kandungan kimia (marker)

- **Parameter non-spesifik**

Kadar air, abu total, abu tidak larut asam,



Standardization & Quality Evaluation of Herbal drugs

- Colour
- Odour
- Taste
- Texture
- Fracture

- Shape
- External
- Marking

- Qualitative
- Quantitative
- SEM Studies
- Powder Studies



Macroscopic

Microscopic

BOTANICAL

PHYSICAL

CHEMICAL

BIOLOGICAL

ORGANOLEPTIC

STANDARDISATION OF HERBAL DRUGS

- Moist. Cont.
- Extrac. Values
- Ash Values
- Fluores. Analy.

Microbial Contamination
 A) Total viable aerobic count
 B) Determination of pathogens
 C) Aflatoxins content

Pharmacological
 Bitterness value
 Haemolytic activity
 Foaming index
 Swelling index

Toxicological
 Determination of pesticide residues
 Determination of heavy metals

Antagonistic

- Bacterial
- Fungal

HPTLC
 GLC
 HPLC

- Qualitative
- Quantitative
- Chromatography
- Radioactive contamination

HPTLC Finger printing
 Sec. Metabolites
 DNA Finger printing

BOTANICAL

Macroscopic

- Identify the herbal material
- Organoleptic



Microscopic

- Identify of cell structure
- Specific cell structure



Botanical

Macros/mi
croscopic

1

How to seed and propagation method?

How to cultivate?

How to harvest?

Post harvest storage

PHYSICAL AND CHEMICAL

Physical

Moist content

Ash value

Density

Chemical

Solvent residue

Pesticide

Logam berat

Organoleptic

Bentuk

Warna

Bau, rasa

CHEMICAL

Kadar total golongan kandungan kimia

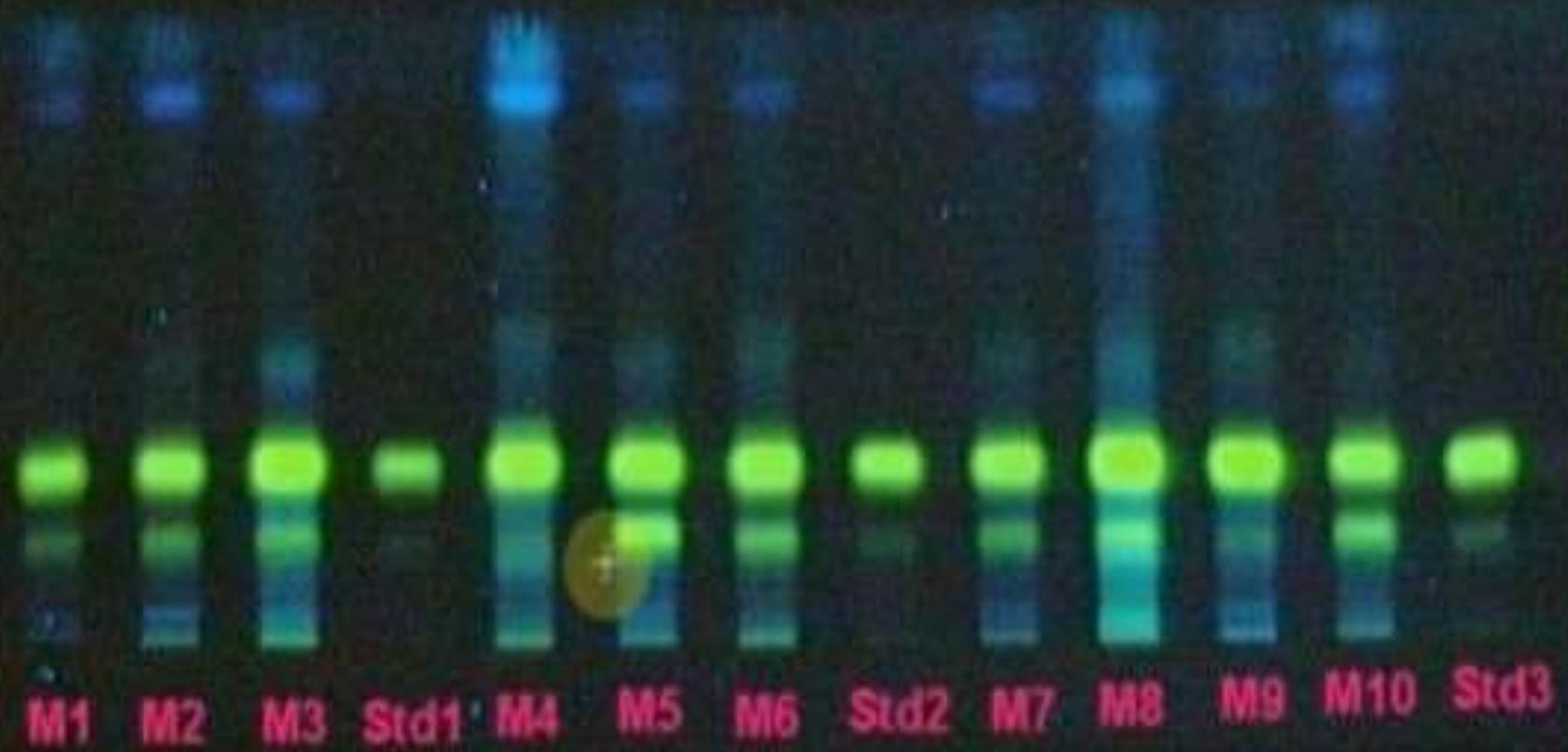
Miny.atsiri, steroid, tannin, flavonoid,
alkaloid,dll

Kadar total kandungan kimia tertentu

CHROMATOGRAPHY OF HERBAL DRUG

- Separation, identification, impurity detection and assay of herbal drug in the formulation or in the extract are carried out by following methods :
 - a) TLC
 - b) HPTLC
 - c) HPLC/Densitometric chromatography
 - d) GLC

