

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Industri Farmasi

Industri farmasi adalah produksi obat jadi dan bahan baku. Industri farmasi merupakan industri pembuatan obat yang harus mampu menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan khasiat, keamanan dan mutu pada dosis yang digunakan untuk keperluan medis. Karena menyangkut kehidupan manusia, industri farmasi dan produknya diatur secara ketat. Persyaratan industri farmasi di Indonesia yang ditentukan oleh Good Manufacturing Practices POM (CPOB, 2018).

Dalam sebuah organisasi, jaminan kualitas adalah kesadaran manajemen. Pada saat penandatanganan kontrak, jaminan kualitas juga berperan dalam menciptakan corrugated iron yang digunakan oleh pemasok. Konsep jaminan kualitas, GMP dan kontrol kualitas adalah aspek yang saling terkait dari manajemen mutu.

Industri farmasi dan pemegang lisensi, jika berbeda, harus mengevaluasi hasil studi, dan penilaian harus dilakukan untuk menentukan apakah tindakan korektif dan pencegahan harus diambil atau dievaluasi kembali atau tidak. Alasan tindakan korektif harus didokumentasikan. Tindakan pencegahan dan perbaikan yang disepakati harus dilaksanakan secara efektif dan tepat waktu sehingga manajemen mutu dapat dilakukan dengan benar.

2.2 (CPOB) Cara Pembuatan Obat Yang Baik

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. CPOB mencakup Produksi dan Pengawasan Mutu.

Prinsip dasar CPOB adalah::

1. 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.

2. Tahap kritis dalam proses pembuatan, dan perubahan signifikan dalam proses divalidasi.
3. Tersedia semua 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
 - Tempat penyimpanan dan transportasi memadai
4. Prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada fasilitas yang tersedia
5. Prosedur dan instruksi dilaksanakan dengan benar dan operator diberi pelatihan untuk menerapkannya
6. Pencatatan dilakukan selama pembuatan baik secara manual dan/atau dengan alat pencatat yang menunjukkan bahwa semua langkah pembuatan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan bahwa jumlah serta mutu produk sesuai yang diharapkan
7. Setiap penyimpangan signifikan dicatat dengan lengkap, diinvestigasi dengan tujuan untuk menentukan akar masalah dan pelaksanaan tindakan korektif dan tindakan pencegahan yang tepat
8. Catatan pembuatan termasuk distribusi obat yang memungkinkan ketertelusuran riwayat batch, disimpan dalam bentuk yang komprehensif dan mudah diakses
9. Cara distribusi obat yang baik memperkecil risiko yang berdampak pada mutu obat
10. Sistem penarikan batch obat dari peredaran tersedia; dan
11. Keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta tindakan tepat diambil terkait cacat produk dan pencegahan keberulangan keluhan. (CPOB,2018)

Perubahan CPOB 2012 ke CPOB 2018

No	Cpob 2012	Cpob 2018	Keterangan
1	12 bab dan 14 aneks	12 bab dan 13 aneks	
2	Bab 1 Menejemen Mutu	Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi	Perubahan bab judul
3	Bab 5 Sanitasi Higiene	Tidak ada , dimasukan Ke Bab Terkait	Contoh : Sanitasi bangunan dimasukkan ke dalam bab 3 bangunan fasilitas , higiene personel dimasukkan ke bab 2 personalia
4	Bab 9 Penanganan Keluhan Terhadap Produk Dan Penarikan Kembali Produk	Keluhan dan Penarikan Produk	Perubahan judul bab
5	Bab 11 Pembuatan Dan Analisis Berdasarkan Kontrak	Bab11 Kegiatan Alih Daya	Perubahan judul bab
6	Aneks 2 Pembuatan Obat Dan Produk Biologi	Pembuatan bahan dan produk biologi untuk penggunaan manusia	Perubahan judul bab
7	Aneks 6 Pembuatan Obat Investigasi Untuk Uji Klinis	Abeks 6 pembuatan obat uji klinis	Perubahan judul bab
8	Aneks 12	Diganti menjadi bab 6 judul tetap	Perubahan aneks menjadi bab, namun judul tetap

	Cara Pengiriman Dan Penyimpanan Obat Yang Baik		
9	Aneks 13 Pelulusan Parametris	Aneks 12 Uji pelulusan real time dan pelulusan parametris	Perubahan nomer aneks dan judul aneks
10	Aneks 14 Manajemen Resiko Mutu	Aneks 13 Judul Tetap	Perubahan nomer aneks

2.3 POPP CPOB (Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik)

Semua perangkat keras dan perangkat lunak yang digunakan dalam pembuatan obat harus memenuhi syarat dan/atau divalidasi. Jika bagian dari peralatan dilengkapi dengan sistem komputer, maka kontrol kualitas dapat dilakukan secara bersamaan dan kontrol kualitas perangkat lunak harus mempertimbangkan persyaratan yang tercantum dalam aneks 7. Sistem komputer.

