



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**LAPORAN PRAKTEK KERJA PROFESI APOTEKER  
DI PT. SOHO INDUSTRI PHARMASI  
KAWASAN INDUSTRI PULOGADUNG  
JL. PULOGADUNG NO. 6 JAKARTA  
PERIODE 16 JANUARI 2012 – 9 MARET 2012**

**LAPORAN PRAKTEK KERJA PROFESI APOTEKER**

**MEGA DEWI SURYANI, S. Farm.  
1106047171**

**ANGKATAN LXXIV**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI APOTEKER  
DEPOK  
JUNI 2012**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**LAPORAN PRAKTEK KERJA PROFESI APOTEKER  
DI PT. SOHO INDUSTRI PHARMASI  
KAWASAN INDUSTRI PULOGADUNG  
JL. PULOGADUNG NO. 6 JAKARTA  
PERIODE 16 JANUARI 2012 – 9 MARET 2012**

**LAPORAN PRAKTEK KERJA PROFESI APOTEKER**  
Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Apoteker

**MEGA DEWI SURYANI, S. Farm.  
1106047171**

**ANGKATAN LXXIV**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI APOTEKER  
DEPOK  
JUNI 2012**

ii

## HALAMAN PENGESAHAN

Laporan Kerja Praktek Profesi Apoteker ini diajukan oleh :

Nama : Mega Dewi Suryani, S. Farm.

NPM : 1106047171

Program Studi : Apoteker

Judul Laporan : Laporan Praktek Kerja Profesi Apoteker di PT. SOHO Industri  
Pharmasi Kawasan Industri Pulogadung Jl. Pulogadung No. 6  
Jakarta Periode 16 Januari 2012 – 9 Maret 2012

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Apoteker pada Program Studi Apoteker - Departemen Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dian Cahyaningtyas, S.Si., Apt.

PT. SOHO Industri Pharmasi  
Bagian *Dr. Antyasil* (Bagian Mutu)

Pembimbing II : Dr. Harmita, Apt.

Penguji I : Dr. Harmita, Apt.

Penguji II : Dr. Berna Elya, M.Si., Apt.

Penguji III : Drs. Sumarno, Apt.

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 23-6-2012

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan rahmat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan laporan ini. Penulisan laporan ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Apoteker pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan laporan ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan laporan ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA UI;
2. Dr. Harmita, Apt selaku Ketua Program Profesi Apoteker dan pembimbing dari Departemen Farmasi FMIPA UI yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penulisan laporan ini;
3. Dian Cahyaningtyas, S.Si., Apt selaku *Quality Assurance Department Head* PT. SOHO Industri Pharmasi dan pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penulisan laporan ini dan mengenal lebih dalam tentang Departemen QA;
4. Seluruh dosen/staf pengajar Departemen Farmasi FMIPA UI, terutama atas ilmu pengetahuan, didikan, bantuan, dan saran selama ini;
5. Ibu Lili Sutedjo selaku *Quality Operation Division Head* yang telah memberi kesempatan penulis untuk mengenal lebih dalam tentang divisi Quality Operation.
6. Hamzah Bahmudah, S. Farm., Apt. selaku *Quality Support Section Head* atas bantuan dan bimbingannya;
7. Aditya Himawan, S. Farm., Apt. selaku *Quality Compliance Executive* atas bantuan dan dukungannya.;
8. Seluruh karyawan di Divisi *Quality Operation* atas bantuan dan kerjasamanya;

9. Keluarga tercinta, Mama, Bapak, Budi, dan seluruh keluarga besar yang selalu memberikan dukungan baik moral maupun material;
10. Teman-teman Apoteker UI Angkatan LXXIV yang telah berjuang bersama dalam suka maupun duka; dan
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya yang turut berpartisipasi dalam memberikan bantuan selama penelitian dan penyusunan laporan ini.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT akan membalas segala kebaikan dari semua pihak yang telah membantu. Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penelitian dan penyusunan laporan ini. Semoga laporan ini memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis  
2012

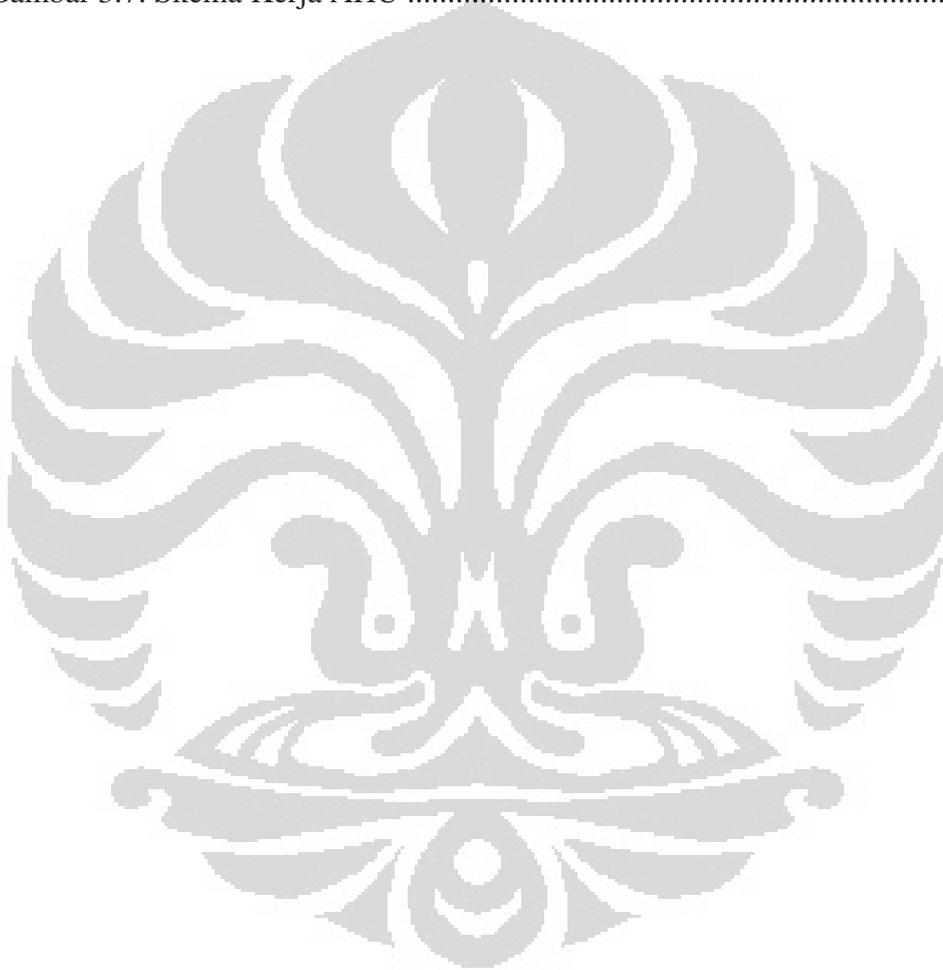
## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>ix</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Tujuan.....	2
<b>BAB 2 TINJAUAN UMUM .....</b>	<b>4</b>
2.1. Industri Farmasi .....	4
2.1.1. Pengertian Industri Farmasi .....	4
2.1.2. Persyaratan Usaha Industri Farmasi .....	4
2.1.3. Pembinaan dan Pengawasan Industri Farmasi.....	6
2.2. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) .....	8
2.2.1. Manajemen Mutu .....	8
2.2.2. Personalia.....	9
2.2.3. Bangunan dan Fasilitas .....	10
2.2.4. Peralatan.....	12
2.2.5. Sanitasi dan Higienis .....	12
2.2.6. Produksi .....	13
2.2.7. Pengawasan Mutu .....	14
2.2.8. Inspeksi Diri dan Audit Mutu .....	15
2.2.9. Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembalian .....	16
2.2.10. Dokumentasi .....	17
2.2.11. Pembuatan Analisis Berdasarkan Kontrak .....	19
2.2.12. Kualifikasi dan Validasi.....	19
<b>BAB 3 TINJAUAN KHUSUS PT. SOHO GROUP .....</b>	<b>20</b>
3.1. Sejarah SOHO Group .....	20
3.1.1. PT. ETHICA Industri Farmasi.....	20
3.1.2. PT. SOHO Industri Pharmasi.....	20
3.1.3. PT. Parit Padang .....	21
3.1.4. PT. Global Harmony Retailindo .....	22
3.1.5. PT. Universal Health Network.....	22
3.1.6. SOHO Group .....	23
3.2. Visi dan Misi SOHO Group.....	24
3.2.1. Visi SOHO Group.....	24
3.2.2. Misi SOHO Group .....	24
3.3. Struktur Organisasi Operasional .....	24

3.4. Lokasi dan Sarana PT. SOHO Industri Pharmasi .....	25
3.4.1. Ruangan Produksi di Gd. 2 .....	25
3.4.2. Ruangan Produksi di Gd. 3 .....	25
3.4.3. Ruangan Produksi di Gd. OT.....	26
3.5. Bangunan dan Fasilitas serta Sarana Penunjang .....	26
3.5.1. Desain Pabrik .....	26
3.5.2. Sistem Pengolahan Air.....	27
3.5.3. Pemanasan, Pertukaran, dan Pendingin Udara ( <i>Heating, Ventilating, and Air Conditioning/HVAC</i> ) .....	27
3.5.4. Udara Bertekanan ( <i>Compressed Air</i> ) .....	28
3.5.5. Instalasi Pengolahan Air Limbah (IPAL) .....	28
3.5.6. Pengelolaan dan Pengendalian Hama .....	29
3.6. Struktur Organisasi SOHO Group .....	29
3.6.1. Divisi Penelitian dan Pengembangan ( <i>Research         and Development</i> ).....	29
3.6.2. Divisi Operasi Mutu ( <i>Quality Operation</i> ) .....	32
3.6.3. Divisi Produksi ( <i>Production</i> ).....	39
3.6.4. Divisi Manajemen Rantai Persediaan/ <i>Supply Chain         Management (SCM)</i> .....	52
3.6.5. Divisi Teknis ( <i>Technical</i> ) .....	58
3.6.6. Departemen Validasi dan Dokumentasi ( <i>Validation and         Documentation Department /VDD</i> ).....	71
<b>BAB 4 PEMBAHASAN .....</b>	<b>74</b>
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>85</b>
5.1. Kesimpulan.....	85
5.2. Saran.....	85
<b>DAFTAR ACUAN.....</b>	<b>86</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>87</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1. Logo PT. ETHICA Industri Farmasi.....	20
Gambar 3.2. Logo PT. SOHO Industri Pharmasi .....	21
Gambar 3.3. Logo PT. Parit Padang .....	22
Gambar 3.4. Logo PT. Universal Health Network.....	22
Gambar 3.5. Logo SOHO Group .....	23
Gambar 3.6. Alur Perencanaan Produksi .....	54
Gambar 3.7. Skema Kerja AHU .....	64



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Bagan Perusahaan-Perusahaan yang Tergabung Dalam SOHO Group .....	87
Lampiran 2. Bagan Struktur Organisasi Operasional SOHO Group .....	87
Lampiran 3. Struktur Organisasi <i>Manufacturing</i> PT. SOHO Industri Pharmasi .....	88
Lampiran 4. Struktur Organisasi <i>Research &amp; Development Division</i> .....	89
Lampiran 5. Struktur Organisasi <i>Quality Operation Division</i> .....	90
Lampiran 6. Struktur Organisasi <i>Quality Assurance Department</i> .....	90
Lampiran 7. Struktur Organisasi <i>Quality Control SOHO Department</i> .....	91
Lampiran 8. Struktur Organisasi <i>Quality Control Ethica Department</i> .....	91
Lampiran 9. Struktur Organisasi <i>Production Division</i> .....	92
Lampiran 10. Struktur Organisasi <i>Supply Chain Management Division</i> .....	93
Lampiran 11. Struktur Organisasi <i>Validation And Documentation Department</i> .....	93
Lampiran 12. Struktur Organisasi <i>Technical Division</i> .....	94
Lampiran 13. Struktur Organisasi <i>Engineering Department</i> .....	95
Lampiran 14. Struktur Organisasi <i>General Affair Department</i> .....	96

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Industri farmasi merupakan salah satu industri yang menyangkut kesehatan manusia dalam rangka perwujudan kesehatan nasional. Salah satu upaya pemerintah dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat adalah dengan menjamin ketersediaan obat yang bermutu, aman, dan berkhasiat. Obat merupakan suatu produk industri farmasi yang berhubungan dengan keselamatan jiwa pemakainya, oleh karena itu industri farmasi menjadi salah satu industri yang dikontrol dan diawasi dengan ketat oleh pemerintah dan Badan Pengawasan Obat dan Makanan, baik ditinjau dari segi perizinan, produksi, peredaran, maupun kualitas obat yang diedarkan.

Suatu industri farmasi dituntut menghasilkan obat yang sedemikian rupa agar sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar (registrasi) dan tidak menimbulkan resiko yang membahayakan penggunaannya karena tidak aman, mutu rendah, atau tidak efektif. Oleh karena itu, Pemerintah mengatur bagaimana suatu industri farmasi dapat menjalankan fungsinya sebagai tempat pembuatan obat agar tujuan pengobatan dapat tercapai, yaitu konsumen mendapatkan obat yang bermutu baik, aman, dan berkhasiat. Salah satu upaya pemerintah dalam menjamin ketersediaan obat yang sesuai dengan persyaratan tersebut adalah dengan membuat dan mengeluarkan ketentuan - ketentuan yang harus diterapkan dan dilaksanakan oleh setiap industri farmasi, yaitu Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). CPOB pertama kali diterbitkan pada tahun 1988, kemudian diikuti dengan penerbitan Petunjuk Operasional Penerapan CPOB pada tahun 1989 untuk memberikan penjelasan dalam penjabaran sehingga pedoman ini dapat diterapkan secara efektif di setiap industri farmasi.

Sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi, pedoman CPOB telah direvisi sebanyak 2 (dua) kali, yaitu tahun 2001

dan 2006, untuk mengantisipasi era globalisasi dan harmonisasi dalam bidang farmasi terutama pemenuhan terhadap persyaratan dan standar produk farmasi global terkini. CPOB hendaklah diperbaiki secara berkesinambungan mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta pergeseran paradigma dalam melakukan pengawasan terhadap mutu produk.

CPOB merupakan pedoman yang bertujuan untuk menjamin obat dibuat secara konsisten, agar tercapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan memenuhi persyaratan yang telah ditentukan. Pedoman ini juga dimaksudkan untuk digunakan oleh industri farmasi sebagai dasar pengembangan aturan internal sesuai kebutuhan (Badan POM RI, 2006).

Penerapan CPOB di dalam industri farmasi dapat terlaksana dengan baik jika para personel telah memiliki pemahaman yang baik mengenai CPOB. Sumber daya manusia yang bekerja di industri farmasi hendaklah telah dibekali pendidikan tentang obat dan kefarmasian. Salah satu sumber daya manusia yang harus terdapat di industri farmasi dalam rangka penerapan CPOB yaitu profesi apoteker. Untuk mencapai peran dan tanggung jawab tersebut, apoteker dituntut memiliki pengetahuan, wawasan, keterampilan yang memadai, dan kemampuan dalam mengaplikasikan ilmunya secara profesional terutama dalam memahami kenyataan di lapangan industri. Calon apoteker perlu dibekali dengan pengetahuan dan pemahaman yang komprehensif antara teori dengan prakteknya secara langsung. Oleh karena itu, Program Profesi Apoteker Departemen Farmasi Fakultas MIPA Universitas Indonesia bekerja sama dengan PT. SOHO Industri Pharmasi dalam menyelenggarakan Praktek Kerja Profesi Apoteker (PKPA). Pelaksanaan praktek kerja berlangsung selama dua bulan dari tanggal 16 Januari hingga 9 Maret 2012.

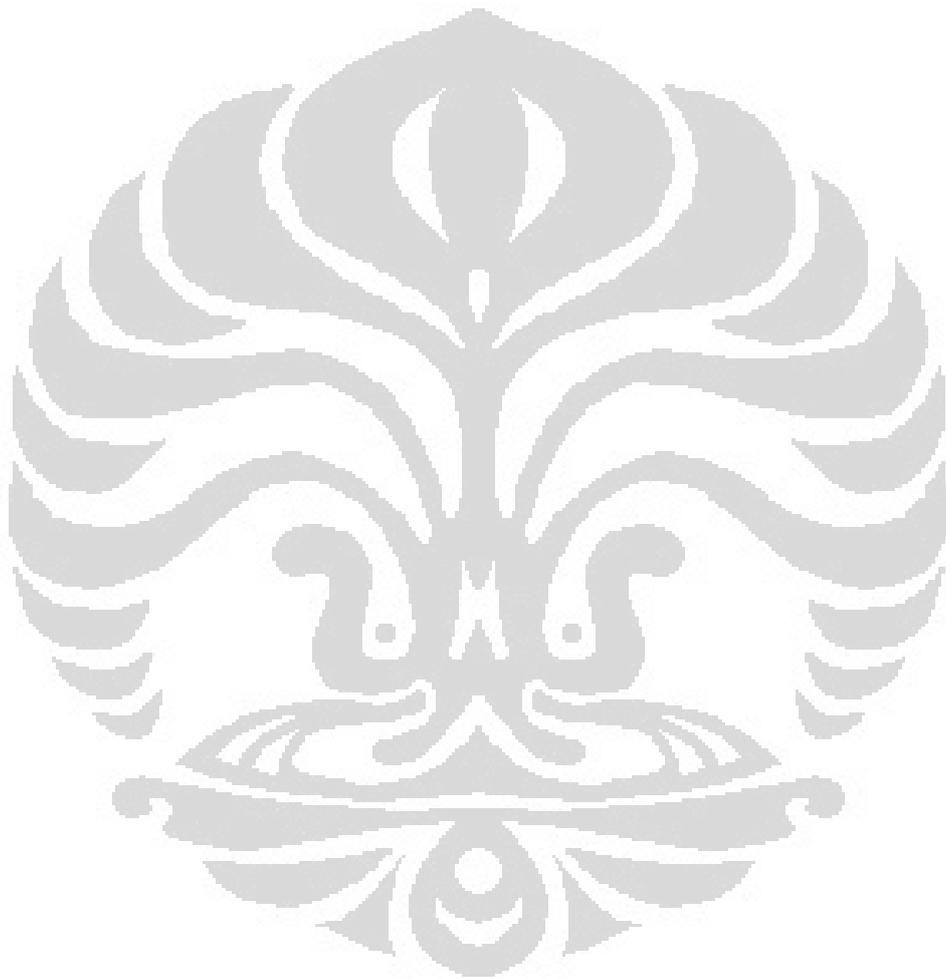
## **1.2. Tujuan**

Pelaksanaan Praktek Kerja Profesi Apoteker di industri farmasi bagi para calon apoteker bertujuan untuk:

- a. Mengetahui segala aspek tentang industri farmasi yang berhubungan dengan CPOB serta mengetahui penerapan CPOB di PT. SOHO Industri Pharmasi.

**Universitas Indonesia**

- b. Mengetahui dan memahami peran dan tanggung jawab apoteker di dalam industri farmasi.



## **BAB 2**

### **TINJAUAN UMUM**

#### **2.1. Industri Farmasi**

##### **2.1.1. Pengertian Industri Farmasi**

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 1799/Menkes/Per/XII/2010 tentang Industri Farmasi, industri farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin dari Menteri Kesehatan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat. Proses pembuatan obat dan/atau bahan obat hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi. Industri farmasi dapat melakukan kegiatan proses pembuatan obat dan/atau bahan obat untuk semua tahapan dan/atau sebagian tahapan. Pembuatan obat adalah seluruh tahapan kegiatan dalam menghasilkan obat, yang meliputi pengadaan bahan awal dan bahan pengemas, produksi, pengemasan, pengawasan mutu dan pemastian mutu sampai diperoleh obat untuk didistribusikan (Kementerian Kesehatan RI, 2010).

##### **2.1.2. Persyaratan Usaha Industri Farmasi (Kementerian Kesehatan RI, 2010)**

Industri farmasi untuk melaksanakan proses industrinya harus memenuhi ketentuan yang ditetapkan oleh pemerintah. Menurut peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 1799/Menkes/Per/XII/2010 tentang Industri Farmasi, usaha industri farmasi wajib memenuhi persyaratan sebagai berikut:

- a. Setiap pendirian industri farmasi wajib memperoleh izin industri farmasi dari Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan.
- b. Industri farmasi yang membuat obat dan/atau bahan obat yang termasuk dalam golongan narkotika wajib memperoleh izin khusus untuk memproduksi narkotika sesuai dengan ketentuan peraturan perundangundangan.