Comparative HPTLC profile of Berberine in different market samples



BIOLOGICAL

Aflatoxin

Microbacterial

HERBAL DRUG FORMULATION AND EVALUATION

Sediaan
rajang

• simplisia

Serbuk simplisia

• Jamu

Sediaan lain

• Serbuk instan, granul, effervesen, pil, kapsul, kapsul lunak, tablet, kaplet, tablet hisap, pastiles, sediaan cari

Obat luar

• Salep, krim, parem, pilis, koyo

Bahan baku yang digunakan harus memenuhi persyaratan mutu sesuai:

Materia Medika Indonesia

Farmakope Herbal Indonesia

- Produk Jadi persyaratannya berdasarkan penggunaannya dapat berupa obat dalam dan obat luar (PerKB POM No 12 tahun 2014):
 - Obat dalam berupa:
 - a. sediaan Rajangan;
 - b. sediaan Serbuk Simplisia; dan
 - c. sediaan lainnya yaitu Serbuk Instan, granul, serbuk Efervesen, Pil, Kapsul, Kapsul Lunak, Tablet/Kaplet, Tablet Efervesen, tablet hisap, Pastiles, Dodol/Jenang, Film Strip dan Cairan Obat Dalam.
 - Obat luar berupa:
 - a. sediaan cair yaitu Cairan Obat Luar;
 - b. sediaan semi padat yaitu Salep, Krim; dan
 - c. sediaan padat yaitu Parem, Pilis, Tapel, Koyo/Plester, dan Suppositoria untuk wasir.

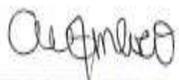
PROFIL KUALITAS SIMPLISIA

Jahe Merah

(*Zingiber officinale* var. *Rubrum*)

Disusun oleh:	Disetujui oleh:	Menyetujui oleh:	Halaman : 1 dari 1 Berlaku tgl : No dok : B7/Nat/A/R/2017
---------------	-----------------	------------------	---

No	Parameter	Spesifikasi
1	Species Tanaman	<i>Zingiber officinale</i> var. <i>Rubrum</i> (Jahe merah)
2	Umur Tanaman (setelah persemaian/pembibitan)	10-11 bulan
3	Kadar 6-gingerol (Simplisia giling)	0.5 % - 1.2 %
4	Kadar air	Maks. 12%
5	Organoleptik: a. Bentuk b. Warna c. Aroma	Rimpang kering Putih kecoklatan- Coklat kehitaman Khas: Jahe merah
6	Makroskopis	Berupa irisan rimpang pipih, bagian ujung bercabang pendek. Bentuk bulat telur terbalik.
7	Benda asing	Tidak ada (0%)
8	Kemasan	Karung baru (tidak karung bekas)

	CATATAN PENGUJIAN BAHAN AWAL SIMPLISIA <i>Zingiberis officinale</i> Var. <i>rubrum</i> RIMPANG JAHE MERAH batot		Halaman : 1 dari 1 No. dok. : L1/T2-28A Berlaku tgl. : 16 Feb 2016 Mengganti : L1/T2-28 Tanggal : 23 Mei 2013
	Disusun Oleh : 	Diperiksa Oleh : 	Disetujui Oleh : 
No. Kontrol : ..K10-001 Tgl. Terima : ..05.07.18 Tgl. Terima : ..07.07.18 Tgl. Analisa : ..12.07.18	Suplier : ..PT. Citra Sempurna Jumlah Total : ..7.200 kg Jumlah Wadah : ..100 kg Berat perwadah : ..70 kg		
NO.	PARAMETER	SPESIFIKASI / METODA	HASIL
1.	ORGANOLEPTIK a. Bentuk b. Warna c. Bau d. Rasa e. Ukuran Cacah	Rimpang kering/ serbuk kasar (telah digiling) Putih kecoklatan - Coklat kehitaman Khas Jahe Merah Pedas Rata rata 3 - 6 cm	Simplisia giling Sesuai Sesuai Sesuai Sesuai 4/07/18
2.	MAKROSKOPIS	Berupa irisan rimpang pipih, bagian ujung bercabang pendek. Bentuk bulat telur terbalik. Pada setiap cabang terdapat parut melekek kedalam
4.	pH	6 - 8	6.91
5.	IDENTIFIKASI Kedalam 2mg rimpang : -Tambah 2 tetes H2SO4(p) -Tambah 5tetes HCL encer	Terjadi warna coklat hitam Terjadi warna coklat tua	Sesuai Sesuai
6.	BAHAN ORGANIK ASING	Maksimum 1.0%	0%
7.	SUSUT KERING	Maksimum 12%	11.62%
8.	KADAR 6-GINGEROL	0.7% - 1.2%	0.91%
9.	KADAR ABU	Maksimum 10 %	7.04%

CONTOH PERSYARATAN SEDIAAN KRIM

Organoleptis

- Pengamatan dilakukan terhadap bentuk, bau dan warna.

Cemaran mikroba

- Angka Lempeng Total
 - Salep, Krim : $\leq 10^3$ koloni/g
 - Salep, Krim untuk luka : negatif/g
- Angka Kapang Khamir
 - Salep, Krim : $\leq 10^2$ koloni/g
 - Salep, Krim untuk luka : negatif/g
- *Staphylococcus aureus*
 - Salep, Krim untuk luka :
- negatif/g *Pseudomonas aeruginosa*
 - Salep, Krim untuk luka : negatif/g

Bahan tambahan

- Penggunaan pewarna yang diizinkan tercantum dalam Anak Lampiran yang merupakan bagian

FINAL PRODUCT EVALUATION

Fisikokimia

- Disolusi, kekerasan, keseragaman bobot, moist content, pH

Stability

- Kadar senyawa hasil degradasi

CPOTB

- Melindungi masyarakat terhadap hal-hal yang merugikan dari penggunaan obat tradisional yang tidak memenuhi persyaratan mutu.
- Meningkatkan nilai tambah dan daya saing produk obat tradisional Indonesia dalam era pasar bebas .
- Dipahaminya penerapan CPOTB oleh para pelaku usaha industri di bidang obat tradisional sehingga bermanfaat bagi perkembangan industri di bidang obat tradisional.
- Diterapkannya CPOTB secara konsisten oleh industri di bidang obat tradisional.