Validasi meliputi kualifikasi (personil, peralatan, sistem dan instrumen), kalibrasi alat ukur, dan validasi (proses dan prosedur). Istilah "validasi" juga sering digunakan secara bergantian dengan istilah evaluasi kinerja, tetapi untuk memahami sepenuhnya konsep validasi, evaluasi kinerja dibedakan dari kegiatan validasi proses. Misalnya, sertifikasi kinerja pabrik pelet dilakukan untuk menunjukkan operasi pabrik pelet, termasuk kekerasan dan keseragaman berat pelet, sedangkan validasi proses dilakukan dengan cara mengamati semua parameter kualitas pelet. Data kekakuan tablet dan keseragaman bobot untuk memenuhi persyaratan pengoperasian printer tablet dapat diperoleh dari data validasi proses.

Komponen / proses yang memerlukan kualifikasi dan/atau validasi mencakup antara lain:

1. Staf
2. Konstruksi dan desain bangunan dan fasilitas;
3. Peralatan produksi;
4. Instrumen eksperimen;
5. metode analitis;
6. Fasilitas pendukung utama, termasuk namun tidak terbatas pada sistem pengolahan air, sistem udara dan sistem udara tekan;
7. Perubahan pemasok dan/atau spesifikasi bahan baku dan bahan pengemas;
8. Transfer proses produksi dan metode analisis
9. Ubah ukuran batch
10. Sepuluh. Pemrosesan dan pengemasan
11. Prosedur pembersihan dan
12. Sistem komputerisasi.

PERENCANAAN VALIDASI

1. Hendaklah dibuat dokumen RIV yang menyajikan informasi mengenai program kerja validasi perusahaan. Dokumen ini hendaklah juga memberi rincian jadwal kerja validasi yang harus dilaksanakan dengan memerhatikan urutan pelaksanaan misal sebelum melaksanakan validasi proses:
 - Personil;
 - Alat;
 - Metode analisis;
 - Sarana penunjang kritis; dan
 - Bangunan

harus sudah terqualifikasi termasuk alat-alat ukur terkait. Lihat Contoh Format Rencana Induk Validasi

Pemantauan pencapaian RIV yang sudah ditetapkan hendaklah dilakukan secara berkala. Lihat Contoh :

- Lembar Monitoring, Cakupan Kualifikasi dan Validasi
 - Jadwal Program Kualifikasi dan Validasi
 - Jadwal Program Validasi Proses
2. Selain yang tercantum dalam buku Pedoman CPOB, RIV dapat dilengkapi juga dengan data:
- a. Personalia
 - Jumlah personil untuk kegiatan kualifikasi dan validasi
 - Kualifikasi dan pelatihan personi
 - b. Prosedur pelaksanaan kualifikasi dan validasi
 - Proses spesifik; dan
 - Kriteria keberterimaan atau pelulusan (secara umum)
 - c. Validasi dan Manajemen
 - d. Daftar Protap yang akan digunakan
 - e. Program dan Jadwal Kualifikasi dan Validasi
 - Format Rencana Induk Validasi

DOKUMENTASI

- Protokol Validasi
- Report Validasi

KUALIFIKASI

1. Kualifikasi Desain (KD) Sebelum kualifikasi desain, peralatan, sistem atau perkakas yang akan digunakan harus ditentukan.
 - Protokol Kualifikasi Desain
 - Laporan Kualifikasi Desain

2. Kualifikasi Instalasi (KI) Hasil Factory Acceptance Test (FAT) & Site Acceptance Test (SAT) wajib dipertimbangkan ketika menyiapkan Data Kualifikasi Instalasi (KI). FAT & SAT tersedia menjadi dokumen pendukung buat laporan KI.
 - Protokol Kualifikasi Instalasi
 - Laporan Kualifikasi Instalasi
3. Kualifikasi Operasional (KO) Mengoprasikan alat/mesin
 - Laporan Kualifikasi Operasional
4. Kualifikasi Kinerja (KK) kegiatan untuk menjamin seluruh fasilitas, sistem dan peralatan yang bekerja sudah terpasang dan difungsikan dan sesuai dengan tujuan penggunaan, dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang konsisten.
 - Protokol Kualifikasi Kinerja
 - Laporan Kualifikasi Kinerja