Persyaratan untuk memperoleh izin industri farmasi terdiri atas:

- a. Berbadan usaha berupa perseroan terbatas,
- b. Memiliki rencana investasi dan kegiatan pembuatan obat,
- c. Memiliki Nomor Pokok Wajib Pajak (NPWP),

- d. Memiliki secara tetap paling sedikit 3 (tiga) orang apoteker Warga Negara Indonesia (WNI) masing-masing sebagai penanggung jawab pemastian mutu, produksi dan pengawasan mutu,
- e. Komisaris dan direksi tidak pernah terlibat, baik langsung atau tidak langsung dalam pelanggaran peraturan perundang-undangan di bidang kefarmasian.

Untuk memperoleh izin industri farmasi diperlukan persetujuan prinsip yang berlaku selama 3 (tiga) tahun. Permohonan persetujuan prinsip diajukan secara tertulis kepada Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. Dalam hal permohonan persetujuan prinsip dilakukan oleh industri Penanaman Modal Asing (PMA) atau Penanaman Modal Dalam Negeri (PMDN), pemohon harus memperoleh surat persetujuan penanaman modal dari instansi yang menyelenggarakan urusan penanaman modal sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan. Persetujuan prinsip diberikan oleh Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan setelah pemohon memperoleh persetujuan Rencana Induk Pembangunan (RIP) dari Kepala BPOM. Dalam hal permohonan persetujuan prinsip telah diberikan, pemohon dapat langsung melakukan persiapan, pembangunan, pengadaan, pemasangan dan instalasi peralatan termasuk produksi percobaan dengan memperhatikan ketentuan perundang-undangan.

Setiap pendirian industri farmasi wajib memenuhi ketentuan sebagaimana diatur dalam peraturan perundang-undangan di bidang tata ruang dan lingkungan hidup. Industri farmasi wajib memenuhi persyaratan CPOB yang dibuktikan dengan sertifikat CPOB. Sertifikat CPOB berlaku selama 5 (lima) tahun sepanjang memenuhi persyaratan. Ketentuan mengenai persyaratan dan tata cara sertifikasi CPOB diatur oleh Kepala BPOM.

Izin usaha industri farmasi diberikan oleh Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan dengan rekomendasi dari Kepala BPOM. Izin ini berlaku seterusnya selama perusahaan industri farmasi tersebut memproduksi dan memenuhi ketentuan peraturan perundang-undangan. Industri farmasi yang akan melakukan perubahan bermakna terhadap pemenuhan persyaratan CPOB, baik untuk perubahan kapasitas dan/atau fasilitas produksi wajib melapor dan

mendapat persetujuan sesuai ketentuan perundang-undangan. Untuk industri farmasi Penanaman Modal Asing (PMA) masa berlakunya sesuai dengan ketentuan dalam UU No. 1 tahun 1967 tentang Penanaman Modal Asing dan peraturan pelaksanaannya.

Perusahaan industri farmasi yang telah mendapat Izin Usaha Industri wajib:

- a. Menyampaikan laporan industri secara berkala mengenai kegiatan usahanya yaitu sekali dalam enam bulan, meliputi jumlah dan nilai produksi setiap obat atau bahan obat yang dihasilkan serta sekali dalam satu tahun.
- b. Melaksanakan upaya keseimbangan dan kelestarian sumber daya alam serta pencegahan timbulnya kerusakan dan pencemaran terhadap lingkungan hidup akibat kegiatan industri farmasi yang dilakukannya;
- c. Melaksanakan upaya yang menyangkut keamanan dan keselamatan alat, bahan baku dan bahan penolong, proses serta hasil produksinya termasuk pengangkutannya dan keselamatan kerja;
- d. Melakukan Analisa Mengenai Dampak Lingkungan (AMDAL) yang berlaku bagi jenis-jenis industri yang telah ditetapkan dan kewajiban untuk melakukannya setelah memperoleh Izin Usaha Industri Farmasi.

### 2.1.3. Pembinaan dan Pengawasan Industri Farmasi

Pembinaan terhadap pengembangan industri farmasi dilakukan oleh Kepala BPOM. Dalam melaksanakan pengawasan, tenaga pengawas dapat memasuki setiap tempat yang digunakan dalam kegiatan pembuatan, penyimpanan, pengangkutan dan perdagangan obat dan bahan obat untuk memeriksa, meneliti dan mengambil contoh, membuka dan meneliti kemasan obat, serta memeriksa dokumen atau catatan lain yang diduga memuat keterangan mengenai kegiatan pembuatan, penyimpanan, pengangkutan dan perdagangan obat dan bahan obat. Tenaga pengawas juga dapat mengambil gambar (foto) seluruh atau sebagian fasilitas dan peralatan yang digunakan dalam pembuatan, penyimpanan, pengangkutan dan/atau perdagangan obat dan bahan obat. Pelanggaran terhadap ketentuan yang tercantum dalam peraturan Menteri

Kesehatan Republik Indonesia No. 1799/Menkes/Per/XII/2010 tentang Industri Farmasi dapat dikenakan sanksi administratif berupa:

- a. Peringatan secara tertulis (diberikan oleh Kepala BPOM);
- b. Larangan mengedarkan untuk sementara waktu dan/atau perintah untuk penarikan kembali obat atau bahan obat dari peredaran bagi obat atau bahan obat yang tidak memenuhi standar dan persyaratan keamanan, khasiat, atau mutu (diberikan oleh Kepala BPOM);
- c. Perintah pemusnahan obat atau bahan obat jika terbukti tidak memenuhi persyaratan keamanan, khasiat atau mutu (diberikan oleh Kepala BPOM);
- d. Penghentian sementara kegiatan (diberikan oleh Kepala BPOM);
- e. Pembekuan izin industri farmasi (diberikan oleh Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan atas rekomendasi Kepala BPOM);
- f. Pencabutan izin industri farmasi (diberikan oleh Direktur Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan atas rekomendasi Kepala BPOM).

Izin usaha industri farmasi dapat dicabut dalam hal:

- a. Perusahaan industri farmasi yang telah mendapat Izin Usaha Industri Farmasi melakukan pemindahtanganan hak milik Izin Usaha Industri Farmasi dan perluasan tanpa memiliki izin sesuai dengan ketentuan dalam Surat Keputusan ini; dan atau
- b. Perusahaan industri farmasi yang telah mendapat Izin Usaha Industri Farmasi tidak menyampaikan informasi industri farmasi secara berturut – turut 3 (tiga) kali atau dengan sengaja menyampaikan informasi yang tidak benar; dan atau
- c. Perusahaan industri farmasi yang telah mendapat Izin Usaha Industri Farmasi melakukan pemindahan lokasi usaha industri tanpa persetujuan tertulis terlebih dahulu dari menteri; dan atau
- d. Perusahaan industri farmasi yang telah mendapat Izin Usaha Industri Farmasi dengan sengaja memproduksi obat jadi atau bahan baku obat yang tidak memenuhi persyaratan dan ketentuan yang berlaku, obat palsu; dan atau
- e. Tidak dipenuhinya ketentuan dalam Izin Usaha Industri Farmasi yang ditetapkan dalam Surat Keputusan.

## **2.2. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) (BPOM, 2006)**

Cara pembuatan obat yang baik bertujuan untuk menjamin obat dibuat secara konsisten, memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu. Pada pembuatan obat, pengendalian menyeluruh adalah sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu tinggi. Pembuatan secara sembarangan tidak dibenarkan bagi produk yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa, atau memulihkan atau memelihara kesehatan. Suatu produk tidak hanya lulus dari serangkaian pengujian tapi yang lebih penting adalah bahwa mutu harus dibentuk ke dalam produk tersebut. Mutu obat tergantung pada bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personil yang hebat. Pemastian mutu suatu obat tidak hanya mengandalkan pada pelaksanaan pengujian tertentu saja, namun obat hendaklah dibuat dalam kondisi yang dikendalikan dan dipantau secara cermat.

CPOB ini merupakan pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunaannya, bila perlu dapat dilakukan penyesuaian pedoman dengan syarat bahwa standar mutu obat yang telah ditentukan tetap tercapai.

### **2.2.1. Manajemen Mutu**

Industri farmasi harus membuat obat sedemikian rupa agar sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar, dan tidak menimbulkan risiko yang membahayakan penggunanya karena tidak aman, mutu rendah, atau tidak efektif. Manajemen bertanggung jawab untuk pencapaian tujuan ini melalui suatu kebijakan mutu yang memerlukan partisipasi dan komitmen dari semua jajaran di semua departemen dalam perusahaan, para pemasok, dan distributor. Unsur dasar manajemen mutu adalah suatu tindakan infrastruktur atau sistem mutu yang tepat mencakup struktur organisasi, prosedur, proses, dan sumber daya, dan tindakan sistematis diperlukan untuk mendapatkan kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, sehingga produk yang dihasilkan akan selalu memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.

Pemastian mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua hal baik secara tersendiri maupun secara kolektif yang akan mempengaruhi mutu dari obat yang dihasilkan. Pemastian mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat dihasilkan dengan mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Pengawasan mutu adalah bagian dari CPOB yang berhubungan dengan pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta dengan organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan dan bahwa bahan yang belum diluluskan tidak digunakan serta produk yang belum diluluskan tidak dijual atau dipasok sebelum mutunya dinilai dan dinyatakan memenuhi syarat. Setiap industri farmasi hendaklah mempunyai fungsi pengawasan mutu. Fungsi ini hendaklah independen dari bagian lain. Pengawasan mutu secara menyeluruh juga mempunyai tugas lain, antara lain menetapkan, memvalidasi dan menerapkan semua proses pengawasan mutu, mengevaluasi, mengawasi, dan menyimpan baku pembanding, memastikan kebenaran bahan dan produk, memastikan bahwa stabilitas dari zat aktif dan obat jadi dipantau, mengambil bagian dalam investigasi keluhan yang terkait dengan mutu produk, dan ikut mengambil bagian dalam pemantauan lingkungan. Personil pengawasan mutu hendaklah memiliki akses ke area produksi untuk melakukan pengambilan sampel dan investigasi sampel bila diperlukan.

Pengkajian mutu produk secara berkala hendaklah dilakukan terhadap semua obat terdaftar termasuk produk ekspor, dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses, kesesuaian dari spesifikasi bahan awal, bahan pengemas, dan obat jadi untuk melihat tren dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan untuk produk dan proses.

### 2.2.2. Personalia

Sumber daya manusia sangat penting dalam pembentukan dan penerapan sistem pemastian mutu yang memuaskan dan pembuatan obat yang benar. Oleh sebab itu industri farmasi bertanggung jawab untuk menyediakan personil yang terqualifikasi dalam jumlah yang memadai untuk melaksanakan semua tugas. Tiap personil hendaklah memahami prinsip CPOB dan memperoleh pelatihan awal dan

berkesinambungan termasuk instruksi mengenai higienis yang berkaitan dengan pekerjaan. Industri farmasi harus memiliki struktur organisasi. Tugas spesifik dan kewenangan dari personil pada posisi penanggungjawab hendaklah dicantumkan dalam uraian tugas tertulis. Hendaklah aspek penerapan CPOB tidak ada yang terlewatkan ataupun tumpang tindih dalam tanggung jawab yang tercantum dalam uraian tugas.

Personil kunci mencakup kepala bagian produksi, kepala bagian pengawasan mutu dan kepala bagian manajemen mutu (pemastian mutu). Posisi utama tersebut dijabat oleh personil purna waktu. Kepala bagian produksi dan kepala bagian manajemen mutu (pemastian mutu) / kepala bagian pengawasan mutu harus independen satu terhadap yang lain.

Industri farmasi hendaklah memberikan pelatihan bagi seluruh personil karena tugasnya harus berada dalam area produksi, gudang penyimpanan atau laboratorium (termasuk personil teknik, perawatan dan petugas kebersihan), dan bagi personil lain yang kegiatannya dapat berdampak pada mutu produk. Disamping pelatihan dasar dalam teori dan praktik CPOB, personil baru hendaklah mendapat pelatihan sesuai dengan tugas yang diberikan. Pelatihan berkesinambungan hendaklah juga diberikan, dan efektifitas penerapannya hendaklah dinilai secara berkala. Hendaklah tersedia program pelatihan yang disetujui kepala bagian masing-masing dan catatan pelatihan hendaklah disimpan. Setelah mengadakan pelatihan, prestasi karyawan dinilai untuk menentukan apakah mereka telah memiliki kualifikasi yang memadai untuk melaksanakan tugas yang diberikan kepadanya.

### 2.2.3. Bangunan dan Fasilitas

Bangunan dan fasilitas untuk pembuatan obat hendaklah memiliki desain, konstruksi dan letak yang memadai, serta disesuaikan kondisinya dan dirawat dengan baik untuk memudahkan pelaksanaan operasi yang benar. Tata letak dan desain ruangan harus dibuat sedemikian rupa untuk memperkecil risiko terjadinya kekeliruan, pencemaran silang dan kesalahan lain, dan memudahkan pembersihan, sanitasi dan perawatan yang efektif untuk menghindari pencemaran silang, penumpukan debu atau kotoran, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu

obat. Adapun syarat-syarat bangunan dan fasilitas menurut CPOB adalah sebagai berikut:

- a. Lokasi bangunan hendaklah sedemikian rupa untuk mencegah terjadinya pencemaran dari lingkungan sekelilingnya, seperti pencemaran dari udara, tanah dan air maupun dari kegiatan di dekatnya;
- b. Bangunan dan fasilitas hendaklah dikonstruksi, dilengkapi dan dirawat dengan tepat agar memperoleh perlindungan maksimal dari pengaruh cuaca, banjir, rembesan melalui tanah serta masuk dan bersarangnya binatang kecil, tikus, burung, serangga atau hewan lainnya;
- c. Dalam menentukan rancang bangun dan tata letak hendaklah dipertimbangkan hal-hal sebagai berikut: kesesuaian dengan kegiatan lain, yang mungkin dilakukan dalam sarana yang sama atau dalam sarana yang berdampingan;
- d. Tata letak ruang yang sedemikian rupa untuk memungkinkan kegiatan produksi dilaksanakan di daerah yang letaknya diatur secara logis dan berhubungan mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang disyaratkan; luasnya ruang kerja yang memungkinkan penempatan peralatan dan bahan secara teratur dan logis serta terlaksananya kegiatan, kelancaran arus kerja, komunikasi dan pengawasan yang efektif; pencegahan penggunaan kawasan industri sebagai lalu lintas umum;
- e. Daerah pengolahan produk steril dipisahkan dari daerah produksi lain serta dirancang dan dibangun secara khusus;
- f. Obat yang mengandung golongan penisilin dan sefalosporin diproduksi dalam suatu bangunan yang terpisah dilengkapi peralatan pengendali udara;
- g. Permukaan bagian dalam ruangan (dinding, lantai dan langit-langit) hendaklah licin, bebas dari keretakan dan sambungan yang terbuka serta mudah dibersihkan dan bila perlu mudah didesinfeksi. lantai dan dinding di daerah pengolahan dibuat dari bahan kedap air, permukaannya rata dan memungkinkan pembersihan secara cepat dan efisien. sudut-sudut antara

dinding, lantai dan langit-langit dalam daerah-daerah kritis hendaklah dibentuk lengkungan;

- h. Saluran air limbah hendaklah cukup besar dan mempunyai bak kontrol serta ventilasi yang baik;
- i. Bangunan memiliki penerangan yang efektif dan mempunyai ventilasi dengan fasilitas pengendali udara.

#### 2.2.4. Peralatan

Peralatan untuk pembuatan obat hendaklah memiliki desain dan konstruksi yang tepat, ukuran yang memadai serta ditempatkan dan dikualifikasi dengan tepat agar mutu obat terjamin sesuai serta seragam dari bets ke bets dan untuk memudahkan pembersihan serta perawatan. Permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan baku, produk antara, produk ruahan atau obat jadi tidak boleh menimbulkan reaksi, adisi atau absorpsi yang dapat mempengaruhi identitas, mutu atau kemurnian di luar dari batas yang telah ditentukan.

Peralatan sebaiknya dapat dibersihkan dengan mudah, baik bagian dalam maupun bagian luar, serta tidak boleh menimbulkan akibat yang merugikan terhadap produk. Pemasangan dan penempatan peralatan diatur sedemikian rupa sehingga proses produksi dapat berjalan secara efektif dan efisien. Peralatan hendaklah dirawat menurut jadwal yang tepat supaya tetap berfungsi dengan baik dan mencegah terjadinya pencemaran yang dapat mengubah identitas, mutu atau kemurnian produk. Peralatan yang rusak harus dikeluarkan dari area produksi dan pengawasan mutu, atau setidaknya diberi penandaan yang jelas.

#### 2.2.5. Sanitasi dan Higienis

Tingkat sanitasi dan higienis yang tinggi hendaklah diterapkan pada setiap aspek pembuatan obat. Ruang lingkup sanitasi dan higienis meliputi personil, bangunan, peralatan dan perlengkapan, bahan produksi serta wadahnya, dan segala sesuatu yang dapat merupakan sumber kontaminasi produk. Sumber kontaminasi potensial hendaklah dihilangkan melalui suatu program sanitasi dan higienis yang menyeluruh dan terpadu, serta program tersebut senantiasa dievaluasi secara berkala untuk menjamin efektifitasnya.

Pembersihan mesin dapat mencegah adanya kontaminasi terhadap produk. Tiap kali sebelum dipakai, kebersihan peralatan diperiksa untuk memastikan bahwa semua produk atau bahan dari batch sebelumnya telah dihilangkan. Metode pembersihan dengan cara vakum atau cara basah lebih dianjurkan. Penggunaan udara bertekanan dan sikat sedapat mungkin dihindari karena dapat menambah risiko pencemaran produk. Pembersihan dan sanitasi peralatan serta wadah yang digunakan dalam pembuatan obat hendaklah tercakup dalam suatu prosedur tertulis yang cukup rinci. Penerapan higienis perorangan meliputi pemeriksaan kesehatan, menjaga kebersihan diri, memakai alat pelindung diri (APD) dengan baik, menjaga kesehatan dan beberapa peraturan lain di area produksi. Semua personil hendaklah menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat direkrut. Selain itu, hendaklah dilakukan juga pemeriksaan kesehatan kerja dan kesehatan personil secara berkala.

#### 2.2.6. Produksi

Produksi obat 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 (registrasi). Produksi obat membutuhkan sarana gedung produksi-pengemasan-penyimpanan, material yang memenuhi persyaratan, peralatan yang terqualifikasi dan terkalibrasi, personalia yang terlatih dan berkualitas, proses produksi yang tervalidasi dan dokumen produksi yang sah yang dapat ditelusuri. Mutu suatu obat tidak hanya ditentukan oleh hasil analisa terhadap produk akhir melainkan juga oleh mutu yang dibangun selama tahapan proses produksi sejak pemilihan bahan awal, penimbangan, proses produksi personalia, bangunan, peralatan kebersihan, dan higienis sampai dengan pengemasan.

Produksi hendaklah dilakukan dan diawasi oleh personil yang kompeten. Prosedur produksi dibuat oleh penanggung jawab produksi bersama dengan penanggung jawab pengawasan mutu yang dapat menjamin obat yang dihasilkan memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan. Prosedur kerja standar hendaklah tertulis, mudah dipahami dan dipatuhi oleh karyawan produksi, serta

didokumentasikan. Dokumentasi setiap langkah dilakukan dengan cermat, tepat dan ditangani oleh karyawan yang melaksanakan tugas.

#### 2.2.7. Pengawasan Mutu

Pengawasan mutu merupakan bagian yang penting dari CPOB untuk memastikan bahwa produk yang dibuat senantiasa konsisten dan mempunyai mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaannya. Keterlibatan dan tanggung jawab semua pihak yang berkepentingan dalam seluruh rangkaian pembuatan adalah mutlak untuk mencapai sasaran mutu yang ditetapkan mulai dari saat obat dibuat sampai pada distribusi obat jadi. Pengawasan mutu hendaklah mencakup semua kegiatan analisis yang dilakukan di laboratorium, termasuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, produk antara, produk ruahan dan produk jadi. Kegiatan ini juga mencakup uji stabilitas, program pemantauan lingkungan, pengujian yang dilakukan dalam rangka validasi, penanganan sampel pertinggal, menyusun dan memperbarui spesifikasi bahan dan produk serta metode pengujiannya.