CPOTB



Personalia



Bangunan



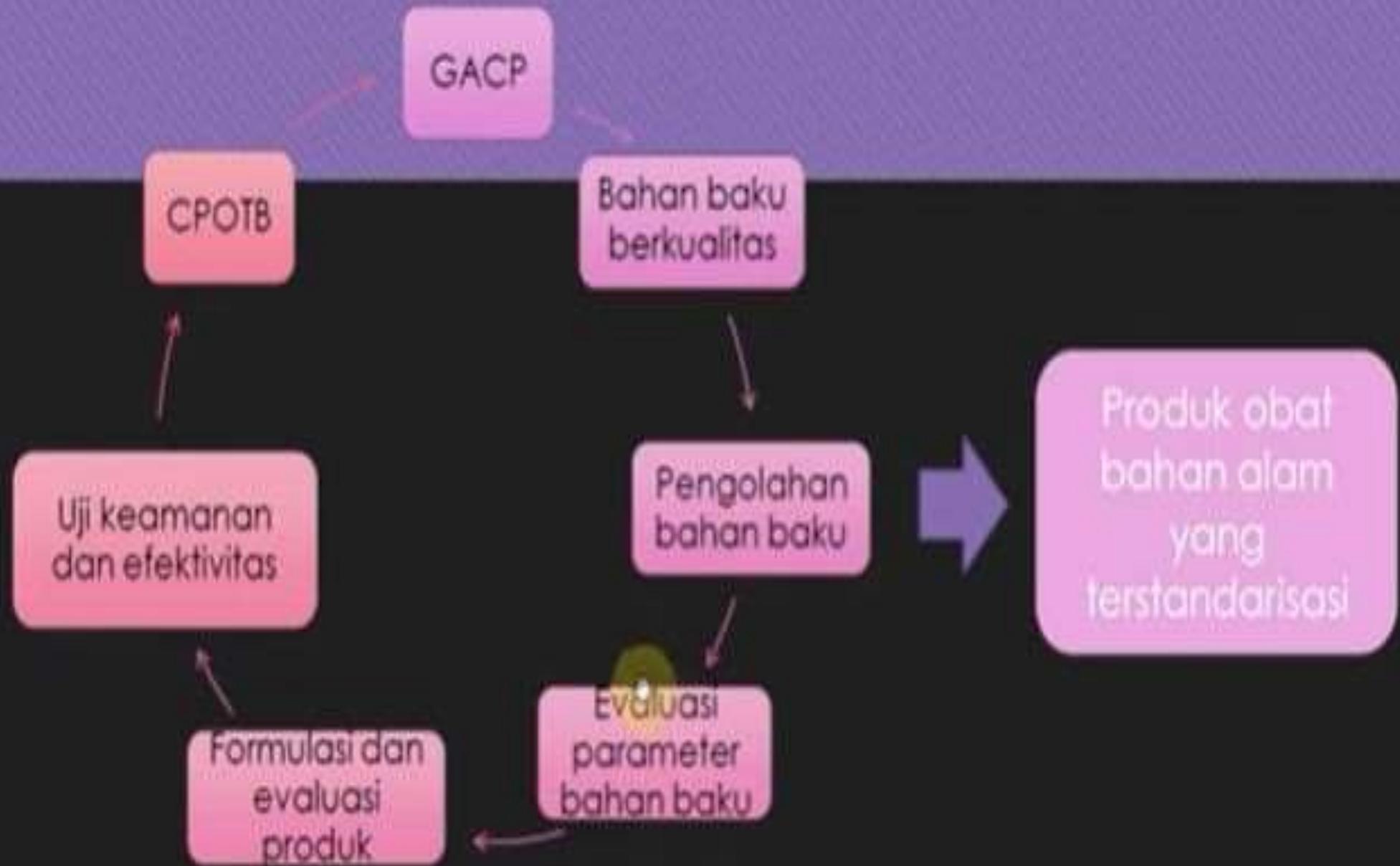
Peralatan



Dokumentasi



Manajemen
penarikan obat



Tugas Mata Kuliah: Standarisasi Bahan Alam

Topik: *Evaluasi dan Penyusunan Prosedur Standarisasi Bahan Baku Alam di Industri Farmasi*

Tujuan Pembelajaran:

Mahasiswa mampu memahami, menganalisis, dan menyusun prosedur standarisasi bahan baku alam sesuai dengan persyaratan industri farmasi dan regulasi yang berlaku.

Deskripsi Tugas:

Instruksi:

1. Pilih satu jenis **simplicia** atau **bahan baku alam** yang umum digunakan dalam industri farmasi (jambu biji, pegagan, kunyit, temulawak, pasak bumi, pare, jinten, rosella dan jahe).
2. Lakukan studi literatur dari minimal **3 jurnal ilmiah** dan **1 buku acuan farmasi** (misalnya Farmakope Herbal Indonesia atau WHO Herbal Monographs).
3. Susun laporan tertulis yang mencakup poin-poin berikut:



Isi Laporan Tugas:

1. Identifikasi Bahan Alam

- o Nama Latin, nama lokal, bagian tanaman yang digunakan.
- o Kandungan kimia utama dan efek farmakologis.

2. Spesifikasi Mutu

- o Standar identitas (makroskopis, mikroskopis).
- o Standar kemurnian (kadar air, kadar abu, cemaran mikroba, cemaran logam berat, dsb).
- o Parameter kadar bahan aktif (jika tersedia).

3. Metode Standarisasi

- o Uraikan metode yang digunakan (fisik, kimia, biologi).
- o Jelaskan uji-uji yang dilakukan dan alat yang digunakan.

4. Regulasi Terkait

- o Sebutkan regulasi dan standar acuan (CPOTB, Farmakope, BPOM, WHO, dsb).