PENGENDALIAN PERUBAHAN

Validasi Ulang diperlukan juga pada kondisi:

- Otentikasi ulang juga diperlukan dalam kondisi berikut:
- Bahan aktif baru / keterlibatan pemasok.
- Ada formula baru (bahan aktif obatnya sama tapi ada bahan lain yang membuat bahan aktif obatnya susah dibilas).
- Perubahan prosedur analitis.
- Proses pembersihan diperbarui dengan mengganti mekanisme (termasuk mengubah metode pembersihan, beralih dari pembersihan manual ke pembersihan otomatis, mengganti bahan pembersih, dll.).
- Melebihi waktu yang ditentukan untuk evaluasi ulang

Perubahan signifikan yang memerlukan evaluasi ulang ditentukan oleh penilaian risiko. (POPP CPOB jilid 1,2013)

2.4 Sarana Penunjang Kritis

Sarana Penunjang Kritis Industri Farmasi

Buku pegangan teknis ini tidak memuat persyaratan untuk desain sistem udara tekan yang optimal, aplikasi industri farmasi, atau parameter desain, tetapi berisi pertimbangan desain. Atau pemeriksaan diperlukan untuk melaksanakan desain sistem udara terkompresi. (Juknis SPK - 01 I CPOB, 2013)

Petunjuk reknis ini ditujukan terutama pada udara bertekanan yang berkontak langsung dengan produk.

1. Konsep Dasar Dan Pertimbangan Desain

Rancangan Sistem Udara Bertekanan untuk industri farmasi berbeda dengan untuk industri karena persyaratan/ spesifikasi udara bertekanan terutama untuk yang berkontak langsung dengan produk tidak sama. Ada 3 (tiga) parameter utama yang hendaklah ditetapkan dahulu, sebelum mendesain Sistem Udara Bertekanan:

- Kualitas udara bertekanan
- Penggunaan udara bertekanan
- Volume udara bertekanan yang dibutuhkan/ kapasitas.

Udara bertekanan yang keluar dari sebuah kompresor dapat mengandung semua atau sebagian dari kontaminan berikut :

- Partikel debu
- Air dan uap air
- Aerosol oli dan uap oli
- Partikel (akibat gesekan)
- Mikroorganisme.

Sistem hendaklah didesain untuk menghilangkan kontaminan dan hendaklah dapat dikendalikan sampai ke hilir terhadap semua parameter di atas, begitu udara bertekanan dihasilkan. Pemantauan secara rutin hendaklah dilakukan sebelum didistribusikan, untuk memastikan kebersihan baik secara fisik maupun mikrobiologi. Mikroorganisme yang tidak diinginkan hendaklah ditetapkan berdasarkan pada :

- Kegunaan produk
- Sifat produk; dan

- Bahaya potensial terhadap konsumen.

Mekanisme pengendalian mencakup :

- Penyaringan partikel debu dan serpihan;
- Pemisahan yang dilanjutkan dengan pengeringan terhadap air dan uap air; dan
- Pemisahan yang dilanjutkan dengan filter adsorpsi aerosol oli dan uap ol

Komposisi udara kering adalah sebagai berikut:

- Nitrogen 78%
- Oksigen 21%
- Gas inert 0,94%
- Karbon dioksida 0,03 %
- Lain-lain. 0,03 %

2. Tekanan Udara

Udara terkompresi, seperti sistem pendingin udara, air murni atau air steril memiliki efek langsung pada kualitas produk, sehingga merupakan kriteria penting dalam industri farmasi. Kontrol kualitas sistem udara tekan yang digunakan untuk mendukung produksi produk farmasi, terutama udara tekan yang kontak langsung dengan produk, sangat penting untuk menjaga kualitas obat yang diterima. Udara bertekanan dan gas lain seperti nitrogen yang digunakan dalam pembuatan bahan aktif dan manufaktur farmasi, jika tidak ditangani dengan benar, dapat mencemari produk.

PERSYARATAN KUALITAS

Spesifikasi kualitas udara ditentukan oleh 3 (tiga) komponen yang demi kepraktisan dikenal sebagai PWO:

- P (Particle);
- W (air)/ kelembaban; Dan
- (minyak)/ uap minyak.