Tiap personil yang bertugas melakukan kegiatan laboratorium hendaklah memiliki pendidikan, mendapat pelatihan dan pengalaman yang sesuai untuk memungkinkan pelaksanaan tugas dengan baik. Personil hendaklah memakai pakaian pelindung dan alat pengaman seperti masker, kaca mata pelindung, dan sarung tangan tahan asam atau basa sesuai tugas yang dilaksanakan. Peralatan, instrumen dan perangkat lunak terkait hendaklah dikualifikasi atau divalidasi, dirawat dan dikalibrasi dalam selang waktu yang telah ditetapkan dan dokumentasinya disimpan. Prosedur pengujian hendaklah divalidasi dengan memperhatikan fasilitas dan peralatan yang ada sebelum prosedur tersebut digunakan dalam pengujian rutin.

Dokumentasi dan prosedur pelulusan yang diterapkan bagian pengawasan mutu hendaklah menjamin bahwa pengujian yang diperlukan telah dilakukan sebelum bahan yang digunakan dalam produksi dan produk yang disetujui sebelum didistribusikan. Personil pengawasan mutu hendaklah memiliki akses ke area produksi untuk pengambilan sampel dan penyelidikan yang diperlukan.

Personil, bangunan dan fasilitas, serta peralatan laboratorium hendaklah sesuai untuk segala jenis tugas yang ditentukan dan skala kegiatan pembuatan obat.

#### 2.2.8. Inspeksi Diri dan Audit Mutu

Inspeksi diri bertujuan untuk mengevaluasi apakah semua aspek produksi dan pengawasan mutu industri farmasi memenuhi ketentuan CPOB. 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. Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara rutin dan pada situasi khusus, misalnya dalam hal terjadi penarikan kembali obat jadi atau terjadi penolakan yang berulang. Semua saran untuk tindakan perbaikan supaya dilaksanakan. Prosedur dan catatan inspeksi diri hendaklah didokumentasikan dan dibuat program tindak lanjut yang efektif.

Inspeksi diri meliputi seluruh aspek yang tercantum dalam CPOB, yaitu antara lain personalia, bangunan termasuk fasilitas untuk personil, perawatan bangunan dan peralatan, penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi, peralatan, pengolahan dan pengawasan selama proses, pengawasan mutu, dokumentasi, sanitasi dan higienis, program validasi dan revalidasi, kalibrasi alat atau sistem pengukuran, prosedur penarikan kembali obat jadi, penanganan keluhan, pengawasan label, hasil inspeksi diri sebelumnya dan tindakan perbaikan. Inspeksi diri dilakukan oleh suatu tim, yang terdiri dari tiga (3) anggota yang berpengalaman dalam bidangnya masing-masing dan memahami CPOB. Anggota tim tersebut dapat dibentuk baik dari dalam atau dari luar perusahaan, tetapi tiap anggota hendaklah bersifat independen dalam melakukan inspeksi.

Inspeksi diri dapat dilakukan per bagian sesuai dengan kebutuhan perusahaan, namun inspeksi diri yang menyeluruh dilakukan minimal satu kali dalam setahun. Frekuensi inspeksi diri hendaklah tertulis dalam prosedur tetap inspeksi diri. Setelah inspeksi diri selesai dilaksanakan, perlu ada laporan inspeksi diri dan evaluasi laporan serta tindakan perbaikan. Penyelenggaraan audit mutu berguna sebagai pelengkap inspeksi diri. Audit mutu meliputi pemeriksaan dan penilaian semua atau sebagian dari sistem manajemen dengan tujuan spesifik

untuk meningkatkan mutu. Audit mutu umumnya dilaksanakan oleh spesialis dari luar atau independen atau tim yang dibentuk khusus untuk hal ini oleh manajemen perusahaan.

#### 2.2.9. Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembalian

Semua keluhan dan informasi lain yang berkaitan dengan kemungkinan terjadi kerusakan obat hendaklah dikaji dengan teliti sesuai dengan prosedur tertulis. Untuk menangani semua kasus yang mendesak hendaklah disusun suatu sistem, bila perlu mencakup penarikan kembali produk yang diketahui atau diduga cacat dari peredaran secara cepat dan efektif.

Penarikan kembali produk dapat berupa satu atau beberapa bets atau seluruh bets produk tertentu dari semua peredaran distribusi. Hal ini dilakukan bila terdapat produk yang tidak memenuhi persyaratan kualitas (cacat mutu) bila ada laporan mengenai reaksi yang merugikan yang serius serta beresiko terhadap kesehatan. Penarikan kembali ini dapat mengakibatkan penundaan atau penghentian pembuatan obat tersebut. Penarikan kembali produk dilakukan oleh personil yang bertanggung jawab untuk melaksanakan dan mengkoordinasikan penarikan kembali produk dan hendaklah ditunjang oleh staf yang memadai untuk menangani semua aspek penarikan kembali sesuai dengan tingkat urgensinya. Personil tersebut hendaklah independen terhadap bagian penjualan dan pemasaran. Keputusan penarikan kembali produk dapat diprakarsai oleh industri farmasi atau atas perintah Otoritas Pengawasan Obat, serta secara interen hendaklah datang dari Kepala Bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan manajemen perusahaan.

Produk kembalian adalah obat jadi yang telah beredar, yang kemudian dikembalikan ke industri farmasi karena keluhan mengenai kerusakan, daluwarsa, atau alasan lain misalnya kondisi wadah yang dapat menimbulkan keraguan akan identitas, mutu, jumlah dan keamanan obat yang bersangkutan. Berdasarkan hasil evaluasi, produk kembalian dapat dikategorikan sebagai berikut:

- a. Produk kembalian yang masih memenuhi spesifikasi dan karena itu dapat dikembalikan ke dalam persediaan;

- b. Produk kembalian yang dapat diproses ulang;
- c. Produk kembalian yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang.

Produk kembalian yang tidak dapat diolah ulang hendaklah dimusnahkan. Prosedur pemusnahan bahan atau pemusnahan produk yang ditolak hendaklah disiapkan. Prosedur ini mencakup tindakan pencegahan terhadap pencemaran lingkungan dan penyalahgunaan bahan atau produk oleh orang yang tidak mempunyai wewenang. Pemusnahan produk harus didokumentasikan, mencakup berita acara pemusnahan yang diberi tanggal dan ditandatangani oleh personil yang melaksanakan dan personil yang menyaksikan pemusnahan.

#### 2.2.10. Dokumentasi

Dokumentasi adalah bagian dari sistem informasi manajemen dan dokumentasi yang baik merupakan bagian yang esensial dari pemastian mutu. Dokumentasi yang jelas adalah fundamental untuk memastikan bahwa tiap personil menerima uraian tugas yang relevan secara jelas dan rinci sehingga memperkecil resiko terjadi salah tafsir dan kekeliruan yang biasanya timbul karena hanya mengandalkan komunikasi lisan. Spesifikasi, Dokumen Produksi Induk/Formula Pembuatan, prosedur, metode dan instruksi, laporan dan catatan harus bebas dari kekeliruan dan tersedia secara tertulis. Keterbacaan dokumen adalah sangat penting. Spesifikasi menguraikan secara rinci persyaratan yang harus dipenuhi produk atau bahan yang digunakan atau diperoleh selama pembuatan. Dokumen ini merupakan dasar untuk mengevaluasi mutu. Dokumen spesifikasi yang diperlukan yaitu spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi yang disahkan dengan benar dan diberi tanggal; jika perlu tersedia juga spesifikasi bagi produk antara dan produk ruahan. Spesifikasi bahan awal dan bahan pengemas mencakup deskripsi bahan, petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan, persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan, kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan, serta batas waktu penyimpanan sebelum dilakukan pengujian kembali. Spesifikasi produk antara dan produk ruahan hendaklah tersedia apabila produk tersebut dibeli atau dikirim, atau apabila data dari produk antara digunakan untuk mengevaluasi

produk jadi. Spesifikasi produk antara dan produk ruahan hendaklah mirip dengan spesifikasi bahan awal atau produk jadi sesuai keperluan. Spesifikasi produk jadi mencakup nama produk yang ditentukan dan kode produk, formula/komposisi atau rujukan, deskripsi bentuk sediaan dan uraian mengenai kemasan, termasuk ukuran kemasan, petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan, persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan, kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan khusus, serta masa edar atau simpan.

Dokumen yang termasuk dalam dokumen produksi adalah Dokumen Produksi Induk, Prosedur Produksi Induk dan Catatan Produksi Bets. Dokumen Produksi Induk berisi formula produksi dari suatu produk dalam bentuk sediaan dan kekuatan tertentu, tidak tergantung dari ukuran bets. Prosedur Produksi Induk terdiri dari dua dokumen, yaitu Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk. Masing-masing prosedur tersebut berisi prosedur pengolahan dan prosedur pengemasan yang rinci untuk suatu produk dengan bentuk sediaan, kekuatan dan ukuran bets spesifik. Catatan Produksi Bets, terdiri dari Catatan Pengolahan Bets dan Catatan Pengemasan Bets, yang berisi semua data dan informasi yang berkaitan dengan pelaksanaan produksi dari suatu bets produk. Dokumen Produksi Induk, Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk (Formula Pembuatan, Instruksi Pengolahan dan Instruksi Pengemasan) menyatakan seluruh bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan serta menguraikan semua operasi pengolahan dan pengemasan. Prosedur berisi cara untuk melaksanakan operasi tertentu, misalnya pembersihan, berpakaian, pengendalian lingkungan, pengambilan sampel, pengujian dan pengoperasian peralatan, sedangkan catatan menyajikan riwayat tiap bets produk, termasuk distribusinya dan semua keadaan relevan yang berpengaruh pada mutu produk akhir. Prosedur dan catatan mencakup penerimaan, pengambilan sampel, pengujian dan lain-lain. Menurut CPOB, hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan penerimaan untuk tiap pengiriman tiap bahan awal, bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak. Selain itu, hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengambilan sampel yang mencakup personil yang diberi wewenang mengambil sampel, metode dan alat yang harus digunakan, jumlah yang harus diambil dan segala tindakan pengamanan yang harus diperhatikan untuk

menghindarkan kontaminasi terhadap bahan atau segala penurunan mutu. Pengujian bahan dan produk yang diperoleh dari tiap tahap produksi juga memerlukan prosedur tertulis yang menguraikan metode dan alat yang harus digunakan dalam pengujian.

#### 2.2.11. Pembuatan Analisis Berdasarkan Kontrak

Pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak dilakukan jika suatu perusahaan membuat produk di perusahaan lain atau sebaliknya. Pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak harus dibuat secara benar, disetujui dan dikendalikan untuk menghindari kesalahpahaman yang dapat menyebabkan produk atau pekerjaan dengan mutu yang tidak memuaskan. Kontrak tertulis antara pemberi kontrak dengan penerima kontrak harus dibuat secara jelas dalam hal tanggung jawab dan kewajiban masing-masing pihak. Kontrak harus menyatakan secara jelas prosedur pelulusan tiap batch produk untuk diedarkan yang menjadi tanggung jawab penuh Kepala Bagian Manajemen Mutu (Pengawasan Mutu).

#### 2.2.12. Kualifikasi dan Validasi

CPOB mensyaratkan industri farmasi untuk mengidentifikasi validasi yang diperlukan sebagai bukti pengendalian terhadap aspek kritis dari kegiatan yang dilakukan. Perubahan signifikan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang dapat mempengaruhi mutu produk hendaklah divalidasi. Unsur utama program validasi hendaklah dirinci dengan jelas dan didokumentasikan di dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen setara. RIV hendaklah merupakan dokumen yang singkat, tepat dan jelas. RIV hendaklah mencakup sekurang-kurangnya data sebagai berikut: kebijakan validasi; struktur organisasi kegiatan validasi; ringkasan fasilitas, sistem, peralatan dan proses yang akan divalidasi; format dokumen: format protokol dan laporan validasi, perencanaan dan jadwal pelaksanaan; pengendalian perubahan; dan acuan dokumen yang digunakan. Protokol validasi merinci langkah kritis dan kriteria penerimaan. Laporan harus dibuat mengacu pada protokol kualifikasi dan/atau protokol validasi dan memuat ringkasan hasil yang diperoleh, tanggapan terhadap penyimpangan yang terjadi, kesimpulan dan rekomendasi perbaikan.

## BAB 3 TINJAUAN KHUSUS PT. SOHO GROUP

### 3.1. Sejarah PT. SOHO Group

#### 3.1.1. PT. ETHICA Industri Farmasi

PT. ETHICA Industri Farmasi merupakan perusahaan pertama yang didirikan oleh Meneer Tan Tjhoen Lim (*The Founder*) pada tanggal 30 November 1946. Mula-mula didirikan dengan nama N.V. ETHICA HANDEL MY., yang di kemudian hari menjadi PT. ETHICA Industri Farmasi. Perusahaan ini merupakan perusahaan pertama di Indonesia yang memproduksi obat-obatan injeksi (steril) di pasar resep (Ethical). Saat ini, PT. ETHICA Industri Farmasi telah memiliki lebih dari 100 jenis produk.



Gambar 3.1. Logo PT. ETHICA Industri Farmasi

#### 3.1.2. PT. SOHO Industri Pharmasi

Perusahaan kedua yang didirikan pada tanggal 18 Juli 1951 sebagai “*sister company*” PT. ETHICA Industri Farmasi adalah PT. SOHO Industri Pharmasi. Perusahaan ini didirikan dengan tujuan untuk memasuki pasar dengan produk-produk oral terutama di pasar resep. Dalam perkembangannya, di tahun 1996, PT. SOHO Industri Pharmasi mulai memasuki pasar obat bebas (OTC). Perusahaan yang mendapat predikat “*The Fastest Growing Company among Top Twenty Pharmaceutical Companies*” (sumber: *Independent Survey*) ini, dikenal juga sebagai “*PIIONEER & TRENDSETTER NATURAL MEDICINE*” di pasar resep. Melaksanakan secara konsisten CPOB dan juga telah menerapkan sistem manajemen mutu ISO 9001 : 2008. Saat ini, PT. SOHO Industri Pharmasi memiliki lebih dari 180 jenis produk.

Logo PT. SOHO Industri Pharmasi memiliki bentuk dasar batu permata/*diamond* bersudut empat dengan warna merah. Warna merah tersebut

merupakan cerminan etos kerja dan falsafah yang secara adil menjaga selalu keseimbangan komunikasi dan perlakuan ke semua arah, demi kemajuan dan keberhasilan bersama. Berlian (*diamond*) merupakan lambang keabadian, bernilai tinggi dan sangat berharga, yang merupakan wujud usaha perusahaan dalam memberikan pelayanan kepada pelanggan.

SOHO adalah kependekan dari *Societas Honorabilis* (bahasa latin), yang artinya adalah masyarakat/perkumpulan orang-orang yang terhormat dan terpuja karena perilaku hidupnya yang terpuji. Hal ini berarti bahwa para pendiri, jajaran manajemen, dan seluruh karyawan dari perusahaan adalah orang-orang terhormat dan terpuja yang selalu menjaga integritas dan kredibilitas yang tinggi dalam menjalankan usaha.



Gambar 3.2. Logo PT. SOHO Industri Pharmasi

### 3.1.3. PT. Parit Padang

PT. Parit Padang didirikan pada tanggal 7 Agustus 1956. Kata Parit Padang diambil dari nama salah satu kota kecamatan di Pulau Bangka yang merupakan tempat kelahiran pendiri. Perusahaan ini didirikan untuk dapat mengambil alih pendistribusian produk-produk PT. ETHICA Industri Farmasi dan PT. SOHO Industri Pharmasi. PT. Parit Padang juga bekerja sama dengan principal-principal besar lainnya seperti : AstraZaneca Indonesia, Pfizer, Nestle, dan La Tulipe.

PT. Parit Padang memiliki 26 cabang, yaitu Jakarta (3 cabang), Tangerang, Bogor, Cirebon, Bandung, Semarang, Solo, Yogyakarta, Surabaya (2 cabang), Malang, Denpasar, Medan, Pekanbaru, Padang, Jambi, Palembang, Bandar Lampung, Pontianak, Banjarmasin, Samarinda, Makassar, Manado, dan Batam.

Logo PT. Parit Padang berupa inisial dua buah huruf P yang saling tersambung dan berwarna hitam. Parit Padang dapat diartikan sebagai “saluran air yang mengalir di tanah yang luas dan memberi kehidupan”, yang sesuai dengan usaha distribusi produk dan jasa kesehatan yang berkualitas tinggi secara

**Universitas Indonesia**

luas. Inisial huruf P yang saling bersambung adalah gambaran arti usaha yang berkesinambungan, saling mendukung dan bersinergi. Warna hitam mengandung arti keteguhan hati, tegar tak mudah terpengaruh, dan upaya yang tinggi dalam mencapai tujuan.



Gambar 3.3. Logo PT. Parit Padang

#### 3.1.4. PT. Global Harmony Retailindo

PT. Global Harmony Retailindo (PT. GHR) merupakan unit bisnis baru dari pt. SOHO Group, dan saat ini berada di bawah manajemen PT. Parit Padang. PT. Global Harmony Retailindo didirikan di Jakarta pada tanggal 11 November 2008, sebagai salah satu usaha untuk mendukung terwujudnya Visi 2015, di mana PT. SOHO Group akan menyediakan produk dan kesehatan yang berkualitas tinggi. Salah satu bisnis utama dari PT. Global Harmony Retailindo adalah Apotek Harmony.

#### 3.1.5. PT. Universal Health Network

PT. Universal Health Network (Unihealth), merupakan perusahaan *multi level marketing*, yang didirikan pada tanggal 6 April 2009 sebagai salah satu "Member of PT. SOHO Group" dan telah tersertifikasi ISO 9000:2008. Unihealth menyediakan produk-produk kesehatan terbaik, seperti suplemen kesehatan dan kecantikan, vitamin, perawatan kulit dan perlengkapan kecantikan baik itu produksi lokal maupun mancanegara.



Gambar 3.4. Logo PT. Universal Health Network

### 3.1.6. PT. SOHO Group

Berdasarkan keputusan dari pemilik perusahaan, tanggal 26 Januari 2000, PT. ETHICA Industri Farmasi, PT. SOHO Industri Pharmasi, dan PT. Parit Padang digabung secara resmi menjadi PT. SOHO Group. Hal ini memiliki latar belakang :

- a. Fungsi menyelaraskan (*alignment*)
- b. Sendiri-sendiri tidak efektif dan tidak kuat
- c. Menghadapi kompetisi Global dan Regional
- d. *Go Public* dan *Go Intenational*



Gambar 3.5. Logo PT. SOHO Group

Unsur-unsur yang terdapat pada logo PT. SOHO Group adalah :

- a. Segitiga sama sisi dan dua bentuk setengah lingkaran yang simetris mencerminkan kesamaan kedudukan dan adil untuk semua pihak.
- b. Bentuk segitiga mencerminkan tiga perusahaan inti yang mengawali pergerakan usaha, membentuk satu kesatuan yang kokoh, saling menjaga kerja sama dan bersinergi.
- c. Warna hijau mengandung arti alamiah, segar, harmonis, serasi, sehat, sejuk, dan damai. Sedangkan warna biru bermakna selalu berkembang dan sejahtera.
- d. Slogan "*value for health*" (bermakna bagi kesehatan) berarti bukan hanya jiwa dan raga yang sehat, tetapi juga kebutuhan yang sehat, perencanaan yang sehat, strategi yang sehat, dan juga cara-cara kerja yang sehat.
- e. Logo PT. SOHO Group merupakan pemersatu dari semua perusahaan yang berada di dalamnya, menjadi intisari dari semua kegiatan/usaha, dan cita-cita para pendirinya. Hal ini pada akhirnya diharapkan bisa menjadi daya dorong bagi seluruh anggota Keluarga Besar PT. SOHO Group untuk selalu bahu-membahu, bersemangat tinggi, serta bertanggung jawab tinggi dalam menyongsong masa depan yang lebih baik.