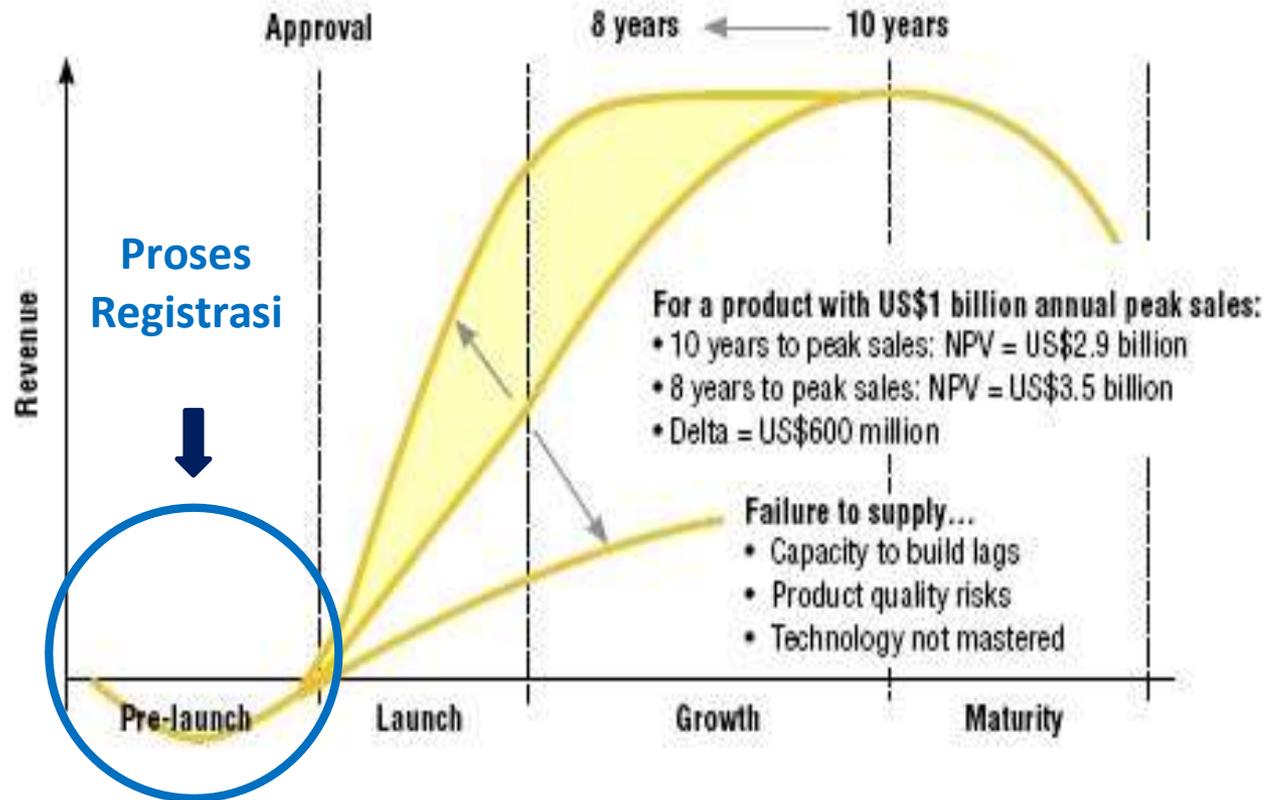
5. Simulasi Penerapan di Industri

- o Buat skenario singkat tentang bagaimana bahan alam ini distandarisasi di pabrik (alur dari penerimaan bahan, pengujian mutu, hingga rilis ke produksi).

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 glassware, including a flask with yellow liquid, a microscope, and other equipment, all under a blue-tinted light.

Product Development Di Industri Farmasi

PRODUCT LIFE CYCLE



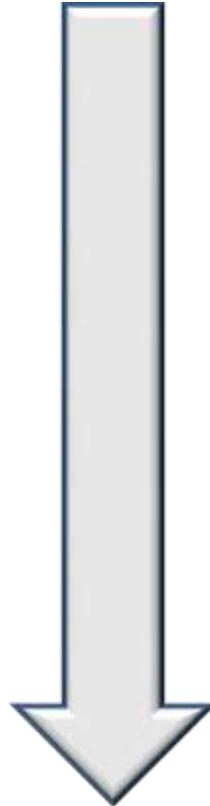
Kompetensi Profesi Apoteker dalam Pengembangan Produk