Tabel 2. Kelas Kualitas Udara menurut ISO 8573-1:2010

Kelas Kualitas	Partikulat Jumlah Maksimum Partikel per m ³			Air Titik Pengembunan Tekanan (Pressure Dew Point [PDP]) (pada tekanan atmosfer)		Oli dan Uap Oli
	0,1 - 0,5 µm	0,5 – 1,0 µm	1,0 – 5,0 µm	°F	°C	mg/m ³
0	Sesuai Spesifikasi Kebutuhan Pengguna atau pembuat alat dan lebih ketat daripada Kelas 1					
1	≤ 20.000	≤ 400	≤ 10	-100	-70	≤ 0,01
2	≤ 400.000	≤ 6.000	≤ 100	-40	-40	≤ 0,1
3	-	≤ 90.000	≤ 1.000	-4	-20	≤ 1
4	-	-	≤ 10.000	37,5	3	≤ 5
5	-	-	≤ 100.000	44,6	7	> 5
6	-	-	-	50	10	> 5

SPE dalam pedoman udara bertekanan (/SPE Good Practice Guide Processed Gases) mengusulkan atribut kualitas untuk gas tergantung dari persyaratan produk atau proses, pada tabel berikut :

Tabel 2. Atribut Kualitas untuk Gas/ Udara Bertekanan

Kemurnian Gas	Dapat digunakan untuk gas inert seperti Nitrogen, menurut Monografi USP/EU
Kelembaban (aerosol atau uap 40°C)	Aplikasi nonsteril atau steril < 2,5 g/kg (dewpoint - air)
Hidrokarbon (kandungan oli)	< 0,5 mg/m ³
Impuritas Kimiawi Lain (hanya bila dapat diterapkan)	Berdasarkan teknologi generasi/Monografi USP/EU

Bilangan Mikroba (aplikasi pada nonsteril)	Pedoman pembatasan harus ditetapkan berdasarkan batas bioburden produk. Kursus umum < 5 CFU/m ³
Bilangan Mikroba (aplikasi pada steril)	Memenuhi persyaratan partikulat yang layak berdasarkan ambang bioburden untuk area di mana produk terpapar gas bertekanan (seperti Kelas A, Kelas A/B, atau Kelas C).
Partikel (bilangan viabel dan nonviabel)	Umumnya sama dengan kondisi non-operasional di area layanan

Di bawah ini adalah tabel persyaratan lingkungan untuk produksi obat steril menurut proses pembuatannya, diambil dari pedoman GMP 2018:

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

Di mana untuk Kelas A/B klasifikasi partikel udara adalah ISO 14644 Kelas 5 nonoperasional, Kelas C adalah ISO Kelas 7, Kelas D adalah ISO Kelas 8 nonoperasional.

Dengan pertimbangan di atas dan tidak ada standar resmi CPOB/ GMP baik dari PIC/S, TGA, maupun FDA, maka disarankan penggunaan standar menurut pedoman /SPE. (Juknis SPK - 01 I CPOB, 2013)

3. Metode Pengujian Udara Bertekanan

Di bawah ini dijelaskan metode pengujian untuk 3 (tiga) sifat penting udara bertekanan, yaitu:

- Kelembaban (moisture content)
- Kandungan hidrokarbon/ minyak; dan
- Kandungan partikel dan mikroba (viabel).

Kelembaban (moisture content)

Metode ISO 8573:

- Spektroskopis;
- Kondensasi;
- Kimiawi;
- Elektris; dan
- Psikrometris.



Gambar 1



Gambar 2

Dalam praktek sehari-hari alat yang sering digunakan antara lain: *Dew Point Meter* dan higrometer. Cara kerja alat sederhana, hasil dapat dibaca langsung dengan menghubungkan ke alat. Uji ini mengukur kadar air udara bertekanan kering secara tidak langsung melalui pengukuran sampel.



Gambar 1

Gambar. Alat Mengukur Kelembaban

Kandungan Partikel dan Mikroba (Viabel)

ISO 8573 – 7 menguraikan metode uji kandungan mikroba dengan menggunakan *slit sampler*, di mana udara dialirkan ke pelat agar. Mengenai partikel padat diuraikan pada ISO 8573 - 4, yang penerapannya tergantung dari batas konsentrasi dan ukuran dari partikel padat yang terdapat dalam udara bertekanan.