### **3.2. Visi dan Misi PT. SOHO Group**

#### **3.2.1. Visi PT. SOHO Group**

Visi 2015 PT. SOHO Group adalah menjadi salah satu kelompok perusahaan global terkemuka dalam bidang manufaktur, distribusi, dan menyediakan produk dan jasa kesehatan berkualitas tinggi. Adapun tujuan Visi 2015 adalah sebagai berikut:

a. Perspektif Keuangan

Untuk mencapai pertumbuhan penghasilan PT. SOHO Group.

b. Perspektif Pelanggan

Untuk didedikasikan pada kepuasan pelanggan dengan level yang tertinggi dan memperoleh kepercayaan dari dokter, pasien dan pelanggan lain yang dilayani.

c. Perspektif Proses Internal

Untuk mencapai “*best in class*” di seluruh aktivitas operasional.

d. Perspektif Pembelajaran dan Pertumbuhan

Untuk mengembangkan ketrampilan-ketrampilan yang “*best in class*”.

#### **3.2.2. Misi PT. SOHO Group**

Visi 2015 juga dilengkapi dengan Misi PT. SOHO Group, yaitu merupakan kebanggaan melayani pelanggan kami dengan menyediakan secara terus-menerus produk dan jasa kesehatan yang berkualitas tinggi untuk meningkatkan mutu kehidupan dan usia panjang.

### **3.3. Struktur Organisasi Operasional**

SOHO Group dipimpin oleh seorang Presiden Direktur (*President Director*) yang membawahi sembilan bagian yakni Keuangan dan Teknologi Informasi (*Finance and IT*), Pengembangan Sumber Daya Manusia dan Hubungan Masyarakat (*Human Capital Development & Public Affair*), Pabrik (*Manufacturing*), Distribusi (*Distribution*), Manajemen Pemenuhan (*Management Compliance*), Farma (*Pharma*), Manajemen Strategi dan Business (*Strategy & Business Management*), Layanan Konsumen (*Consumer Health*), dan Pemasaran

(*Commercial*). Wakil Presiden Eksekutif Pabrik (*Executive Vice President Manufacturing*) langsung membawahi tujuh divisi, yaitu Divisi Produksi (*Production Division*), Divisi Rantai Persediaan (*Supply Chain Division*), Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation Division*), Divisi Teknik (*Technical Division*), Departemen Validasi dan Dokumentasi (*Validation and Documentation Department*), Sumber Daya Manusia (*Human Resource Account*), dan Akuntansi Keuangan (*Finance Account*).

### **3.4. Lokasi dan Sarana PT. SOHO Group**

PT. SOHO Group berlokasi di Jl. Pulogadung No.6, Kawasan Industri Pulo Gadung, Jakarta. Di lokasi ini, PT. SOHO Industri Farmasi memiliki area untuk Pabrik (*Manufacturing*) yang terdiri dari gedung 2, gedung 3, gedung Obat Tradisional (OT). Area pabrik tersebut berada di kompleks PG6 Kawasan Industri Pulogadung. Ruangan produksi sendiri terbagi menjadi 3 yaitu area yang terdapat di gedung 2, gedung 3 dan gedung OT. Pembagian ruangan masing-masing adalah sebagai berikut:

#### **3.4.1. Ruangan Produksi di Gd. 2**

Area produksi Gd. 2 terdiri dari ruang timbang dan ruang produksi sediaan likuid. Ruang timbang sendiri terdiri dari ruang timbang solid, ruang timbang likuid, ruang timbang dengan RH rendah, ruang antara (*buffer room*), ruang sebelum penimbangan (*staging before weighing room*), ruang setelah penimbangan (*staging after weighing room*), dan ruang penyimpanan peralatan timbang. Ruang produksi sediaan likuid terdiri dari ruang peniupan botol, pencucian botol, ruang pencampuran, ruang pengisian, ruang pengemasan sekunder, ruang Pengawasan Saat Proses (*In Process Control /IPC*) likuid, ruang penyimpanan peralatan likuid, ruang penyimpanan pengemas primer, ruang penyimpanan pengemas sekunder, Ruang Tunggu Proses (*Waiting In Process /WIP room*), ruang pencucian alat, ruang pengawas dan administrasi.

#### **3.4.2. Ruangan Produksi di Gd. 3**

Ruang produksi yang terdapat di Gd. 3 terdiri dari loker dan ruang ganti

karyawan, ruang produksi sediaan solid, serta ruang pengawas dan administrasi. Ruang produksi sediaan solid terdiri dari ruang penggilingan (*milling*), ruang pencampuran kering dan pencampuran basah, ruang pencetakan tablet, ruang penyalut gula (*sugar coating*) dan penyalut selaput (*film coating*), ruang pengisian kapsul, ruang pengemasan primer, ruang pencetakan (*printing*), ruang pengemasan sekunder, ruang penyimpanan peralatan solid, ruang penyimpanan cangkang kapsul, ruang penyimpanan pengemas primer, ruang penyimpanan pengemas sekunder, ruang IPC tablet, ruang IPC untuk proses pencampuran, ruang WIP, dan ruang cuci alat.

#### 3.4.3. Ruangan produksi di Gd. OT

Ruang produksi yang terletak di gedung OT terdiri dari ruang ganti sepatu dan pakaian karyawan, ruang produksi sediaan likuid dan ruang pengawas dan administrasi. Untuk ruang produksi sediaan likuid terdiri dari ruang penghalusan bahan, ruang pengeringan, ruang ekstraksi, ruang granulasi, ruang pengemasan primer, ruang IPC, ruang WIP, dan ruang cuci.

Ruang produksi di atas menjadi dikelompokkan menjadi dua kelas yaitu kelas E dan kelas F. Ruang kelas E digunakan untuk produksi sediaan non steril yang ditujukan untuk penggunaan oral dan pengemasan primer, sedangkan kelas F digunakan untuk ruang pengemasan sekunder.

### 3.5. Bangunan dan Fasilitas Serta Sarana Penunjang

Pabrik di SOHO Group menerapkan *principle of minimum distance*, yaitu prinsip penempatan ruangan untuk proses yang berurutan didesain secara berdekatan sehingga efisiensi dalam proses produksi dapat tercapai. Bangunan dan fasilitas serta sarana penunjang yang ada didesain sedemikian rupa untuk dapat menjamin kualitas produk dan memenuhi spesifikasi CPOB.

#### 3.5.1. Desain Pabrik

Ruang penerimaan bahan, karantina barang masuk, penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas, penimbangan dan penyerahan produk, pengolahan, pencucian peralatan, penyimpanan peralatan, penyimpanan produk ruahan,

pengemasan, karantina produk jadi sebelum pelulusan akhir, pengiriman produk, dan laboratorium pengawasan mutu berada di ruang terpisah satu sama lain. Area produksi memiliki beberapa ruang untuk penimbangan, pencampuran, granulasi (*granulating*), pencetakan tablet, penyalutan (*coating*), dan pengemasan (*packaging*) dan terpisah satu sama lain. Selain itu, peralatan yang digunakan di ruang produksi tersebut terdiri dari beberapa jenis alat dengan kapasitas yang berbeda-beda, hal ini memungkinkan beberapa produk diproduksi dalam waktu bersamaan.

Permukaan dinding dan lantai untuk area pabrik dilapisi dengan cat epoksi. Hal ini bertujuan untuk memperoleh permukaan yang rata dan tidak berpori, tahan terhadap bahan kimia, mudah dibersihkan, dan mudah dibilas dengan air. Pertemuan antara dinding dengan lantai dibuat sedemikian rupa sehingga menghindari adanya sudut. Kemungkinan terdapatnya celah antara rangka jendela dengan kaca, celah pada pemasangan lampu serta pipa harus dihindari untuk mengurangi kontaminasi. Salah satu caranya dengan menggunakan *sealant* atau dengan mendesain pemasangannya sedemikian rupa.

### 3.5.2. Sistem Pengolahan Air

Air yang digunakan untuk kegiatan produksi ada dua macam, yaitu air yang dapat diminum (*potable water*) dan air murni (*purified water*). Air yang dapat diminum (*potable water*) diperoleh dari air PAM ditampung di tangki penampungan dan telah mengalami proses filtrasi menggunakan pasir dan karbon filter.

Air yang dapat diminum (*potable water*) digunakan untuk keperluan pembersihan, aktivitas kantin, dan sebagai air mentah (*raw water*) untuk diolah menjadi air murni. Proses pengolahan air murni terdiri dari tahap perlakuan awal (*pretreatment*), pemanasan (*heating*), *reverse osmosis* (RO), dan distribusi. Tahap perlakuan awal (*pretreatment*) merupakan proses awal untuk mengolah air yang dapat diminum (*potable water*) sehingga dapat memenuhi persyaratan untuk proses pengolahan selanjutnya.

### 3.5.3. Pemanasan, Pertukaran, dan Pendingin Udara (*Heating, Ventilating, and Air Conditioning/HVAC*)

Sistem pengaturan tata udara dalam ruang produksi menggunakan sistem Pemanasan, Pertukaran, dan Pendingin Udara (*Heating, Ventilating, and Air Conditioning/HVAC*). Udara yang digunakan berasal dari campuran antara udara sirkulasi dan udara segar. Campuran udara ini akan mengalami filtrasi melalui filter dengan efisiensi kecil hingga besar. Selain itu, mengalami pendinginan dan pemanasan udara untuk mengatur kondisi udara yang dibutuhkan. Parameter kritis yang diatur dari sistem tata udara adalah kelembaban relatif (RH), temperatur, partikel, tekanan, dan Pertukaran Udara Per Jam (*Air Change per Hour / ACPH*).

### 3.5.4. Udara Bertekanan (*Compressed Air*)

Udara bertekanan adalah udara bertekanan yang dihasilkan dengan tekanan kompresor agar dapat dipergunakan sebagai salah satu komponen dalam pembuatan produk obat. Udara bertekanan melalui serangkaian proses penyaringan dan pengeringan dimana penyaringan bertujuan untuk memisahkan partikel dan minyak pada tingkat tertentu. Distribusi Udara bertekanan dilakukan melalui pipa – pipa yang terbuat dari material yang memenuhi syarat.

### 3.5.5. Instalasi Pengolahan Air Limbah (IPAL)

PT. SOHO Group memiliki beberapa sistem untuk pengolahan limbah baik cair maupun padat. IPAL merupakan suatu sistem yang digunakan untuk mengolah limbah cair dari kegiatan produksi dan kegiatan sehari-hari di industri. PT. SOHO Group memiliki sistem pengolahan limbah domestik, limbah produksi non-betalaktam, dan limbah produksi betalaktam. Kegiatan pengolahan limbah akhir masih dilakukan di dua area terpisah untuk proses aerob dan anaerob. Namun, saat ini sedang dilakukan pembangunan untuk satu area pengolahan limbah yang terpusat agar lebih efisien. Untuk pemusnahan limbah B3 (Bahan Berbahaya dan Beracun), PT. SOHO Group bekerja sama dengan PT. WASTEC, PT. Geocycle, dan PT. Tipar Nirmala Sakti.

### 3.5.6. Pengelolaan dan Pengendalian Hama

Pengelolaan dan Pengendalian Hama di PT. SOHO Group bekerja sama dengan PT. ISS dan PT. Aardwolf Pestkare. Hama yang dikendalikan antara lain tikus, semut, cicak, lalat, nyamuk, rayap, dan kecoa. Upaya pengendalian dan pembasmian hama tersebut harus dilakukan oleh industri farmasi untuk mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi atau kerusakan produk akibat aktivitas hama-hama tersebut. Seluruh bahan kimia yang digunakan untuk pengendalian hama harus mendapat persetujuan dari Departemen Pemastian Mutu (*Quality Assurance/QA Department*) SOHO Group. Seluruh temuan di area produksi harus segera dilaporkan ke pihak terkait dan Kepala Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation Division Head /QO Divison Head*).

## 3.6. Struktur Organisasi SOHO Group

### 3.6.1. Divisi Penelitian dan Pengembangan (*Research and Development*)

Divisi Penelitian dan Pengembangan (*Research and Development/R&D Division*) dipimpin oleh seorang apoteker dengan jabatan Kepala Divisi Penelitian dan Pengembangan (*R&D Division Head*). Divisi R&D dibagi menjadi 4 departemen yaitu Departemen Pengembangan Formulasi Grup (*Group Formulation Development*), Departemen Pengembangan Metode Analisis (*Analytical Method Development*), Departemen Pengembangan Kemasan (*Packaging Development*), dan Departemen Pemenuhan dan Pendukung Penelitian dan Pengembangan (*R&D Compliance & Support*).

#### 3.6.1.1. Departemen Pengembangan Formulasi Grup (*Group Formulation Development*)

Departemen Pengembangan Formulasi Grup (*Group Formulation Development*) bertanggung jawab dalam studi dan Pengembangan formula produk, meliputi produk herbal, suplemen makanan, dan produk bioekuivalensi. Produk bioekuivalen adalah produk/obat *copy* yang mempunyai ekivalensi farmasetik dengan produk inovator atau merupakan alternatif farmasetik dan pada pemberian dengan dosis molar yang sama akan menghasilkan bioavailabilitas yang sebanding sehingga efeknya akan sama, dalam hal efikasi maupun keamanan. Produk inovator adalah obat baru yang mengandung zat aktif

berupa zat kimia baru (*New Chemical Entity*), produk *copy* adalah produk obat yang mengandung bahan aktif sama dengan produk inovator, dipasarkan dalam nama dagang atau nama generik.

Penyusunan formula merupakan hal yang sangat penting dalam pembuatan obat. Formula yang disusun oleh departemen ini disebut formula induk, yang berisi identitas obat (nomor bets, tanggal kadaluarsa, dll), formula obat (bahan aktif, bahan tambahan), dan langkah-langkah proses produksi obat.

Pengujian formula induk (*Trial*) dilakukan dalam beberapa tahap. Pertama, setiap bahan baku yang sudah dibeli oleh Departemen Pembelian Bahan (*Material Procurement*) dipelajari oleh Departemen R&D untuk selanjutnya diuji skala laboratorium yaitu pengujian terhadap 3000-5000 tablet untuk sediaan tablet, 2-5 kg untuk sediaan padat/semi cair, dan 3-5 L jika sediaan cair. Tahap selanjutnya setelah pengujian skala laboratorium adalah uji stabilitas yaitu uji stabilitas dipercepat dan kemudian dilakukan pengujian skala pilot yaitu pengujian produksi dengan jumlah minimal bahan awal sepersepuluh jumlah bahan awal per bets komersial (jika bets komersial 100 L maka skala pilot minimal 10 L). Setelah pengujian skala pilot selesai dilakukan proses peningkatan skala produksi yang merupakan ukuran bets komersial. Ukuran bets komersial ini bermacam-macam tergantung permintaan produk yang akan diproduksi.

#### 3.6.1.2. Departemen Pengembangan Metode Analisis (*Analytical Method Development*)

Departemen ini bertanggung jawab dalam pengembangan metode analisis, meliputi metode stabilitas dan metode fisika kimia. Departemen ini terbagi menjadi 2 (dua) sub departemen yaitu Sub Departemen Metode Stabilitas (*Stability Method Sub Department*) dan Sub Departemen Metode Fisiko-Kimia (*Physical Chemical Method Sub Department*). Sub Departemen Metode Stabilitas (*Stability Method Sub Department*) memiliki tanggung jawab dalam uji stabilitas produk baru dimaksudkan untuk menjamin kualitas produk yang telah diluluskan dan akan beredar di pasaran. Dengan uji stabilitas dapat diketahui pengaruh faktor lingkungan seperti suhu dan kelembaban terhadap parameter-parameter stabilitas produk seperti kadar zat aktif, pH, berat jenis dan netto volume

sehingga dapat ditetapkan tanggal kadaluwarsa yang sebenarnya. Uji stabilitas untuk produk yang sudah beredar di pasaran dilakukan oleh Departemen Pemastian Mutu (QA). Parameter yang diamati dalam uji stabilitas adalah parameter fisik (bentuk, warna, bau) dan kimia obat (kadar zat aktif, jumlah mikroba, degradasi produk).

#### 3.6.1.3. Departemen Pengembangan Kemasan (*Packaging Development*)

Pengembangan Kemasan (*Packaging Development*) merupakan departemen yang bertanggung jawab dalam mendesain kemasan produk baru, produk lama yang direvisi, maupun produk yang dikemas ulang. Berdasarkan ketentuan hukum, kemasan dibagi menjadi dua yaitu kemasan yang tercetak (*tube*, karton, label, dan *leaflet*) dan tidak tercetak (botol kaca, sendok, dan tutup botol), sedangkan berdasarkan pembuatannya, kemasan dibagi menjadi dua yaitu kemasan untuk produk baru dan kemasan untuk produk revisi (harus ada permintaan untuk perubahan). Komposisi Kemasan (*Packaging composition*) berisi daftar nama dan jumlah bahan pengemas beserta dengan kelengkapannya antara lain berisi jumlah *leaflet*, sendok takar, karton, *master box*, dan label untuk suatu produk tertentu. Kemasan (*Packaging composition*) disahkan oleh QC dan bagian produksi untuk selanjutnya dicek oleh Perencanaan Produksi dan Pengendalian Persediaan (*Production Planning and Inventory Control/PPIC*) dan dikembalikan ke bagian produksi.

Setiap kemasan dan label harus ada kode nomor (*code number*) dan *bar code* yang berfungsi sebagai identitas kemasan pada saat penyimpanan/ditumpuk. Dalam proses pengemasan, diperlukan tampilan kemasan (*packaging display*) yang berguna sebagai pedoman pada saat melakukan pengemasan. Kemasan untuk obat-obatan yang diproduksi sendiri, cetak biru (*blue print*) harus diserahkan ke bagian QC untuk selanjutnya dibuatkan hasil analisis.

#### 3.6.1.4. Departemen Pemenuhan dan Pendukung Penelitian dan Pengembangan (*R&D Compliance & Support*)

Departemen ini bertanggung jawab dalam dokumentasi dan registrasi obat baru. Dokumentasi yang dilakukan mencakup dokumentasi pengembangan

formulasi, analisa, dan pengemasan dari produk *ethical*, herbal & produk suplemen, serta riset baru. Registrasi obat baru mengikuti tata laksana registrasi obat diatur oleh BPOM dalam Keputusan Kepala BPOM No. HK.00.05.3.1950 Tahun 2003 Tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat. Secara umum, registrasi obat dilakukan dalam dua tahapan, yaitu tahapan pra-registrasi yang bertujuan untuk menilai kelengkapan administrasi dari industri farmasi yang akan mendaftarkan obat dan sekaligus menentukan kriteria registrasi dan jalur evaluasi, serta tahapan registrasi untuk menilai apakah obat tersebut layak mendapatkan ijin edar. Ijin edar adalah bentuk persetujuan registrasi obat untuk dapat diedarkan di wilayah Indonesia. Setiap produk yang telah mendapatkan ijin edar mendapatkan juga nomor registrasi dari BPOM sebagai tanda bahwa produk tersebut sudah mendapatkan ijin edar.

### 3.6.2. Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation*)

Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation*) merupakan salah satu divisi yang berada dalam struktur organisasi PT. SOHO Group yang berkaitan dengan sistem manajemen mutu. Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation*) terdiri dari Departemen Pemastian Mutu (*Quality Assurance*), Departemen Pengendalian Mutu (*Quality Control*) PT. SOHO Industri Farmasi, Departemen Pengendalian Mutu PT. ETHICA Industri Farmasi, dan Administrasi QO (*QO Administrator*).

#### 3.6.2.1. Departemen Pemastian Mutu (*Quality Assurance*)

Departemen Pemastian Mutu (QA) dipimpin oleh seorang apoteker dengan jabatan Kepala Departemen Pemastian Mutu (*Quality Assurance Department Head/QA Dept. Head*). QA Dept. Head bertanggung jawab penuh untuk melaksanakan tugas yang berhubungan dengan pemastian mutu produk termasuk :

- merancang dan memastikan penerapan sistem mutu,
- koordinasi dengan divisi lain yang terkait dengan pengendalian perubahan dan deviasi batch,
- memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala,
- memprakarsai dan berpartisipasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok),

- memprakarsai dan berpartisipasi dalam program validasi,
- memastikan kalibrasi terhadap alat-alat di laboratorium dilaksanakan secara rutin dan benar,
- memastikan uji stabilitas obat jadi dilakukan secara berkesinambungan,
- menangani dan menyelesaikan semua keluhan obat, obat kembalian dan penarikan obat jadi, serta melaporkannya kepada manajemen jika diperlukan,
- mengevaluasi atau mengkaji catatan bets (*batch record*),
- menyetujui kontrak pembuatan produk (*toll manufacturing*) dan kontrak laboratorium pengujian/kalibrasi, dan
- meluluskan atau menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertimbangkan semua faktor terkait.