- 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

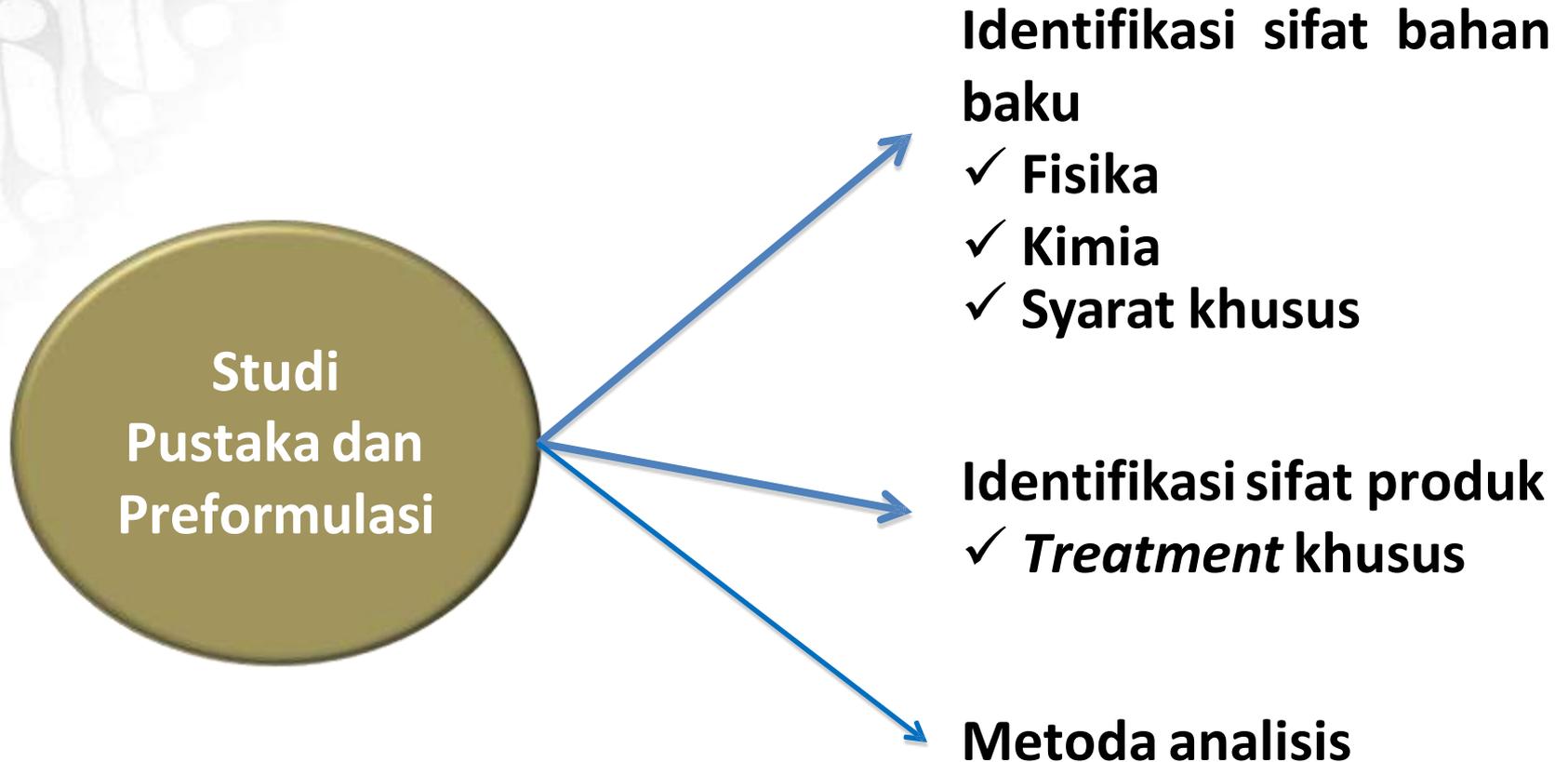
**Studi Pustaka dan
Preformulasi**

**Pengembangan
Formulasi**

Registrasi

*Scale up –
commercial batch*

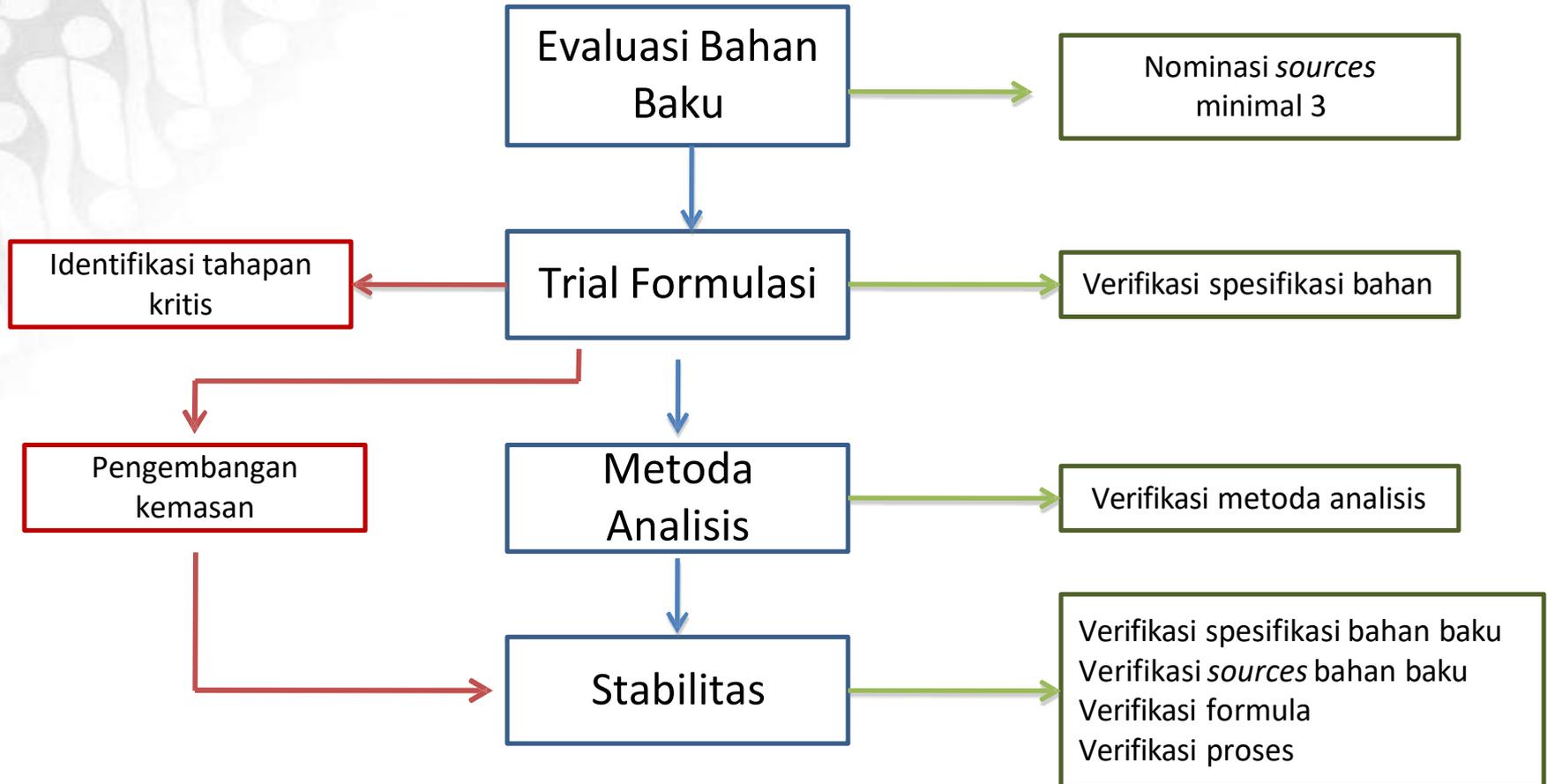
PROSES PENGEMBANGAN PRODUK



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

Sifat Fisikokimia obat antara lain :