Gambar 6
Handheld Particle Counter



Gambar 7
Desk Particle Counter

Gambar. Alat Handheld Particle Counter dan alat Desk Particle Counter

Alat *high pressure diffuser* digunakan untuk mengurangi tekanan udara bertekanan sebelum dihubungkan dengan *air sampler* atau penghitung partikel (*particle counter*). Skematika alat *difuser* sebagai berikut:



Gambar. Alat High Pressure Diffuser

Pengukuran bisa juga dilakukan secara tidak langsung dengan mengalirkan udara bertekanan, yang sudah dikurangi tekanannya, ke dalam air yang sudah disaring kemudian partikel dihitung dengan alat penghitung partikel jika tanpa alat *difuser*.



Handheld Microbe Air Sampler



Air Sampler

Hasil pengukuran/ penghitungan partikel nonviabel dapat langsung dibaca, sedangkan untuk partikel viabel pembacaan dilakukan setelah pembiakan agar/ inkubasi.

Gambar Handheld Microbe Air Sampler dan Air Sampler

2.5 NITROGEN

Pemilihan Nitrogen di industri Farmasi yaitu dengan pertimbangan dan tentunya mengacu pada GMP, CPOB, ISO, Sarana Penunjang. Nitrogen adalah salah satu gas yang terdapat di udara yang bidang di kategorikan sebagai inert gas yang berarti golongan gas yang tidak akan mengalami reaksi kimia dalam satu kondisi tertentu..

Konfigurasi & Skematika Sistem Udara Bertekanan

Sistem Udara Bertekanan untuk industri farmasi secara umum terdiri dari : (Sarana Penunjang Kritis. 2013)



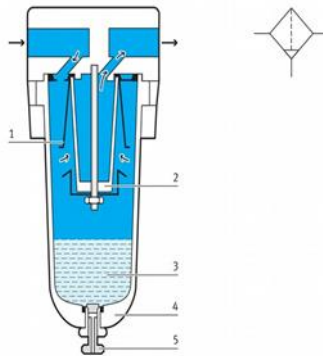
- **Kompresor** berfungsi penghasil udara bertekanan, yang lebih diutamakan menggunakan oil free lubricated compressor. Oil free dimaksud tidak ada oli di area kompresi, tapi kompresor sendiri tetap memerlukan oli untuk melumas area gigi (gear) yang dipisahkan dengan menggunakan segel.



- **Tangki udara** digunakan untuk menyediakan kebutuhan proses puncak dan meminimalkan perubahan. Tangki pendingin.



- **Pengering** : Menghilangkan uap air.



- **Filter**: Menghilangkan / menangkap air, minyak dan partikel yang terbawa oleh uap/gas yang akan di distribusikan.



- **Pipa distribusi** mendistribusikan udara ke titik pengguna pada tekanan dan kecepatan alir yang ditetapkan tanpa penurunan kualitasnya.



- **Pengatur tekanan** mengurangi tekanan udara sampai ke batas yang ditetapkan untuk pengguna akhir.



- **Perangkap kondensat:** menguras akumulasi kondensat dari pipa

a. Kualifikasi Dan Validasi Sistem

a. Kualifikasi Instalasi (KI)

- Tipe dan kapasitas dari peralatan (kompresor, filter, dll.) secara rinci;
- Konfirmasi bahwa instalasi sesuai dengan spesifikasi;
- Spesifikasi material dengan sertifikatnya;
- Catatan pengelasan (welding log);
- Uji tekanan;
- Kalibrasi instrumen/ sensor;
- Kebersihan jaringan pipa atau "blown clear";
- Penandaan peralatan; dan
- Perawatan preventif

b. Kualifikasi Operasional (KO)

- Uji kandungan parameter utama yaitu oli, air dan partikel (Particle, Water, Oil/ PWO); dan
- Pengujian instrumen pemantau.

c. Kualifikasi Kinerja (KK)

Bila hasil yang diperoleh sudah terpenuhi sesuai spesifikasi, maka uji viabel mikroorganisme dapat dilakukan. KK juga mencakup pemantauan rutin pada titik pengguna, semua titik pengguna yang kritis hendaklah dicakup.

2.6 (SOP) Standard Operating Procedure

Standar operasional prosedur (SOP) adalah pedoman atau acuan untuk melaksanakan tugas dan pekerjaan sesuai dengan fungsi dari pekerjaan tersebut. Dengan adanya SOP semua kegiatan di suatu perusahaan dapat terancang dengan baik dan dapat berjalan sesuai kemauan perusahaan. SOP dapat didefinisikan sebagai dokumen yang menjabarkan aktivitas operasional yang dilakukan sehari-hari, dengan tujuan agar pekerjaan tersebut dilakukan secara benar, tepat, dan konsisten, untuk menghasilkan produk sesuai standar yang telah ditetapkan sebelumnya (Tathagati, 2014).