Departemen QA PT SOHO Group terdiri dari Seksi Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Section*), Sub Departemen Sistem Pemantauan Mutu (*Quality Monitoring System Sub Department*), dan Seksi Pendukung Mutu (*Quality Support Section*).

a. Seksi Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Section*)

Seksi Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Section*) terdiri dari Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*) dan Analis Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Analyst*). Hal-hal yang menjadi tanggung jawab Seksi Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Section*) antara lain menangani stabilitas, Peninjauan Mutu Produk (*Product Quality Peninjauan/PQR*), dan pemenuhan registrasi.

Peninjauan Mutu Produk (*Product Quality Peninjauan/PQR*) dilaksanakan setiap tahun minimal pada 3 bets produk atau sesuai dengan jadwal yang telah ditentukan di awal tahun. PQR berisi kumpulan data yang digunakan untuk menganalisa apakah suatu produk masih memenuhi syarat efikasi, mutu, dan aman untuk digunakan. PQR berisi tinjauan terhadap kualitas produk, antara lain pengenalan produk (periode PQR, nama produk, part no., total bets yang ditinjau, area produksi, deskripsi produk), peninjauan analisa IPC, peninjauan analisa produk setengah jadi, peninjauan bahan awal (bahan baku dan bahan pengemas),

peninjauan seluruh hasil uji di luar spesifikasi, peninjauan penyimpangan dan kejadian, peninjauan produk yang tidak sesuai, peninjauan pengendalian perubahan, peninjauan stabilitas, peninjauan obat kembalian yang terkait keluhan dan penarikan kembali obat jadi, peninjauan validasi proses dan metode analisa, peninjauan kalibrasi, kualifikasi mesin dan peralatan, peninjauan variasi kewenangan pemasaran yang diusulkan, diterima, ditolak, peninjauan perjanjian CPOB untuk memastikan kebenaran, peninjauan efektivitas Tindakan Perbaikan dan Pencegahan (*Corrective Action Preventive Action/CAPA*), dan keterangan dan kesimpulan. Hasil peninjauan tersebut masing-masing dibuat grafik untuk melihat analisis kecenderungan suatu produk selama 1 tahun.

Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*) terdiri dari Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*) 1 dan Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*) 2. Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*) 1 bertanggung jawab menangani tindak lanjut (*follow up*) terhadap stabilitas (FUS) terhadap sediaan yang telah beredar di pasaran. Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*) 1 bertanggung jawab dalam membuat jadwal, memastikan, dan melaporkan pelaksanaan FUS serta evaluasinya. Hal ini dilakukan untuk mengetahui apakah suatu produk tetap memenuhi spesifikasi pada masa peredaran ataupun penyimpanan. Uji stabilitas dilakukan hingga ED+1 yaitu 1 tahun setelah waktu kadaluarsa yang tertera pada batch. Apabila pada ED+1 produk masih memenuhi spesifikasi, maka pada produk selanjutnya, masa kadaluarsa dari suatu produk dapat diperpanjang. Jika sebelum ED, produk sudah tidak memenuhi spesifikasi, maka produk selanjutnya dapat dikurangi masa kadaluarsanya.

Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*) 2 bertanggung jawab sebagai koordinator terhadap pemenuhan registrasi. Koordinator terhadap pemenuhan registrasi bertanggung jawab dalam memastikan dokumen sesuai dengan keadaan aktual. Dokumen yang diperlukan antara lain batch record, prosedur pemeriksaan bahan baku, produk setengah jadi dan produk jadi, lembar spesifikasi produk, sertifikat analisa bahan baku, produk setengah jadi, dan produk jadi. Setelah dokumen terkumpul, maka koordinator akan

menyerahkannya kepada bagian registrasi untuk diringkas kembali. Koordinator berkoordinasi dengan departemen lain seperti Departemen R&D dan QC.

Analisis Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Analyst*) bertanggung jawab dalam hal pengambilan sampel dan pengujian pada produk yang telah disimpan pada kondisi uji stabilitas. Hasil dari pengujian membuktikan bahwa produk memenuhi spesifikasi atau tidak pada uji stabilitas pada suhu dan kelembaban yang sesuai selama waktu yang telah ditentukan. Analisis harus melaporkan kepada Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*) jika terdapat hasil di luar spesifikasi (OOS).

b. Sub Departemen Sistem Pemantauan Mutu (*Quality Monitoring System Sub Department*)

Sub Departemen Sistem Pemantauan Mutu (*Quality Monitoring System Sub Department*) terbagi menjadi Seksi Pemantauan Mutu (*Quality Monitoring Section*), Pelaksana Sistem Mutu (*Quality System Executive/QSE*), dan Seksi Pelulusan Mutu (*Quality Release Section*). Sub Departemen Sistem Pemantauan Mutu (*Quality Monitoring System Sub Department*) bertanggung jawab dalam menangani produk kembalian, menangani keluhan, menangani penarikan kembali obat jadi, menangani Tindakan Perbaikan dan Pencegahan (*Corrective Action Preventive Action/CAPA*), inspeksi diri, audit eksternal, dan audit internal. Seksi Pemantauan Mutu (*Quality Monitoring Section*) memiliki Pemeriksa Pemantauan Mutu (*Quality Monitoring Inspector/QMI*) dan Penyortir Produk (*Product Sorter*). QMI bertugas dalam menganalisis sampel pertinggal jika terdapat keluhan dari konsumen.

Pelaksana Sistem Mutu (QSE) bertanggung jawab dalam pengendalian perubahan, seperti perubahan-perubahan yang terkait dengan CPOB yang membutuhkan suatu CAPA. Selain itu, QSE juga bertanggung jawab dalam menangani Produk Tidak Sesuai (*Non Conformance Product*) dan deviasi (penyimpangan).

Seksi Pelulusan Mutu (*Quality Release Section*) bertanggung jawab dalam review catatan bets produk yang akan dirilis dan menangani kelengkapan dokumen untuk produk yang akan dirilis ke pasaran. Dokumen yang diperlukan

dalam catatan bets antara lain catatan selama proses produksi, mulai dari penimbangan hingga terbentuk produk jadi, dokumen yang terkait dengan produk seperti dokumen deviasi (penyimpangan), hasil uji di luar spesifikasi, tindakan perbaikan dan pencegahan jika ada.

c. Seksi Pendukung Mutu (*Quality Support Section*)

Seksi Pendukung Mutu (*Quality Support Section*) bertanggung jawab dalam hal kalibrasi dan validasi metode analisis. Seksi Pendukung Mutu (*Quality Support Section*) membuat pedoman kerja dan revisi terkait kalibrasi masing-masing alat, penggunaan dan pembersihan masing-masing alat. Seksi Pendukung Mutu (*Quality Support Section*) bertugas dalam menetapkan jadwal kalibrasi, memastikan dan menangani pelaksanaannya agar sesuai dengan jadwal dan prosedur yang telah ditetapkan.

Selain itu, Seksi Pendukung Mutu (*Quality Support Section*) bertanggung jawab untuk membuat protokol berdasarkan literatur, mengawasi pelaksanaan, menyusun laporan, dan memeriksa laporan validasi metode analisis setiap produk. Tugas lainnya antara lain memastikan dan menangani kualifikasi peralatan yang terdapat di Laboratorium QC.

3.6.2.2. Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control/QC*) PT. SOHO Industri Farmasi

Departemen Pengawasan Mutu (QC) dipimpin oleh seorang apoteker dengan jabatan Kepala Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control Department Head/QC Dept. Head*). QC Dept Head bertanggung jawab penuh terhadap pengawasan mutu, antara lain:

- menyetujui atau menolak bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi,
- memastikan pelaksanaan dan kebenaran seluruh pengujian,
- memberi persetujuan pada spesifikasi, petunjuk kerja pengambilan sampel, dan metode pengujian,
- memantau tersedianya bahan pereaksi dan baku pembanding,

- memastikan pengarsipan sertifikat analisa dan dokumen QC lainnya secara lengkap, teratur, dan mudah ditelusuri,
- memantau penanganan limbah cair dan padat di laboratorium,
- memberi persetujuan dan memantau semua kontrak analisis,
- memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian pengawasan mutu,
- memastikan pelaksanaan dan kebenaran proses validasi, dan
- memastikan pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya sesuai kebutuhan.

Hasil pengujian yang tidak memenuhi persyaratan disebut sebagai *Out of Specification* (OOS) atau Hasil di luar Spesifikasi. Apabila terjadi OOS, analis wajib melaporkan hal tersebut untuk dilakukan investigasi, dilakukan perbaikan, dan didokumentasikan. OOS terbagi menjadi beberapa kategori, diantaranya disebabkan oleh kesalahan pada laboratorium, presisi metode yang buruk, kesalahan operator saat proses produksi, dan proses atau kemampuan produksi yang buruk.

Departemen QC terbagi atas Seksi bahan baku (*Raw Material Section*), Seksi produk setengah jadi dan produk jadi (*Half Finished-Finished Goods Section*), Seksi bahan kemas (*Packaging Material Section*), Seksi mikrobiologi (*Microbiology Section*) dan Pengawasan Saat Produksi (*In Process Control/IPC*).

a. Seksi Bahan Baku (*Raw Material Section*)

Seksi Bahan Baku (*Raw Material Section*) bertanggung jawab dalam hal pengambilan sampel, pengujian, dan pembuatan laporan analisa dari bahan baku yang akan digunakan untuk proses produksi. Laporan analisa berisis spesifikasi-spesifikasi dari bahan baku. Laporan analisa dibuat untuk memastikan apakah bahan baku yang diperoleh dari pemasok/*supplier* merupakan bahan baku yang akan digunakan dan sesuai dengan sertifikat analisa yang didapat dari pemasok. Selain itu, Seksi Bahan Baku (*Raw Material Section*) bertanggung jawab dalam memutuskan atau memberikan label status lulus atau tidak, menyimpan baku pembanding, dan membuat baku kerja.

b. Seksi Produk Setengah Jadi dan Produk Jadi (*Half Finished-Finished Goods Section*)

Seksi Produk Setengah Jadi dan Produk Jadi (*Half Finished-Finished Goods Section*) bertanggung jawab dalam pengambilan sampel, pengujian, dan pembuatan sertifikat analisa dari produk setengah jadi atau produk jadi. Oleh karena itu, perlu dibuat suatu prosedur tetap untuk pemeriksaan, spesifikasi, maupun lembaran data awal dari setiap produk. Untuk tablet salut biasanya dilakukan pengujian terhadap tablet inti dan tablet yang telah disalut. Sertifikat analisa berisi hasil analisa dari suatu produk. Sertifikat analisa dibuat dengan tujuan untuk membuktikan bahwa produk yang dihasilkan telah memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan dalam prosedur tetap.

c. Seksi Bahan Kemas (*Packaging Material Section*)

Seksi Bahan Kemas (*Packaging Material Section*) bertanggung jawab dalam hal pengambilan sampel, pengujian, dan spesifikasi suatu bahan kemas. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui apakah bahan kemas yang digunakan layak dan aman untuk digunakan dalam suatu produk. Jumlah sampel yang diuji tergantung pada pola pengambilan sampel dan ditentukan secara statistik. Pengujian bahan kemas dilakukan pada pemerian, jenis bahan kemas, ukuran (panjang, lebar, dan tebal), keragaman bobot, dan pemeriksaan fisik pada pencetakan.

d. Seksi Mikrobiologi (*Microbiology Section*)

Seksi Mikrobiologi (*Microbiology Section*) bertanggung jawab untuk mengelola dan memastikan pemeriksaan mikrobiologi terhadap bahan baku, bahan pengemas primer, produk setengah jadi, dan produk jadi serta pemantauan kontaminasi ruangan dan peralatan dilaksanakan sesuai dengan prosedur yang berlaku.

Tanggung jawab lain dari Seksi Mikrobiologi (*Microbiology Section*) antara lain menyiapkan dan memastikan tersedianya media, reagen, dan peralatan untuk proses pemeriksaan, menyusun laporan hasil analisa mikrobiologi, membuat sertifikat analisa untuk produk jadi, melakukan dan memastikan

kalibrasi peralatan di laboratorium mikrobiologi dilaksanakan sesuai prosedur yang berlaku. Hal ini dilakukan untuk membuktikan apakah produk yang dihasilkan tidak mengandung kontaminan yang tidak diperbolehkan dalam suatu sediaan, seperti *Eschericia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Selain itu, pengujian mikrobiologi dilakukan untuk mengidentifikasi total bakteri dan total jamur dalam suatu produk agar tidak melebihi batas yang diperbolehkan.

e. Pengawasan Saat Produksi (*In Process Control/IPC*)

Pengawasan Saat Produksi (*In Process Control/IPC*) bertanggung jawab dalam pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian yang ditetapkan dan dilaksanakan selama proses pembuatan produk, termasuk pemeriksaan dan pengujian terhadap lingkungan dan peralatan. Pemeriksa IPC melakukan pengambilan contoh produk setengah jadi dan produk jadi serta mencatat di buku log (*log book*) penerimaan contoh. Pengambilan contoh dilakukan saat proses produksi berjalan atau setelah proses produksi selesai disertai lembaran “Permintaan Analisa” dari produksi.

3.6.2.3. Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control/QC*) PT. ETHICA Industri Farmasi

Secara garis besar, Departemen QC di PT. ETHICA Industri Farmasi sama dengan Departemen QC di PT. SOHO Industri Pharmasi. Perbedaan dari keduanya adalah jenis produk yang diperiksa, jenis pengujian, dan struktur organisasi antara Bahan Baku (*Raw Material*) dan Bahan Kemasan (*Packaging Material*) dipimpin oleh orang yang sama. PT. Ethica Industri Farmasi menguji sampel-sampel sediaan steril sehingga membutuhkan uji sterilitas, endotoksin, osmolaritas, pH, dan adanya mikroba, sedangkan pada Departemen QC di PT SOHO Industri Pharmasi menguji sampel-sampel non steril dan obat tradisional.

3.6.3. Divisi Produksi (*Production*)

Divisi Produksi dipimpin oleh seorang apoteker dengan jabatan Kepala Divisi Produksi (*Production Division Head*) yang bertanggung jawab penuh

dalam produksi obat, diantaranya memastikan bahwa obat diproduksi dan disimpan sesuai prosedur, memberikan persetujuan petunjuk kerja yang terkait dengan produksi dan diterapkan secara tepat, mengevaluasi dan menandatangani catatan pengolahan bets sebelum diserahkan kepada Kepala Departemen QA, memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian produksi, memastikan pelaksanaan validasi, dan memastikan pelaksanaan pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya sesuai kebutuhan.

Divisi Produksi terbagi menjadi Produksi Non Steril (*Non Sterile Production/NSP*), Produksi Sefalosporin Steril (*Sterile Cephalosporine Production/SCP*), Proses Produksi yang Baik (*Production Process Excellent*), dan Pemenuhan Mutu Produksi (*Production Quality Compliance*). Proses Produksi yang Baik (*Production Process Excellent*) bertanggung jawab dalam hal meningkatkan produktivitas suatu proses produksi dan mengatur biaya produksi. Pemenuhan Mutu Produksi (*Production Quality Compliance*) bertanggung jawab dalam persiapan standarisasi PIC/S agar produk tetap memenuhi syarat keamanan, efikasi, dan mutu.

Jenis produk yang diproduksi di PT SOHO Group terdiri dari produk non steril, produk steril, produk sefalosporin, dan produk obat tradisional. Produksi non steril meliputi sediaan solid (tablet, kaplet, kapsul), semi solid (krim, gel), dan likuid (emulsi, suspensi, larutan, sirup). Sedangkan untuk produksi steril sefalosporin meliputi sediaan injeksi, sediaan golongan beta laktam, dan sefalosporin. Produk obat tradisional terdiri dari obat yang menggunakan ekstrak yang berasal dari hasil ekstraksi.

#### 3.6.3.1. Produksi PT. SOHO Industri Pharmasi

Proses produksi adalah pengolahan bahan baku sampai dikemas menjadi produk jadi. Produksi PT SOHO Industri Pharmasi mencakup kategori NSP seperti sediaan solid dan non solid. Produk sediaan solid terdiri dari tablet, kaplet, dan kapsul. Proses produksi tablet dan kaplet dimulai dari penimbangan, pencampuran, granulasi, pencetakan, penyalutan, hingga pengemasan. Untuk sediaan kapsul proses produksi dimulai dari penimbangan, pencampuran,

pengisian kapsul, hingga pengemasan. Produk sediaan non solid terdiri dari sediaan semisolid (krim, gel) dan likuid (larutan, sirup, suspensi, emulsi).

Penjadwalan dan rencana produksi menggunakan sistem Rencana Pengemasan Bulanan (*Monthly Planning Packaging*), yaitu penentuan jadwal pengemasan terlebih dahulu baru diikuti penentuan jadwal pencampuran, pencetakan, dan penyalutan. Setiap bahan baku dan bahan pengemas yang datang dari pemasok disimpan di gudang dengan status karantina. Bahan baku dan bahan pengemas berstatus karantina diberi label karantina warna kuning di wadah bahan. Label karantina ditempel oleh pihak Gudang/*Warehouse* (WH). Bahan baku dan bahan pengemas tersebut baru bisa digunakan untuk produksi setelah diperiksa kemudian dinyatakan lulus oleh QC. Saat dinyatakan lulus, label lulus warna hijau ditempel menutupi label karantina di wadah bahan baku dan bahan pengemas. Bahan baku dan bahan pengemas yang tidak memenuhi syarat dikeluarkan dan dikembalikan ke pemasok.

Pengambilan bahan baku atau bahan pengemas dari gudang menggunakan *picklist*. *Picklist* merupakan daftar material yang dibutuhkan saat produksi dibuat oleh Perencanaan Bahan (*Material Planning*) berdasarkan daftar material dalam rencana produksi. *Picklist* dicetak oleh Produksi dan didistribusikan ke bagian Gudang/*Warehouse*.

#### 3.6.3.1.1. Penimbangan Bahan Baku

Proses penimbangan merupakan tahap yang kritis dalam proses produksi karena merupakan proses awal dalam produksi dan jika terjadi kesalahan dalam penimbangan maka proses selanjutnya akan bermasalah. Bahan baku dipesan dari gudang berdasarkan *picklist* bahan baku. Bahan baku dari gudang diserahkan ke bagian produksi di ruang penyangga (*buffer room*) dan dilakukan pengecekan identitas bahan baku satu persatu sesuai *picklist* meliputi nomor *part*, nama dan nomor bahan baku, tanggal kadaluarsa, analisa ulang serta label hijau (*release*). Bahan baku yang sudah lolos pengecekan diletakkan di ruang sebelum penimbangan (*staging before weighing room*), masing-masing diletakkan per bet (satu palet hanya untuk satu bet). Proses yang perlu dilakukan sebelum penimbangan adalah penyiapan ruang timbang. Ruang timbang terbagi

menjadi 2 jenis yaitu ruang timbang RH rendah dan ruang timbang biasa. Pemisahan ini berdasarkan perbedaan sifat produk yang akan ditimbang, bahan baku yang higroskopis dan mudah rusak karena kelembaban di atas 30% ditimbang di ruang timbang RH rendah sedangkan bahan baku yang tidak rusak karena kelembaban di atas 30% ditimbang di ruang timbang biasa.