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

Faktor-faktor yang mempengaruhi penghantaran obat :

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

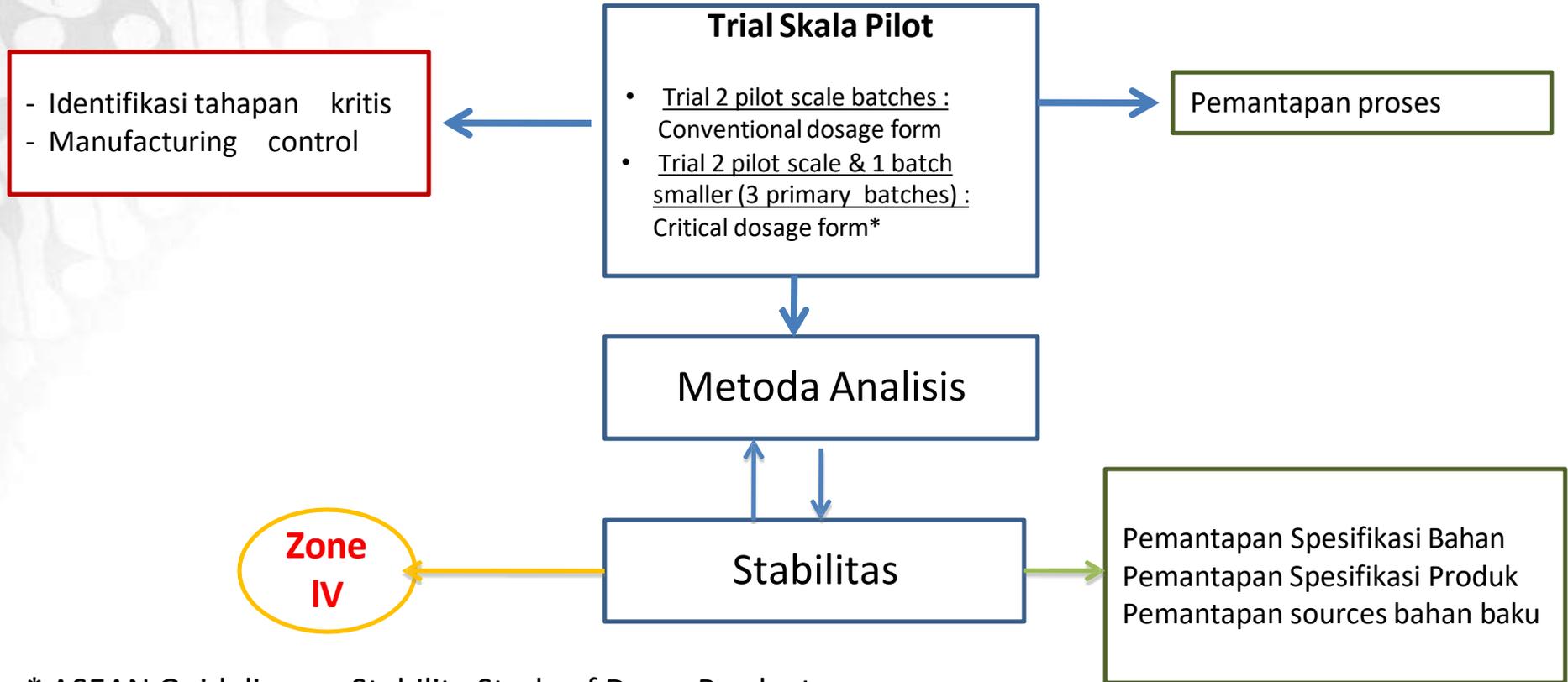
Seleksi kemasan primer sesuai karakteristik zat aktif

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**, which ever 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 Ekivalensi

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 Ekivalensi adalah uji *in vivo dan/atau in vitro* untuk menentukan ekivalensi antara obat uji (obat copy) dengan obat komparator.

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

Uji Ekivalensi *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)

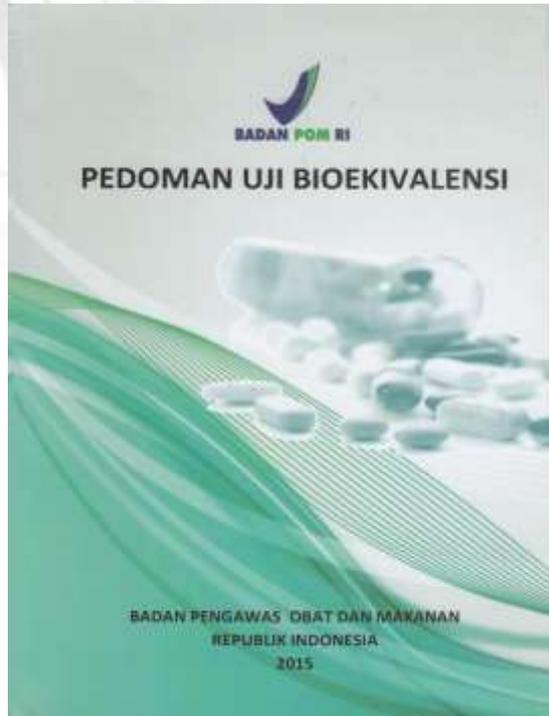
OBAT WAJIB UJI EKIVALENSI

Pasal 2

- (1) Obat *Copy* wajib dilakukan Uji Ekuivalensi.
- (2) Uji Ekuivalensi terhadap Obat *Copy* sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilakukan dengan pembandingan Obat Komparator.
- (3) Uji Ekuivalensi sebagaimana dimaksud pada ayat (2) terdiri atas:
 - a. Uji Bioekuivalensi; atau
 - b. Uji Disolusi Terbandingan.
- (4) Uji Bioekuivalensi 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 Terbandingan.