Penyiapan ruang timbang meliputi pengaktifan sistem bilik aliran bawah (*down flow booth*), pengecekan suhu dan RH, dan pengecekan *waterpass*. Sistem bilik aliran bawah (*down flow booth*) adalah sistem pengaturan aliran udara untuk membawa debu dan partikel bahan baku yang jatuh serta terhambur di udara masuk ke dalam penyaring halus/*fine filter* (di bagian samping bawah ruang timbang) sehingga tidak mengontaminasi penimbang. Penyaring halus/*fine filter* adalah HEPA filter yang digunakan secara khusus untuk filter partikel/*finest* zat yang ditimbang. Udara hasil penyaringan penyaring halus/*fine filter* tersebut akan disirkulasi kembali, dan dialirkan ke dalam ruang timbang melalui HEPA filter di bagian atas. Debu dan partikel akan menempel di HEPA filter dan penyaring halus/*fine filter*, dan sampai batas maksimal filter akan diganti dengan filter baru. Batas maksimal perbedaan tekanan di HEPA filter adalah 240 Pa dan di penyaring halus/*fine filter* adalah 120 Pa. Sistem bilik aliran bawah/*down flow booth* dinyalakan selama 15 menit dan baru boleh dipakai setelah aliran udara mencapai 40 m/detik. Suhu untuk ruang timbang biasa dan RH rendah adalah  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ . RH untuk ruang timbang biasa adalah 45-75%, dan untuk RH rendah  $< 30\%$ . *Waterpass* adalah parameter distribusi berat pada timbangan, kondisi *waterpass* adalah dimana kondisi distribusi berat merata di semua sisi timbangan, jadi di sisi manapun bahan ditimbang akan menghasilkan massa/berat yang sama. Pengecekan *waterpass* dilakukan dengan mengecek posisi gelembung air dalam alat cek *waterpass*, posisi yang tepat adalah gelembung berada tepat di tengah lingkaran alat cek *waterpass*. Penimbangan dilakukan setelah persyaratan bilik aliran bawah/*down flow booth*, suhu, RH dan *waterpass* terpenuhi. Penimbangan dilakukan pada timbangan sesuai kapasitas masing-masing.

Bahan-bahan padat yang sudah ditimbang dimasukkan dalam plastik. Bahan-bahan cair dimasukkan dalam wadah *stainless steel*, untuk alkohol dan larutan yang memiliki resiko terbakar/meledak dimasukkan dalam wadah

pengaman. Plastik, wadah baja tahan karat (*stainless steel*) dan wadah pengaman (*safety can*) yang digunakan harus sudah dicek dan dirilis oleh QC. Bahan yang sudah dimasukkan dalam wadah kemudian dilabel dengan label timbang, kemudian diletakkan di dalam ruangan setelah penimbangan (*staging after weighing room*). Kondisi saat ini sudah dimulai penggunaan *barcode* untuk pengganti label. Penggunaan *barcode* ini memiliki kelebihan dibandingkan dengan sistem label, karena jika terjadi perbedaan antara stok fisik dan stok computer (data) maka *barcode* akan mendeteksi dan memberikan peringatan bahwa bahan tidak bisa ditimbang.

### 3.6.3.1.2. Produksi Solid

#### a. Seksi Pencampuran (*Mixing Section*)

Seksi pencampuran bertanggung jawab melakukan pencampuran bahan baku hingga bahan baku homogen dan memenuhi persyaratan untuk proses selanjutnya. Proses utama dalam seksi pencampuran adalah pencampuran bahan untuk kempa langsung, granulasi basah, dan granulasi kering. Proses pengempaan langsung dilakukan untuk bahan-bahan yang memiliki sifat alir yang baik. Bahan-bahan yang sifat alirnya tidak baik, tidak bisa diproses kempa langsung tetapi diproses granulasi. Granulasi adalah proses pembentukan granul yaitu massa yang dibentuk dari penyatuan beberapa partikel yang berbeda ukurannya menjadi massa dengan ukuran yang lebih besar. Granul untuk produk farmasi memiliki rentang ukuran 0,2 – 4 mm. Proses granulasi dilakukan untuk meningkatkan sifat alir bahan. Proses granulasi terbagi menjadi 2 jenis yaitu granulasi basah dan granulasi kering.

Proses granulasi basah adalah proses pembentukan granul basah yang menggunakan bantuan air untuk membentuk granul. Larutan lain yang dapat digunakan untuk granulasi basah adalah alkohol, isopropanol dan kombinasi keduanya. Proses granulasi basah dilakukan untuk bahan-bahan yang tahan panas dan tidak rusak karena hidrolisis air. Sedangkan proses granulasi kering adalah proses pembentukan granul kering dengan bantuan tekanan tinggi. Proses granulasi kering dilakukan untuk bahan – bahan yang tidak tahan panas dan mudah rusak karena hidrolisis air, tetapi tahan terhadap tekanan tinggi. Proses

pembentukan granul dengan tekanan tinggi dibagi menjadi dua jenis yaitu pembentukan masa kompak (*slugging*) dan pengempaan menggunakan rol (*roller compaction*). *Slugging* adalah pembentukan *slug* yaitu massa kompak dengan diameter 25 mm dan ketebalan 10 - 15 mm. Alat yang digunakan untuk membentuk *slug* adalah mesin tablet jenis penekan debu besar yang berputar (*heavy duty rotary press*). *Slug* dipecah dengan menggunakan penggiling *hammer* (*hammer mill*) untuk membentuk granul kering. *Roller compaction* adalah proses meremas bahan diantara dua rol untuk membentuk lembaran massa yang rapuh dan segera pecah menjadi serpihan. Serpihan diayak dengan mesh ukuran tertentu untuk membentuk granul.

1) Proses pencampuran bahan untuk kempa langsung

Proses kempa langsung merupakan proses yang paling sederhana dan paling cepat karena hanya satu tahap saja yaitu pencampuran kering. Bahan-bahan untuk kempa langsung dicampur di dalam alat pencampur (*mixer*) sampai homogen selanjutnya ditampung dalam wadah dan dilabel. Pengawasan saat proses (IPC) tidak dilakukan pada proses pencampuran bahan untuk kempa langsung.

2) Proses pencampuran bahan untuk granulasi basah

Proses ini dimulai dengan pencampuran basah zat aktif dengan fase dalam yaitu bahan pengisi, pengikat dan penghancur. Alat yang digunakan adalah pencampur super (*super mixer*), yaitu alat yang mempunyai kemampuan untuk mencampur bahan dengan putaran agitator dan membentuk granul dengan pemotong (*chopper*). Agitator berbentuk seperti baling-baling dan dapat berputar pada kecepatan tinggi sehingga massa yang ada dapat teraduk dan tercampur oleh gaya putar agitator. Pemotong (*chopper*) merupakan alat yang digunakan untuk membentuk granul, pemotong (*chopper*) berfungsi seperti pisau yang memotong massa kempal berukuran besar menjadi granul-granul. Bahan-bahan tertentu seringkali membutuhkan pengayakan dengan mesin penggiling berbentuk kerucut (*cone mill*) sebelum dicampur dalam pencampur super (*super mixer*), selain itu juga terdapat bahan-bahan tertentu setelah dicampur dalam pencampur

super (*super mixer*) harus diayak dengan mesin penggiling berbentuk kerucut (*cone mill*). Hal ini tergantung dengan prosedur yang terdapat dalam catatan bets.

Proses selanjutnya setelah pencampuran basah adalah pengeringan dengan FBD (*Fluidized Bed Dryer*). Prinsip kerja FBD adalah udara dingin yang telah disaring melalui pre filter dan filter akhir (HEPA) dan melewati ruang pemanasan di belakang mesin utama (*Heat Exchanger*), kemudian udara ditarik ke wadah mesin berisi granul yang akan dikeringkan. Udara panas akan menghamburkan granul secara teratur dan kelembaban granul akan ditarik keluar oleh kipas sehingga produk menjadi kering dan rata di setiap butiran. Granul yang dikeringkan dicek kadar airnya, alat yang digunakan untuk mengecek kadar air adalah alat pengukur keseimbangan kelembaban/*Moisture Balance*. Granul yang sudah memenuhi persyaratan kadar air selanjutnya diproses dengan granulator. Granul kering hasil granulator selanjutnya dicampur kering dengan fase luar (bahan pelicin, lubrikan, dan disintegran) dalam alat pencampur. Pemilihan jenis mixer tergantung dengan jumlah bahan yang akan dicampur. Pengawasan saat proses (IPC) yang dilakukan saat granulasi basah hanya pengukuran kadar air saja.

### 3) Proses pencampuran bahan untuk granulasi kering

Zat aktif dan fase dalam dicampur dan dimasukkan dalam pembentuk granul (granulator), didalam granulator zat aktif dan fase dalam mengalami proses *roller compaction* dan kemudian diayak dengan mesh. Granul yang dihasilkan selanjutnya dicampur kering dalam alat pencampur (*mixer*). Pengawasan saat proses (IPC) tidak dilakukan dalam proses granulasi kering.

Hasil pencampuran kering proses granulasi basah atau granulasi kering selanjutnya dibungkus dalam wadah, dilabel dan diletakkan di ruang WIP sebelum diproses ke bagian pencetakan tablet. Ruangan WIP berfungsi untuk menyimpan bahan-bahan hasil pencampuran sebelum masuk proses selanjutnya karena tidak semua bahan setelah selesai proses pencampuran langsung diproses lebih lanjut.

Bahan-bahan yang tidak berhasil dicampur dan tidak memenuhi persyaratan harus dikarantina, kemudian dilaporkan kejadiannya ke QA untuk menunggu tindakan yang diambil.

#### b. Bagian Pencetakan tablet (*Tableting Section*)

Bagian pencetakan tablet memiliki tugas untuk mencetak hasil pencampuran menjadi tablet atau kaplet. Hasil pencampuran yang telah diijinkan untuk proses dilanjutkan dibawa ke ruang pencetakan tablet untuk dicetak. Mesin tablet harus disiapkan sesuai catatan bets terutama tentang tekanan dan kedalaman pengisian, karena merupakan parameter kritis untuk mencetak tablet. Mesin cetak tablet yang digunakan bermacam-macam, secara umum mesin tablet memiliki bagian yang sama yaitu bagian *punch*, *dies*, *turret*, *compression roll*, *hopper*, dan *discharge chute*, serta dilengkapi dengan *uphill deduster* untuk menghilangkan debu yang menempel pada tablet dan pendeteksi logam untuk mendeteksi adanya kandungan logam dalam tablet. Perbedaan terdapat dalam cara pengoperasian, jumlah *punch*, dan jenis *punch*. Cara pengoperasian dibagi menjadi manual, semi otomatis, dan otomatis (komputerisasi). Jumlah *punch* bervariasi mulai 16 sampai 39 *punch*. Jenis *punch* terdapat *B-type* dan *D-type*. *Punch D-type* memiliki diameter *punch* lebih besar dibandingkan dengan *B-type*.

Pengawasan selama proses (IPC) tablet berlangsung saat pencetakan tablet dilakukan setiap 30 menit sekali. Pengawasan selama proses (IPC) yang dilakukan adalah ketebalan tablet, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur. Masalah yang sering dihadapi dalam pencetakan tablet adalah *capping*, *laminating*, lengket pada *dies*, dan lengket pada *punch*. *Capping* dan *laminating* diatasi dengan menurunkan tekanan kempa, menambahkan jumlah pengikat sampai optimum, dan memasukkan granul yang kekeringan ke dalam oven dalam keadaan mati/off. Granul tersebut akan menyerap uap air sehingga terjadi peningkatan kadar air dalam granul. Massa tablet yang lengket pada *punch* dan *dies* terjadi karena granul terlalu basah, tekanan kempa kurang besar, dan terlalu banyak bahan pengikat. Pengawasan massa tablet yang lengket pada *punch* dan *dies* adalah dengan mengeringkan granul yang terlalu basah, menaikkan tekanan kempa dan memakai bahan pengikat dalam jumlah yang optimum. Tablet yang memenuhi syarat disimpan di ruang WIP tablet. Tablet yang tidak memenuhi syarat dikarantina terlebih dahulu, kemudian didiskusikan dengan QA untuk tindakan selanjutnya. Tablet yang ditolak dikumpulkan dan dimusnahkan.

### c. Bagian Penyalutan (*Coating Section*)

Proses penyalutan adalah proses menutupi tablet dengan suatu lapisan tertentu, baik yang inert atau partikel/zat berkhasiat, baik murni ataupun dalam bentuk tercampur, berbentuk padat atau cair. Proses penyalutan bertujuan untuk menutupi rasa, bau, atau warna obat, memberi perlindungan fisik dan kimia pada obat, mengendalikan pelepasan obat dan meningkatkan penampilan tablet. Proses penyalutan/*coating* dilakukan setelah tablet hasil cetak sudah memenuhi persyaratan dan dilabel proses dilanjutkan. Tahapan proses penyalutan adalah penyiapan larutan salut, proses penyegelan/*sealing*, proses sub-penyalutan/*subcoating*, proses penghalusan dan pewarnaan (*smoothing-coloring*), dan proses pengkilatan/*polishing*. Semua tahapan tersebut tidak selalu berlaku untuk setiap tablet tergantung dari jenis tablet yang diproduksi. Jenis tablet salut yang diproduksi adalah tablet salut film/salut selaput, salut gula, dan salut enterik. Tahap penyiapan larutan merupakan tahap kritis, jika larutan tidak homogen maka tablet tidak tersalut sempurna atau warna tidak merata. Tahap penyegelan/*sealing* bertujuan untuk menutupi permukaan bahan yang disalut dari penetrasi air dan untuk memperkeras permukaan, larutan yang digunakan adalah larutan yang tidak dapat larut air, seperti shellac, HPMC. Tahap sub-penyalutan/*subcoating* bertujuan untuk menutupi permukaan bahan yang disalut sehingga menjadi bundar sesuai dengan bentuk dan ketebalan yang dikehendaki, larutan yang digunakan adalah larutan gula. Tahap penghalusan dan pewarnaan (*smoothing-coloring*) bertujuan untuk menutupi dan mengisi cacat pada permukaan tablet yang disebabkan oleh tahap *subcoating*, dan untuk memberi warna dasar pada tablet, larutan yang digunakan adalah larutan gula ditambah *lake* atau pewarna. Tahap pengkilapan/*polishing* bertujuan untuk mengkilapkan permukaan tablet salut sehingga terlihat mengkilap dan menarik dengan menggunakan polimer selulosa.

Alat yang digunakan untuk penyalutan adalah sistem panicle penyalut otomatis (*automated coating pan*). Panci yang digunakan adalah jenis berlubang (*perforated*), yaitu panci berlubang dan dapat dialiri udara panas lebih banyak lewat lubang-lubang tersebut sehingga pengeringan lebih efektif. Panci juga memiliki *baffle* yang berfungsi untuk membantu pembalikan tablet sehingga

penyalutan merata. Bagian alat penyemprot (*spray gun*) digunakan untuk menyemprotkan larutan salut. Parameter kritis saat penyalutan adalah suhu dan putaran panci. Tablet yang sudah selesai disalut dimasukkan ke dalam panci pemoles (*polishing*) untuk memoles tablet supaya mengkilat. Pengawasan selama proses (IPC) yang dilakukan adalah pengukuran waktu hancur dan keseragaman bobot. Pengawasan selama proses (IPC) dilakukan setelah selesai penyalutan. Tablet salut yang tidak memenuhi persyaratan harus segera dikonfirmasi ke QA untuk memastikan tindakan selanjutnya.

Masalah-masalah yang dihadapi saat penyalutan adalah *sticking*, *twinning*, *chipping* dan *mottled color*. *Sticking* adalah menempelnya bagian tablet salut pada dinding mesin sehingga mengakibatkan tablet tidak utuh. Hal ini disebabkan oleh pengeringan yang tidak maksimal. Permasalahan ini dapat diatasi dengan meningkatkan efisiensi pengeringan. *Twinning* adalah menempelnya tablet salut pada tablet salut yang lain. Hal ini disebabkan oleh kecepatan panci yang lambat, dan alat penyemprot (*spray gun*) menyemprot larutan salut terlalu cepat. *Twinning* dapat diatasi dengan mempercepat putaran *pan*, dan memperlambat semprotan alat penyemprot (*spray gun*). *Chipping* adalah lepasnya bagian tablet atau rusaknya bagian tablet. Hal ini terjadi putaran panci yang cepat dan tablet inti yang rapuh. *Chipping* diatasi dengan memperlambat putaran panci dan menggunakan tablet inti yang tidak rapuh.

*Mottled color* adalah kondisi warna tablet salut yang tidak merata disebabkan oleh pencampuran larutan salut yang kurang homogen dan posisi alat penyemprot (*spray gun*) yang terlalu jauh dari tablet. *Mottled color* dapat diatasi dengan pencampuran homogen larutan penyalut dan posisi alat penyemprot (*spray gun*) yang lebih dekat dengan tablet.

#### d. Proses Produksi Kapsul

Selain melakukan produksi kapsul, dilakukan juga pengisian kapsul cangkang gelatin keras. Prinsip kerja mesin pengisian kapsul ini adalah cangkang kapsul yang telah dimasukkan ke dalam *hopper* akan masuk ke dalam jalur kapsul. Dengan menggunakan vakum, tutup dan badan kapsul dipisahkan. Bagian badan kapsul pada *shaft* siap diisi granul atau serbuk. Kapsul yang rusak ditolak

secara otomatis. Tutup dan badan kapsul yang sudah terisi ditempatkan pada shaft dan siap untuk ditutup. Kemudian tutup dan badan kapsul ditutup lalu dikunci. Kapsul yang telah terkunci dikeluarkan dari mesin yang kemudian masuk ke mesin pemoles. Pemolesan bertujuan untuk membersihkan debu partikel yang menempel pada permukaan cangkang kapsul.

e. Bagian Pengemasan Primer (*Primary Packaging Section*)

Pengemasan primer untuk tablet dan salut dibuat dalam 2 bentuk yaitu strip dan blister. Bahan kemasan strip adalah alufoil, sedangkan bahan kemasan blister adalah plastik dan alufoil. Bahan pengemasan yang digunakan adalah bahan pengemas yang sudah dinyatakan lulus oleh QC. Pengecekan bahan pengemas dilakukan sebelum proses pengemasan, yang dicek adalah nomor bets dan kualitas pengemas. Pengemas yang tidak layak pakai tidak digunakan untuk proses pengemasan dan selanjutnya dikarantina untuk dimusnahkan. Pertimbangan pemilihan strip atau blister terletak pada stabilitas bahan yang dikemas dan permintaan pasar. Bahan yang dikemas dengan strip akan lebih stabil dibandingkan dikemas dengan blister, tetapi harga bahan strip lebih mahal dibandingkan bahan blister. Obat-obat yang peka cahaya hanya dapat dikemas dengan strip, karena blister memiliki bagian transparan yang dapat ditembus cahaya sehingga obat yang peka cahaya akan rusak. Blister merupakan kemasan yang mudah dibuka yaitu dengan didorong dari belakang (*push through pack*), lebih disukai konsumen dibandingkan strip yang dibuka dengan merobeknya.

Bagian mesin strip yang kritis dalam pengemasan primer adalah bagian *feeding guide*, *feeding chute*, dan *sealing*. Bagian *feeding guide* adalah bagian yang terdapat pada *hopper* mesin, berbentuk seperti rel/jalur dan berfungsi untuk mengarahkan tablet atau kapsul satu persatu secara berurutan ke dalam *feeding chute*. Bagian *feeding chute* adalah bagian saluran atau jalur tablet sebelum masuk *sealing*. Bagian *sealing* berfungsi untuk membungkus tablet/kapsul dengan cara menempelkan 2 sisi alufoil dengan panas tinggi sehingga rapat.

Bagian mesin blister yang kritis dalam pengemasan primer adalah bagian pembentuk lubang blister, *feeding guide*, dan bagian *sealing*. Bagian *feeding guide* dan *sealing* memiliki prinsip yang sama dengan mesin strip. Bagian

pembentuk lubang blister berfungsi untuk membuat lubang blister dari plastik, plastik ditekan dengan cetakan panas dan segera didinginkan sehingga terbentuk lubang-lubang blister. Bagian pembentuk blister inilah yang membedakan mesin strip dan mesin blister.

Pengemasan tablet juga dilakukan dengan botol, bahan-bahan yang rusak karena panas tidak boleh dikemas dengan strip atau blister, karena mesin strip dan blister menggunakan panas tinggi. Proses pengemasan dengan botol adalah dimulai dengan meniupan/*blowing* botol, pengisian tablet, dan penutupan botol (*capping*). Proses meniupan/*blowing* botol berfungsi untuk menghilangkan partikel/debu yang terdapat di botol. Produk sirup kering dikemas dengan botol khusus, proses yang dilakukan sama dengan pengemasan botol biasa.

Pengawasan selama produksi (IPC) yang dilakukan adalah uji kebocoran dengan larutan metilen biru dalam mesin sedot vakum, dilakukan setiap 15 menit sekali. IPC dilakukan setiap 15 menit supaya saat ditemukan kemasan yang rusak atau bocor dapat segera diambil tindakan perbaikan dan pencegahan sehingga jumlah kemasan yang ditolak tidak terlalu banyak, hanya jumlah kemasan dalam proses pengemasan selama 15 menit saja. Cara menguji kebocoran adalah dengan memasukkan strip ke dalam larutan metilen biru (dalam mesin sedot vakum) dan ditutup pintu mesin, vakum dinyalakan dan jika terjadi kebocoran maka strip atau blister akan terisi larutan metilen biru. Sampel IPC harus dibuang dan tidak boleh dikemas ulang setelah dibuka. Strip/blister yang mengalami kebocoran dikarantina dan dikonfirmasi ke QA untuk melakukan pengemasan ulang. Pengecekan penampilan juga dilakukan saat pengemasan, kemasan yang bergaris, penyok atau tidak sempurna segera dicek penyebabnya, kemudian dikarantina dan dimusnahkan. Pemusnahan dilakukan supaya kemasan bekas tidak disalahgunakan oleh pihak yang bertanggung jawab. Alufoil sisa pengemasan dikembalikan ke gudang.

#### f. Bagian Pengemasan Sekunder/*Secondary Packaging Section*

Pengemasan sekunder dilakukan langsung setelah pengemasan primer, mesin dibuat model satu jalur (*in line*). Urutan model satu jalur (*in line*) adalah mesin pelabel/*labeling*, mesin cetak/*printing* untuk label, mesin cetak/*printing*

untuk kemasan sekunder dan mesin penyegelan/*sealing master box*. Proses kritis dari pengemasan sekunder adalah proses pencetakan/*printing*. Proses pencetakan/*printing* dilakukan dengan printer dengan warna tinta hitam yang tidak mudah terhapus oleh udara atau gesekan, yang dicetak adalah nomor bets, tanggal kadaluarsa, dan tanggal produksi. Hasil cetakan/*printing* yang tidak bagus (miring atau kabur) dapat dihapus dengan larutan penghapus (semacam *thinner*) kemudian dicetak ulang. Pengemasan sekunder masih dilakukan dengan bantuan tenaga manusia. Strip, blister, atau botol yang sudah dicetak dimasukkan secara manual dalam dus kemasan. Dus kemasan juga diprint nomor bets, tanggal kadaluarsa dan tanggal produksinya. Dus kemasan dimasukkan ke dalam *master box* dan ditutup dengan selotip. *Master box* dilabel dan selanjutnya diserahkan dengan bagian gudang. Beberapa informasi tercantum pada *master box* antara lain, terlindung dari cahaya, cara menyusun, jangan memakai alat pengait, dan maksimal tumpukan, tujuannya adalah untuk menghindari kerusakan selama penyimpanan. Pengawasan selama proses (IPC) yang dilakukan hanya cek nomor bets, tanggal kadaluarsa, dan tanggal produksi.

#### 3.6.3.2. Produksi PT. ETHICA Industri Farmasi

Produksi pada PT. ETHICA Industri Farmasi mencakup produk-produk kategori SCP seperti injeksi steril dan produk sefalosporin. Produksi steril berbeda dengan produksi non steril, mulai dari ruangan pembuatan hingga proses pembuatannya.

Ruangan yang digunakan pada produksi steril terbagi menjadi kelas A, B, C, dan D. Kelas ini dibagi berdasarkan perbedaan jumlah partikel dan jumlah mikroba yang diijinkan. Kelas A harus berada dibawah Aliran Udara laminar (*Laminar Air Flow/LAF*) dengan latar belakang kelas B atau C. Kelas A dengan latar belakang B merupakan kelas untuk pengisian produk steril yang disterilisasi secara aseptis. Sedangkan untuk kelas A dengan latar belakang kelas C dapat digunakan untuk pengisian produk dengan proses sterilisasi akhir. Kelas C biasanya digunakan untuk proses pencampuran.

Proses pembuatan sediaan injeksi steril dilakukan dimulai dari penimbangan, pencampuran, pencucian ampul, pengisian, sterilisasi kemudian

dilakukan pengemasan. Sediaan steril yang diproduksi di PT ETHICA Industri Farmasi hanya berupa sediaan dalam ampul dengan volume kecil. Sedangkan untuk sediaan dengan volume yang besar dilakukan produksi ke pabrik lain (*toll out*).

Untuk produk sefalosporin diproduksi di gedung yang terpisah dari produk golongan lain. Sedangkan proses produksi yang dilakukan sama dengan produk non steril.

#### 3.6.4. Divisi Manajemen Rantai Persediaan/*Supply Chain Management (SCM)*

Divisi SCM terbagi menjadi 4 departemen yaitu Departemen Perencanaan Produksi (*Production Planning*), Departemen Gudang (*Warehouse*), Departemen Pembelian Bahan (*Material Procurement*), dan Departemen Perizinan Khusus (*Custom Clearance*).

##### 3.6.4.1. Departemen Perencanaan Produksi (*Production Planning*)

Departemen Perencanaan Produksi (*Production Planning*) bertanggung jawab dalam perencanaan produksi. Departemen ini terbagi menjadi 3 yaitu Perencanaan Produksi (*Production Planning*), Pembuatan Berdasarkan Kontrak (*Contract Manufacturing*), dan Manajemen Persediaan Produk (*Product Supply Management*).

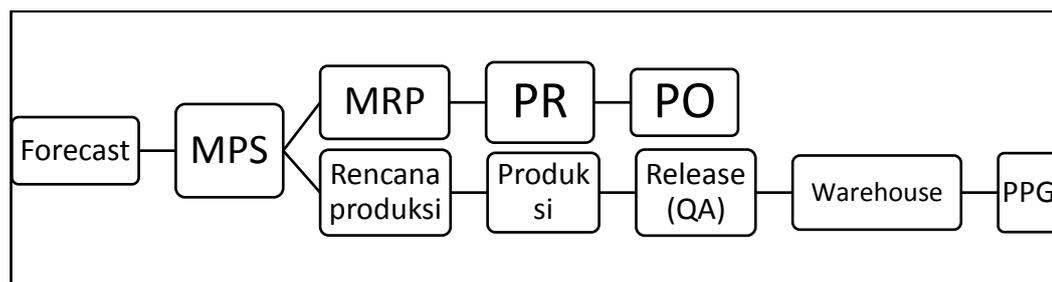
Perencanaan Produksi (*Production Planning*) bertanggung jawab untuk mengatur jadwal produksi internal di PT. SOHO Group. Perencanaan Produksi (*Production Planning*) dibagi menjadi 5 bagian, yaitu lini injeksi, lini solid, lini semi solid, lini likuid, dan lini obat tradisional. Perencanaan Produksi (*Production Planning*) bertanggung jawab sebagai penanggung jawab/*PIC (Person in charge)* bagian pabrik/*manufacturing* yang akan berhubungan dengan bagian pemasaran/*marketing*.

Pembuatan Berdasarkan Kontrak (*Contract Manufacturing*) bertanggung jawab dalam hal produksi yang menggunakan sistem kerjasama pembuatan produk (*toll manufacturing*), baik menerima pembuatan produk dari perusahaan lain (*toll in*) maupun pembuatan produk ke perusahaan lain (*toll out*) serta melakukan negosiasi terkait produksi obat yang akan menggunakan sistem

kerjasama pembuatan produk (*toll manufacturing*) seperti menentukan jangka waktu mulai dari pemesanan produk hingga dihasilkan produk jadi.

Persediaan Produk (*Product Supply*) bertanggung jawab dalam perencanaan produksi untuk produk baru yang akan diluncurkan. Alur untuk Persediaan Produk (*Product Supply*) dimulai dari dokumen formula induk (berkoordinasi dengan R&D), bahan baku dan bahan kemas (koordinasi dengan R&D dan Perencanaan dan Pembelian Bahan/*Procurement and Material Planning*), nomor registrasi (koordinasi dengan Pengembangan Bisnis dan Pemasaran/*Business Development and Marketing*), produksi (koordinasi dengan Divisi Produksi/*Production Division*), pelulusan produk (koordinasi dengan QA), hingga pengiriman (koordinasi dengan pihak Gudang/*Warehouse*).

Perencanaan produksi sangat berpengaruh terhadap jumlah produksi. Perencanaan produksi dibuat berdasarkan perkiraan/*forecast* dari distributor (PT. Parit padang Global). Perkiraan/*forecast* dibuat berdasarkan permintaan dari distributor yang akan dikirimkan setelah dilakukan rapat dengan bagian Pemasaran. Perkiraan/*forecast* dalam perencanaan produksi sangat diperlukan karena mempertimbangkan kebutuhan pemasaran/*marketing* yaitu situasi penjualan masa lalu dan kebutuhan pasar masa depan dengan melihat pertumbuhan pasar. Departemen Perencanaan Produksi/*Production Planning* bertanggung jawab untuk menganalisa setiap perkiraan/*forecast* yang berasal dari bagian pemasaran, kemudian melakukan perencanaan Penjadwalan Produksi Utama (*Master Production Scheduling/MPS*) dan Perencanaan Persyaratan Utama (*Master Requirements Planning/MRP*). Penjadwalan Produksi Utama (*Master Production Scheduling/MPS*) berisi jenis, jumlah produk yang akan diproduksi, serta jadwal kapan dilakukannya proses produksi. Setelah MPS dibuat, selanjutnya dibuat MRP untuk menunjang MPS. Perencanaan Persyaratan Utama (*Master Requirements Planning/MRP*) berisi nama dan jumlah material yang dibutuhkan dalam proses produksi. Dokumen Perencanaan Persyaratan Utama (*Master Requirements Planning/MRP*) ditindaklanjuti ke bagian gudang, QA, produksi, dan pemasaran.



Gambar 3.6. Alur Perencanaan Produksi

#### 3.6.4.2. Departemen Gudang (*Warehouse*)

Untuk mendukung perencanaan produksi, penyediaan barang harus dilakukan. Penyimpanan bahan baku maupun produk jadi harus diperhatikan agar barang yang disimpan selalu dalam kondisi baik. Kualitas material maupun barang jadi dipengaruhi oleh cara penyimpanan barang tersebut. Semua bahan dan produk hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah resiko campur baur atau pencemaran serta memudahkan pemeriksaan dan pemeliharaan.

Gudang berfungsi sebagai tempat penerimaan, penyimpanan, pemeliharaan, pendistribusian, pengendalian, pemusnahan, dan pelaporan material serta peralatan agar kualitas dan kuantitas terjamin. Beberapa manfaat gudang yaitu terjaganya kualitas dan kuantitas perbekalan kesehatan, tertatanya perbekalan kesehatan, peningkatan pelayanan pendistribusian, kemudahan akses dalam pengendalian dan pengawasan, tersedianya data dan informasi yang lebih akurat, aktual dan dapat dipertanggungjawabkan. Syarat gudang menurut CPOB yaitu:

- a. Harus ada protap yang mengatur tata kerja (penerimaan, penyimpanan, dan distribusi barang).
- b. Cukup luas, terang, dapat menyimpan bahan dalam keadaan kering, bersuhu sesuai dengan persyaratan, bersih, dan teratur.
- c. Harus terdapat tempat khusus untuk menyimpan bahan yang mudah terbakar atau mudah meledak.
- d. Tersedia tempat khusus barang karantina dan barang yang ditolak.
- e. Tersedia ruangan khusus untuk sampling, dengan kualitas ruangan seperti *grey area*.

- f. Pengeluaran barang mengikuti prinsip *First In First Out* (FIFO) atau *First Expired First Out* (FEFO).

Bangunan yang dijadikan sebagai tempat penyimpanan barang harus terjamin kebersihan dan higienitasnya. Selain itu, gudang harus memiliki kelembaban ruangan yang tidak lebih dari 75%, suhu dalam batasan 8-30°C, bahan yang disimpan tidak boleh bersentuhan langsung dengan lantai, jarak antara bahan mempermudah pembersihan dan inspeksi, dan palet harus dalam keadaan bersih dan terawat.

Pembagian gudang ada dua, yaitu berdasarkan suhu penyimpanan dan berdasarkan jenis barang yang disimpan. Berdasarkan suhu penyimpanan, gudang dibagi menjadi 3, yaitu gudang suhu kamar ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ), gudang ber-AC ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ), dan gudang dingin (2-8°C). Sedangkan berdasarkan jenisnya gudang dibagi menjadi 7, yaitu bahan baku, bahan pengemas, bahan beracun, bahan yang mudah meledak atau terbakar, bahan yang ditolak, karantina obat jadi, dan obat jadi.

Departemen Gudang (*Warehouse*) memiliki 2 sub departemen yaitu Sub Departemen Produk Jadi (*Finished Good*) dan Sub Departemen Pembelian Bahan (*Material Procurement*). Sub Departemen Produk Jadi (*Finished Good*) bertanggung jawab dalam penanganan penyimpanan obat jadi. Sub Departemen Pembelian Bahan (*Material Procurement*) bertanggung jawab dalam penanganan penyimpanan bahan baku dan bahan pengemas. PT. SOHO Industri Pharmasi memiliki beberapa gudang, yaitu PG 5 dan PG 6 untuk menyimpan bahan baku, Rawa Udang untuk menyimpan bahan pengemas, serta Pulo Kambing untuk menyimpan bahan baku, bahan pengemas, dan barang jadi. Simplisia herbal dan senyawa mudah terbakar seperti alkohol disimpan dalam gudang Rawa Kepiting. PT. Parit Padang sebagai distributor tunggal PT. SOHO Industri Pharmasi menyimpan barang jadi.

Gudang PT. SOHO Industri Pharmasi ada yang masih terhubung langsung dengan bagian pengemasan sekunder dan ada yang terpisah di lain tempat. Gudang dan ruang pengemas sekunder dibatasi oleh ruang *air lock*, demikian juga antara gudang dan pintu keluar. Dalam gudang juga terdapat ruang antara sebagai tempat transit barang jadi yang akan dikirim keluar gudang. Adanya ruang antara

akan mempermudah proses pengeluaran barang dari ruang penyimpanan utama menuju keluar gudang. Barang jadi berada dalam ruang antara tidak lebih hari tiga hari.

Material disimpan berdasarkan proses selanjutnya (produksi solid atau likuid), setelah itu baru dipisah berdasarkan suhu dan urutan abjad. Bahan pengemas disimpan berdasarkan abjad. Gudang bahan baku dan obat jadi dikondisikan dalam tiga tingkatan suhu, yaitu 2-8° C untuk penyimpanan vaksin dan produk sitotoksik, kurang dari 25° C untuk produk likuid seperti suspensi dan emulsi, dan kurang dari 30°C untuk produk yang stabil terhadap panas. Pengkondisian suhu 2-8° C dilakukan dengan menyimpan barang dalam kotak *styrofoam* dengan *icegel* di dalamnya sebagai pendingin, sedangkan ruangan yang lain dikondisikan menggunakan AC (*Air Conditioning*). Sebelum dilakukan pemasangan AC, dilakukan proses pemetaan/*mapping*. Pemetaan/*mapping* bertujuan untuk mengetahui bagian-bagian ruangan yang kritis terhadap perubahan suhu, sehingga pemasangan termohidrometer dapat dilakukan pada tempat yang paling tepat. PT. Parit Padang adalah satu-satunya gudang yang sudah menggunakan sistem HVAC (*Heat Ventillating Air Conditioning*).

Aktivitas utama gudang bahan baku dan pengemas adalah terima, simpan, dan kirim. Penerimaan barang oleh gudang disertai dengan formulir LPB (Lembar Penerimaan Barang). LPB tersebut akan diperiksa oleh Departemen QC. Setelah LPB diterima oleh Departemen QC, selanjutnya QC akan melakukan sampling barang. Apabila barang yang datang diluar spesifikasi yang telah ditentukan, barang tersebut akan ditolak. Barang yang memenuhi spesifikasi akan diluluskan oleh QC untuk selanjutnya dimasukkan ke dalam stok gudang, kemudian pengeluaran barang dilakukan berdasarkan daftar pengambilan (*Picklist*), suatu dokumen untuk menyiapkan barang yang dibuat oleh Perencanaan Produksi (*Production Planning*) yang akan dicetak oleh bagian produksi.

Setiap awal bulan, PT. Parit Padang akan mengirim *Purchase Order* (PO) ke gudang/*warehouse*. PO tersebut akan diinput untuk selanjutnya diproses. Proses transaksi antara PT. SOHO Group dan PT. Parit Padang dilakukan dengan *Delivery Note* (DN). DN adalah bukti resmi penjualan produk PT. SOHO Group yang dibeli oleh PT. Parit Padang. DN untuk barang titipan harus disertai dengan

tanda terima sementara, sedangkan DN barang kiriman langsung disertai oleh produknya. Dari penjualan tersebut, akan timbul tagihan *online* ke bagian Akuntansi/*accounting*.

PT. SOHO Industri Pharmasi bekerja sama dengan PT. Geocycle (Holcim Group) untuk melakukan pemusnahan obat. Obat yang menjelang kadaluarsa diterima dari distributor untuk dimusnahkan. Selain itu, pemusnahan juga dilakukan terhadap setiap barang yang ditolak. PT. Geocycle melakukan pemusnahan terhadap barang jadi, bahan kemasan, dan bahan mentah yang diserahkan bersama dengan *master box*, sedangkan PT. Wastech membantu semua pemusnahan bahan-bahan diatas dalam bentuk tablet.

#### 3.6.4.3. Departemen Pembelian Bahan (*Material Procurement*)

Departemen Pembelian Bahan (*Material Procurement*) terbagi menjadi 3 bagian yaitu Bagian Perencanaan Bahan (*Material Planning Section*), Bagian Pembelian Bahan Mentah (*Raw Material Procurement Section*), dan Bagian Pembelian Bahan Kemasan (*Packaging Material Procurement Section*). Departemen Pembelian Bahan (*Material Procurement*) bertugas dalam pembelian bahan baku (*Raw Material Procurement Section*) dan bahan pengemas (*Packaging Material Procurement Section*) dari pemasok.

Departemen ini menindaklanjuti Permintaan Pembelian (*Purchase Requisition*) yang berisi permintaan bahan baku dan bahan pengemas dari Perencanaan Produksi (*Production Planning*). Pembelian bahan baku dan bahan pengemas dilakukan dengan mengirimkan Pemesanan pembelian (*Purchase Order*) ke pemasok yang disetujui oleh QA. Daftar pemasok yang disetujui (*Approve Vendor List*) merupakan daftar yang berisi pemasok-pemasok bahan baku dan bahan pengemas yang disetujui oleh QA. Setiap bahan baku dan bahan pengemas minimal memiliki 2 pemasok. Departemen Pembelian Bahan (*Material Procurement*) secara kontinyu juga mencari alternatif pemasok untuk memenuhi kebutuhan bahan baku dan bahan pengemas jika 2 supplier yang sudah disetujui oleh QA tidak bisa memenuhi kebutuhan bahan baku dan bahan pengemas. Bagian Perencanaan Bahan (*Material Planning Section*) bertugas dalam perencanaan pemesanan material dalam bentuk *shop order* yang dibuat

berdasarkan *Bill of Material* (BOM). *Shop order* inilah yang menjadi dasar pembuatan picklist yang digunakan oleh produksi untuk memesan bahan baku dari warehouse.

#### 3.6.4.4. Departemen Perizinan Khusus (*Custom Clearance*)

Departemen Perizinan Khusus (*Custom Clearance*) bertanggung jawab dalam ekspor dan impor. Aktivitas Departemen Perizinan Khusus (*Custom Clearance*) masih didominasi oleh impor, karena bahan baku sebagian besar impor dari luar negeri.