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 ekivalensi 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; kurvadoses-respons yang curam, misal: digoksin, antiaritmia, antikoagulan, obat-obatsitostatik, 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, tidakstabil, 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

Uji Disolusi Terbanding pada 3 kondisi pH sesuai pedoman uji BE (1,2; 4,5; 6,8)

pH sesuai

pH tidak sesuai

Profil Similar pada 3 pH

Penjelasan / Justifikasi Ilmiah

Ya

Tidak

Salah satu kondisi pH similar

Sponsor harus yakin BE

Obat uji & obat pembanding < 85 % dalam waktu 15 menit f2 dihitung

Obat uji & obat pembanding ≥ 85 % dalam waktu 15 menit f2 tidak dihitung

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**

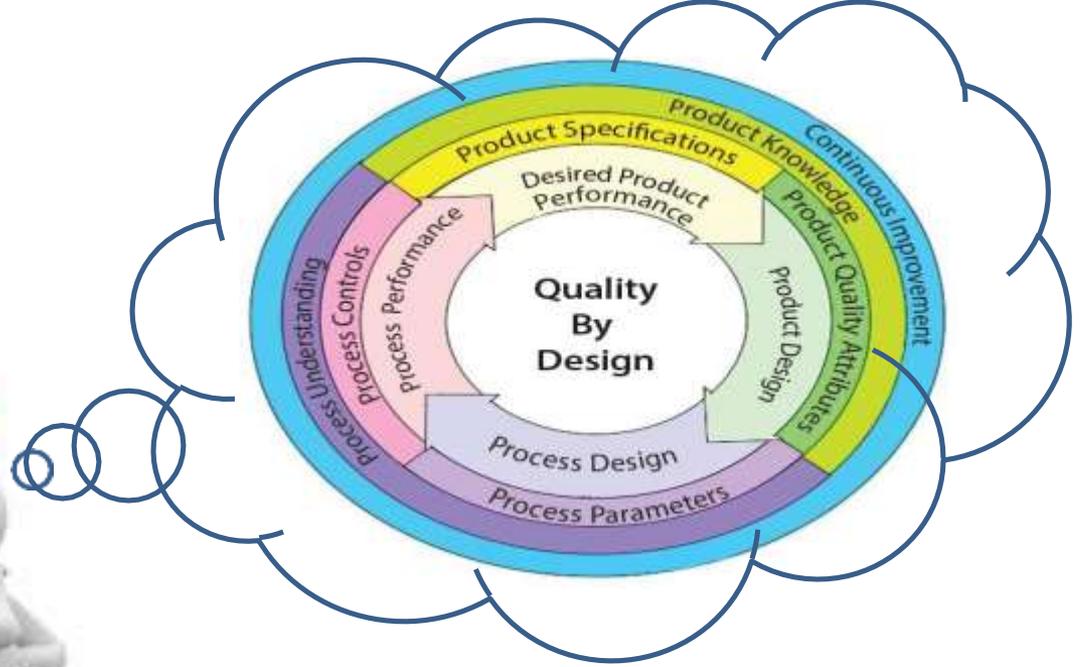
Jika produk uji dalam bentuk sediaan yang sama tetapi berbeda hanya dalam jumlah butir yang mengandung zat aktif dan inaktif yang persis sama atau untuk zat aktif yang sangat poten (sampai 10 mg persatuan doses) zat inaktifnya sama banyak, dan mempunyai mekanisme pelepasan obat yang sama, kekuatan yang 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)

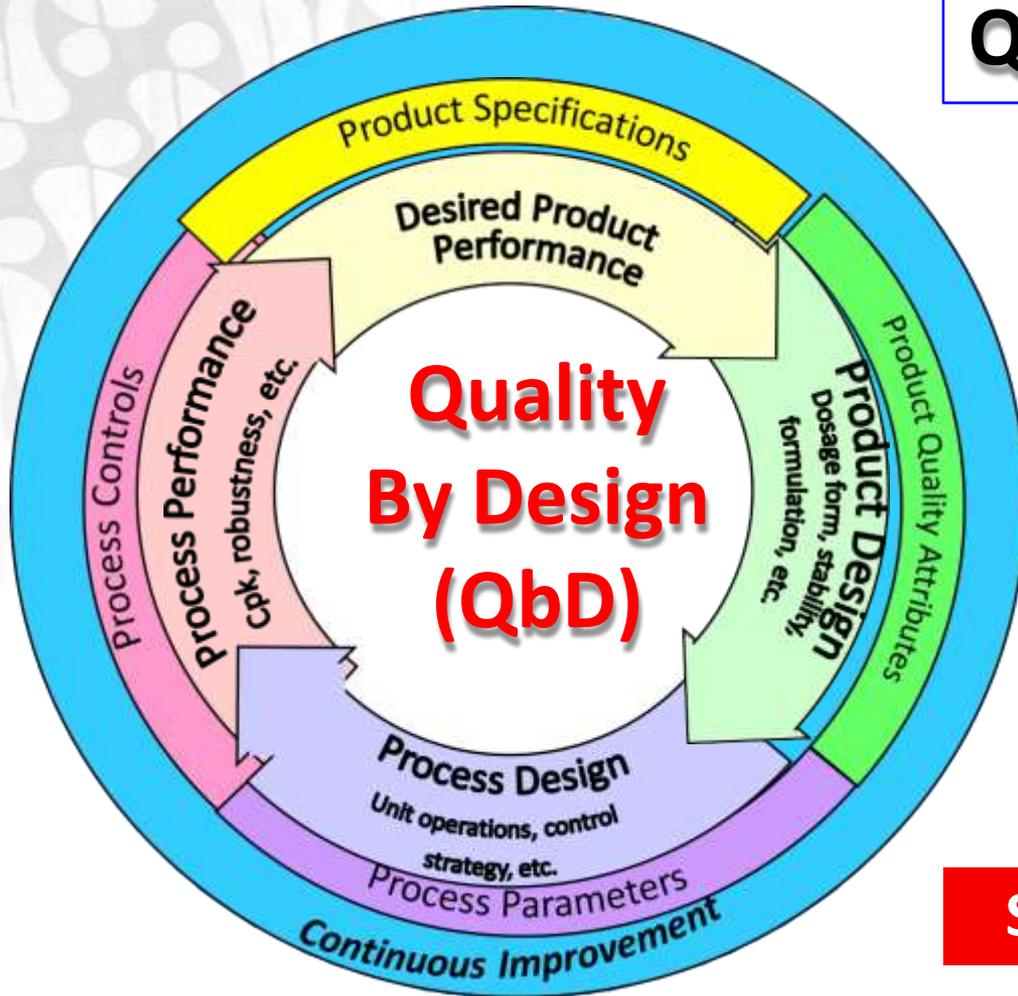
- Uji disolusi terbanding dilakukan dengan menggunakan metode *basket* pada 100 rpm atau metode *paddle* pada 50 rpm dalam media pH 1.8 (larutan HCl), pH 4,5 (buffer sitrat) dan pH 6.8 (buffer fosfat);
- Waktu-waktu pengambilan sampel untuk produk obat lepas cepat: 10, 15, 30, 45 dan 60 menit;
- Digunakan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

$$F_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{\sum_{t=1}^{t=n} \{R; -Tt\}^2}}$$



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

The image shows two male scientists in a laboratory. They are both wearing white lab coats and white hairnets. The scientist on the left is wearing glasses and holding a blue pen. The scientist on the right is also wearing glasses and holding a blue pen and a clipboard. They are standing in front of a stainless steel biosafety cabinet. A computer monitor is mounted on the cabinet, displaying a software interface with a grid of data points. The background shows various laboratory equipment and a clean, professional environment.

Bab 8

Inspeksi Diri

Bab 8. INSPEKSI DIRI

CPOB: 2012 CPDB: 2018

BAB 8
INSPEKSI DIRI, AUDIT MUTU DAN
AUDIT & PERSETUJUAN
PEMASOK

BAB 8
INSPEKSI DIRI

ISI TIDAK ADA PERUBAHAN !!

Inspeksi

Inspeksi Diri adalah *Audit diri* yang dilakukan oleh orang dalam organisasi sendiri untuk memastikan pemenuhan terhadap CPOB dan peraturan pemerintah.



Tujuan Inspeksi Diri adalah untuk mengevaluasi apakah semua aspek produksi dan pengawasan mutu industri farmasi memenuhi ketentuan CPOB.

Hal – Hal Yang Perlu

Diperhatikan



- Program inspeksi diri hendaklah dirancang untuk mendeteksi kelemahan dalam pelaksanaan CPOB dan untuk menetapkan tindakan perbaikan yang diperlukan.
- Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara independen dan rinci oleh petugas yang kompeten dari perusahaan yang dapat mengevaluasi penerapan CPOB secara

Hal – Hal Yang Perlu



- Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara rutin dan, di samping itu, pada situasi khusus, misalnya dalam hal terjadi penarikan obat jadi atau terjadi penolakan yang berulang.
- Semua saran untuk tindakan perbaikan hendaklah dilaksanakan.
- Prosedur dan catatan inspeksi diri hendaklah didokumentasikan dan dibuat program tindak lanjut yang efektif

Inspeksi

Pelaksanaan :

diri

- Harus ada protap (instruksi tertulis)
- Team inspeksi diri
 - Anggota minimal 3 orang yang berpengalaman dan memahami CPOB
 - Penanggung jawab : QA Manager
- Frekuensi : minimal 1 x dalam setahun
- Setelah dilakukan inspeksi diri harus dibuat Laporan Inspeksi Diri, yang mencakup hasil inspeksi diri, evaluasi dan kesimpulan serta saran tindak perbaikan
- Tindak lanjut : Hendaklah ada program penindaklanjutan yang efektif. Manajemen perusahaan hendaklah mengevaluasi baik laporan inspeksi diri maupun tindakan perbaikan bila diperlukan.

Contoh Rencana

Rencana Inspeksi Diri Tahun 2020

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

POP CPOB 2012 : Tingkat kekritisan

temuan

Tingkat Kekritisan	Terdiri dari antara lain
<p>Kritis (C)</p> <p>Adalah kekurangan yang memengaruhi mutu obat dan dapat mengakibatkan reaksi fatal terhadap kesehatan konsumen sampai kematian.</p>	<ul style="list-style-type: none">· Pencemaran silang bahan atau produk.· Produk steril diletakkan terbuka di daerah non-aseptis.· Air Murni atau Air untuk Injeksi tercemar.· Salah penandaan.· Karyawan yang belum terlatih bekerja di daerah pengisian steril/aseptis.
<p>Berdampak Besar (M)</p> <p>Adalah kekurangan yang memengaruhi mutu obat tetapi tidak berdampak fatal terhadap kesehatan konsumen</p>	<ul style="list-style-type: none">· 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.
<p>Berdampak Kecil (m)</p> <p>Adalah kekurangan yang kecil pengaruhnya terhadap mutu obat dan tidak berdampak terhadap kesehatan</p>	<ul style="list-style-type: none">· Pembersihan gudang tidak sesuai jadwal.· Permukaan dinding retak.· Catatan ditulis dengan pensil.· Seragam kerja tidak dipakai secara benar.

Audit



- Digunakan sebagai pelengkap program inspeksi diri
- Meliputi pemeriksaan dan penilaian sebagian atau semua bagian manajemen mutu dengan tujuan spesifik untuk meningkatkannya.
- Umumnya dilaksanakan oleh :
 - spesialis dari luar, atau
 - tim independen, atau
 - tim khusus yang dibentuk oleh manajemen



Audit & Persetujuan Pemasok

Audit dan Persetujuan Pemasok :

- Tanggung jawab Pemastian Mutu bersama dengan bagian lain yang terkait
- Daftar Pemasok disetujui dan ditinjau ulang secara berkala
- Dilakukan evaluasi sebelum pemasok disetujui
- Kemampuan pemasok memenuhi standar CPOB



Audit & Persetujuan

Pemasok

Evaluasi Pemasok mencakup antara lain:

- a. Mutu bahan yang dipasok, apakah sering ditolak, sering ditemukan penyimpangan mutu;
- b. Kecepatan tanggapan pemasok bila ada masalah, keluhan atau pertanyaan;
- c. Ketepatan waktu pengiriman;
- d. Ketepatan jumlah pengiriman; dan
- e. Harga.