#### 3.6.5. Divisi Teknis (*Technical*)

##### 3.6.5.1. Departemen Urusan Umum (*General Affairs*)

Departemen Urusan Umum (*General Affairs*) terdiri dari Sub Departemen QA Urusan Internal (*QA Internal Affairs Sub Departemen*), Sub Departemen QA Urusan Eksternal (*QA External Affairs Sub Departemen*), dan Sub Departemen Pelayanan Cabang (*Branch Services Sub Departemen*). Sub Departemen QA Urusan Internal (*QA Internal Affairs Sub Departemen*) membawahi Urusan Rumah Tangga Area I dan II (*House keeping area I dan II*), *Front office and Security*, Fasilitas Kantor (*Office Facility*), dan Perbekalan Kantor (*Office Supplies*).

Sub Departemen QA Urusan Eksternal (*QA External Affairs Sub Departemen*) membawahi Manajemen Limbah dan Hama (*Waste and Pest Management*) dan Manajemen Transportasi (*Transportation Management*). Manajemen Limbah dan Hama (*Waste and Pest Management*) bertanggung jawab dalam penanganan limbah dan pengendalian hama. Sedangkan Manajemen Transportasi (*Transportation Management*) bertanggung jawab dalam hal transportasi.

*General Affairs* Sub Departemen Pelayanan Cabang (*Branch Services Sub Departemen*) berhubungan dengan cabang-cabang distributor PT. Parit Padang Global yang ada di seluruh Indonesia. Sub Departemen Pelayanan Cabang terbagi menjadi 2 regional, yaitu Urusan Umum Cabang Regional I dan Urusan Umum Cabang Regional II.

### 3.6.5.1.1. Penanganan Limbah

Penanganan di PT. SOHO Group termasuk dalam Sub Departemen QA Urusan Eksternal (*QA External Affairs Sub Department*). Jenis limbah yang ditangani ada tiga jenis, yaitu limbah B3 (Bahan Berbahaya dan Beracun), limbah domestik, dan limbah IPAL (Instalasi Pengolahan Air Limbah).

Limbah B3 adalah limbah baik berupa padat maupun cair, yang sifatnya bila tidak dikelola/dimusnahkan dengan tepat dapat mencemarkan lingkungan maupun menimbulkan efek yang tidak baik unruk makhluk hidup, atau dapat juga membahayakan, dikarenakan sifatnya yang beracun, reaktif, mudah terbakar, dan lain-lain. Jenis limbah B3 yang dikelola oleh GA Dept antara lain sisa analisa padat/cair atau sampling bahan baku/obat jadi/contoh pertinggal, bahan baku reject, obat kembalikan, obat ruahan yang ditolak, obat jadi yang ditolak, lumpur (*sludge*) IPAL, oli bekas, lampu TL, kemasan reagen, reagen kadaluarsa, kemasan kontaminasi, dan limbah infeksius. Pemusnahan limbah B3 dilaksanakan oleh perusahaan lain yang telah bekerja sama dengan PT. SOHO Group seperti PT. WASTECH, PT. Geocycle, dan PT. Tipar Nirmala Sakti.

Limbah domestik adalah limbah non B3 yang berasal dari kegiatan sehari-hari (kegiatan kantor, sampah taman, daun kering, kemasan air minum) maupun kemasan yang tidak terkontaminasi oleh produk/bahan (kardus, botol, stripping, alufoil, tube, ampul kosong, dan lain-lain), serta limbah herbal hasil ekstraksi. Pengolahan limbah domestik yang berasal dari kegiatan sehari-hari dilakukan pengangkutan oleh pihak ketiga sebanyak 3 kali dalam seminggu. Untuk limbah sisa ekstrak herbal dilakukan pengangkutan setiap seminggu sekali. Sedangkan untuk limbah dari produk/bahan dilakukan kerja sama dengan beberapa pihak ketiga. Limbah jenis alufoil, tube, strip dilebur di peleburan alufoil di daerah cakung. Limbah jenis kertas, kardus, duplex, *master box* dilebur di pabrik peleburan kertas. Limbah jenis botol, ampul, dan limbah jenis kaca yang tidak memiliki logo perusahaan atau merk langsung dibuang ke TPS domestik, untuk yang memiliki merk ataupun logo perusahaan akan dipecahkan terlebih dahulu sebelum dibuang ke TPS domestik.

Limbah IPAL PT. SOHO Industri Pharmasi berasal dari limbah domestik, limbah herbal, dan limbah Pharma, sedangkan limbah IPAL PT. ETHICA Industri Farmasi berasal dari limbah Betalaktam, dan non beta laktam. Unit pengolahan limbah PT. SOHO Industri Pharmasi terdiri dari pengolahan limbah secara aerob, pengolahan limbah secara anaerob, dan pengolahan domestik. Untuk PT. ETHICA Industri Farmasi hanya terdiri dari unit pengolahan limbah domestik dan pengolahan limbah secara anaerob. Untuk pengecekan baku mutu air hasil pengolahan unit IPAL dilakukan swapantau outlet IPAL oleh pihak QC setiap 2 kali dalam seminggu, swapantau outlet STP oleh pihak QC setiap 2 minggu sekali, dan setiap 3 bulan sekali oleh BPLHD.

Limbah dari PT. ETHICA Industri Farmasi yang merupakan limbah non betalaktam dan limbah domestik cair akan dialirkan langsung menuju bak ekualisasi sebelum melalui proses anaerob. Limbah betalaktam akan ditampung dalam bak penyangga/*buffer* sebagai tempat penampungan sementara. Dari bak penyangga/*buffer*, limbah tersebut akan dialirkan ke bak reaktor antibiotik dengan menggunakan HCl dan NaOH untuk memecah cincin betalaktam, setelah itu baru dialirkan ke bak ekualisasi anaerob. Dengan melihat kandungan oksigen yang terlarut di dalam air dapat ditentukan seberapa jauh tingkat pencemaran air lingkungan telah terjadi.

Limbah domestik cair akan menuju STP (*Sewage Treatment Plant*). PT. SOHO Industri Pharmasi memiliki 8 STP tetapi hanya 6 yang memenuhi syarat. Dua STP yang lainnya selalu menghasilkan profil limbah yang tidak memenuhi syarat. STP merupakan suatu sistem perlakuan limbah berupa kolam yang tertutup dengan tiga pipa di dalamnya. Aktivitas pengolahan limbah di STP adalah pengadukan, oksigenasi bakteri, dan pembuangan lumpur aktif (bakteri). Tujuan pengolahan limbah di STP ini adalah untuk mengurangi kadar BOD, COD, dan pH air limbah tersebut. Di setiap STP terdapat *pump pit* untuk mengambil sampel air limbah untuk ditentukan kadar BOD, COD, dan pH. Limbah yang telah memenuhi syarat kemudian akan melalui proses selanjutnya, yaitu proses anaerob. Limbah produksi dan herbal tidak melalui sistem STP, melainkan ditampung dalam suatu bak penampung untuk kemudian diproses secara anaerob. Hal tersebut dilakukan karena bakteri aerob dalam STP tidak mampu menguraikan

limbah produksi dan herbal. Limbah produksi dan herbal banyak mengandung senyawa yang dapat membunuh bakteri, oleh karena itu limbah tersebut harus diproses secara anaerob terlebih dahulu.

Limbah yang telah dialirkan ke bak ekualisasi anaerob kemudian akan dialirkan ke bak anaerob. Bak anaerob berisi bakteri anaerob yang membantu dalam proses pemecahan molekul-molekul yang terkandung dalam limbah menjadi bentuk yang lebih sederhana. Bak anaerob tidak memerlukan aerasi sehingga bak tersebut dalam kondisi tertutup. Setelah melalui proses anaerob, limbah akan menuju tangki reaktor (*reactor tank*), yaitu bak penampungan sebelum limbah masuk ke equalisasi anaerob. Dari *reactor tank*, limbah akan dialirkan ke bak ekualisasi aerob untuk selanjutnya dialirkan ke bak aerob. Bak aerob berisi bakteri aerob yang disebut dengan lumpur aktif. Keberadaan dua bak aerob dengan tujuan mengantisipasi meluapnya limbah. Dalam bak aerob terdapat aerator untuk mensuplai oksigen bagi bakteri. Dari bak anaerob, limbah akan dialirkan menuju bak sedimentasi untuk proses pengendapan lumpur aktif. Proses ini tidak menggunakan koagulan, melainkan limbah murni didiamkan selama beberapa waktu. Limbah tersebut kemudian dialirkan ke bak klorinasi. Dari bak klorinasi, limbah akan dialirkan menuju *filter feed* sebagai bak penampungan sebelum masuk ke tanki penyaringan (*filter tank*). Tanki penyaringan (*filter tank*) terdiri dari dua tangki yang terpisah. Satu tangki berisi pasir dan satu tangki lagi berisi karbon aktif. Tanki penyaringan (*filter tank*) bertujuan untuk menyaring air limbah dan mengurangi bau. Setelah melalui tanki penyaringan (*filter tank*), limbah akan dialirkan menuju bak *outlet*. Dari bak *outlet* limbah dibagi menjadi dua aliran, satu aliran menuju ke tanki penampungan (*reservoir tank*) dan aliran satunya menuju kolam ikan (*fish pond*). Air limbah olahan yang disimpan dalam tanki penampungan (*reservoir tank*) digunakan untuk menyiram tanaman disekitar area industri, sedangkan limbah yang dialirkan ke kolam ikan (*fish pond*) bertujuan sebagai indikator limbah yang ramah lingkungan sehingga ikan bisa hidup di air limbah olahan tersebut. Kolam ikan (*fish pond*) dihubungkan dengan *outlet drain* berupa bak kecil untuk tempat pengambilan sampel analisis kualitas air limbah.

IPC yang dilakukan dalam proses pengolahan air limbah adalah pengukuran endapan lumpur aktif dan pengecekan pH yang dilakukan setiap hari. Pengecekan pH dilakukan pada sampel yang diambil dari *outlet drain*. Pengukuran dilakukan dengan cara mengambil sampel dari bak aerob sebanyak 1000 ml, kemudian lumpur aktif dibiarkan mengendap. Endapan yang kurang dari 80 ml, menunjukkan bahwa jumlah bakteri terlalu sedikit, sehingga akan dilakukan pembibitan (*seeding*) ulang, yaitu pembiakan menggunakan bakteri yang baru. Lumpur yang mengendap lebih dari 200 ml mengindikasikan jumlah bakteri yang terlalu banyak dan terjadi penumpukan bakteri yang mengakibatkan bakteri mati karena kekurangan nutrisi. Lumpur tersebut selanjutnya akan dimusnahkan. Lumpur tersebut akan dialirkan ke bak lumpur (*sludge tank*) sebagai tempat penampungan lumpur mati. Lumpur tersebut selanjutnya akan dialirkan ke pengumpul lumpur (*sludge feeder*) dan dipisahkan lumpur dari air limbah dengan penyaring bertekanan (*filter press*). Air perasan yang diperoleh akan diolah lagi dalam bak anaerob, sedangkan lumpur yang diperoleh dimusnahkan bersama dengan limbah B3.

#### 3.6.5.2. Departemen Teknik (*Engineering*)

Departemen Teknik (*Engineering*) dipimpin oleh seorang Kepala Departemen Teknik (*Engineering Department Head*) yang bertanggung jawab dalam mengatur semua kegiatan Teknik (*Engineering*) yang terkait dengan produk. Departemen ini memiliki tiga bagian, yaitu:

##### 3.6.5.2.1. Sub Departemen Perawatan Operasional (*Operational Maintenance*)

Sub Departemen Perawatan Operasional (*Operational Maintenance*) bertanggung jawab dalam hal pemeliharaan peralatan operasional. Sub Departemen Perawatan Operasional (*Operational Maintenance Sub Department*) terbagi menjadi dua, yaitu Bagian Perawatan (*maintenance section*) dan Bagian Peralatan (*utility section*).

Bagian Perawatan (*maintenance section*) bertanggung jawab terhadap perawatan alat di PT. SOHO Industri Farmasi dan PT. ETHICA Industri Farmasi. Bagian Perawatan (*maintenance section*) terbagi menjadi Perawatan area

I (*maintenance area I*) yang bertanggung jawab sebagai koordinator di area I (PT SOHO Industri Pharmasi) dan Perawatan area II (*maintenance area II*) yang bertanggung jawab sebagai koordinator di area 2 (PT. ETHICA Industri Farmasi). Pelaksanaan perawatan suatu alat dilaksanakan secara rutin berdasarkan waktu (*manual book/historical*), frekuensi penggunaan, dan jam penggunaan. Dalam melakukan *maintenance* terdapat 3 form, yaitu form pemeriksaan pencegahan & servis pencegahan (*preventive check & preventive service form*), form serah terima antara Teknik (*Engineering*) dengan produksi, dan form pembersihan. Pengecekan untuk pemeliharaan mesin dilakukan setiap dua bulan sekali sering disebut sebagai perawatan berkala (*periodic maintenance*). Hasil pengecekan didata dalam form pemeriksaan pencegahan & servis pencegahan (*preventive check & preventive service form*). Kerusakan pada mesin produksi harus segera dilaporkan kepada Departemen Teknik (*Engineering*) melalui form perintah kerja (*work order form*), dan akan ditindaklanjuti segera oleh Teknik (*Engineering*) bersamaan dengan itu dilakukan dokumentasi berupa form serah terima.

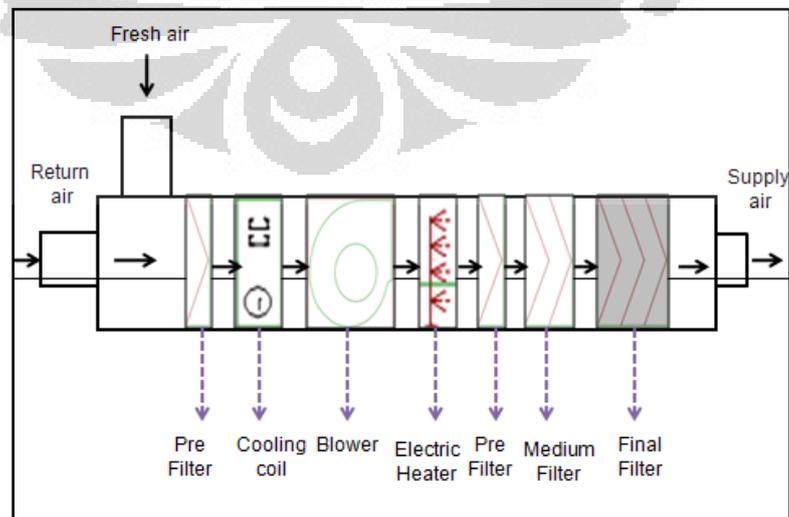
Bagian Peralatan (*Utility section*) bertanggung jawab dalam pengoperasian dan perawatan alat-alat penunjang produksi seperti *boiler*, pendingin (*chiller*), genset, kompresor, kran untuk kebakaran (*fire hydrant*), pompa air dan limbah. *Boiler* berfungsi menghasilkan uap air panas dengan suhu tinggi yang sering digunakan untuk produksi. Kompresor digunakan untuk menghasilkan udara bertekanan, kompresor untuk industri farmasi adalah jenis kompresor bebas minyak. Genset berfungsi untuk menghasilkan arus listrik saat listrik mati, genset yang digunakan adalah dua genset masing-masing dengan kekuatan 2000 kVA. Alat-alat analisis pada laboratorium R&D, QA dan QC menggunakan penyimpan daya dan penstabil (*stabilizer*) untuk menjaga kemungkinan listrik PLN padam. *Fire hydrant* terdapat dalam setiap ruangan, posisinya di atap berbentuk karet bundar putih. *Fire hydrant* ini akan pecah dan menyala otomatis saat ada api. Pengaturan pompa air dan limbah, bagian peralatan (*utility*) bekerjasama dengan Urusan Umum (*General Affairs*) untuk mengatur dan mengoperasikannya. Selain perawatan peralatan penunjang, bagian peralatan (*utility section*) juga bertugas dalam memantau dan merawat ruang *mezzanine*. Ruang *mezzanine* adalah ruang yang terdapat di atas ruang yang terlibat dalam pembuatan produksi, ruang

*mezzanine* berisi AHU, pipa *hydrant*, pipa steam, pipa listrik, pipa air PAM, pipa air murni, dan *ducting*.

Bagian peralatan (*utility section*) terbagi menjadi empat bagian, yaitu bengkel (*workshop*), peralatan (*utility*), listrik (*electrical*), serta HVAC dan media bersih (*clean media*). Bengkel (*workshop*) bertanggung jawab mengurus perbaikan alat. Bagian peralatan (*utility*) bertanggung jawab untuk mengoperasikan alat seperti *boiler* dan operator yang menjalankan bertanggung jawab terhadap alat harus tersertifikasi. Perlistrikan (*electrical*) berperan dalam pemantauan dan perawatan perangkat kelistrikan dan berhubungan langsung dengan PLN sebagai penyedia tenaga listrik. Rangkaian listrik untuk pabrik dimulai dari gardu PLN kemudian menuju gardu listrik kecil kemudian menuju ke panel besar yang berada di setiap gedung dan terakhir menuju setiap panel kecil yang berada di ruangan. Tenaga listrik merupakan faktor yang sangat penting untuk produksi, untuk mengatasi keadaan tidak ada tenaga listrik saat mati lampu disediakan dua genset kapasitas 2000 KVA yang dalam waktu lima detik akan segera memenuhi seluruh kebutuhan listrik pabrik. Genset akan mati secara otomatis ketika listrik dari PLN menyala kembali.

HVAC dan media bersih (*clean media*) bertanggung jawab terhadap yang berhubungan dengan kebersihan produksi seperti sistem Pemanasan, Pertukaran, dan Pendingin Udara (*Heating, Ventilating, and Air Conditioning/HVAC*) dan pengolahan air murni.

a. Sistem HVAC



Gambar 3.7. Skema Kerja AHU

Prinsip kerja HVAC adalah udara luar (*fresh air*) dan udara hasil resirkulasi di dalam ruangan masuk ke dalam pencampuran *chamber* yang kemudian disaring menggunakan penyaring awal (*pre filter*) G4 (efisiensi 80%) dan penyaring antara (*medium filter*) F7 (efisiensi 95%) untuk mengurangi jumlah partikel. Udara kemudian didinginkan dan diturunkan kelembabannya dengan pendinginan oleh *cooling coil* sebagai hasil pendinginan oleh *chiller* atau *freon*. Udara hasil pendinginan melewati *heater/steam coil* untuk dipanaskan sesuai dengan suhu udara yang dibutuhkan ruangan kemudian didorong oleh motor menuju filter F9 (98%). Udara hasil penyaringan filter F9 akan mengalami penyaringan akhir oleh HEPA filter H13 (99,95%) dan keluar melalui outlet untuk selanjutnya didistribusikan melalui pipa-pipa. Udara hasil penyaringan HEPA filter selanjutnya dijadikan udara pasokan untuk ruangan produksi yang dikenal persediaan udara (*supply air*). Persediaan udara (*supply air*) dari AHU disalurkan melalui saluran (*ducting*) menuju ke ruangan dengan melalui lubang persediaan udara (*supply air*) yang terdapat di atap ruangan. Udara yang telah dikondisikan dan disaring kemudian masuk ke ruang-ruang produksi melalui *supply diffuser* baik dengan tipe *swirl* ataupun *grill*. Pada ruangan produksi menggunakan aliran udara *swirl* agar aliran udara langsung menuju *low return perforated*. Sebelum masuk ke pencampuran *chamber*, udara akan melewati sensor temperatur dan kelembaban di mana sensor tersebut akan otomatis mengirimkan sinyal kepada *cooling coil* untuk mengatur temperatur dan kelembabannya.

HEPA merupakan singkatan dari *High-Efficiency Particulate Air*. Efisiensi HEPA tergantung dari jenisnya. HEPA H13 sanggup menyaring 99,95% dari semua partikel yang lebih besar dari 0,3 mikron. Hal ini berarti untuk setiap 10.000 partikel yang berukuran lebih besar dari 3 mikron, hanya ada peluang 5 partikel yang lolos dari HEPA.

Ada empat parameter yang perlu diperhatikan dan dikendalikan dalam sistem AHU yaitu, yang pertama temperatur ruangan yang harus diatur sedemikian rupa agar persyaratan suhu ruangan untuk kegiatan produksi dapat terpenuhi. Temperatur udara dikondisikan dengan bantuan *chiller* dan *boiler*. *Chiller* berfungsi sebagai pemasok air dingin pada *coil*, sedangkan *boiler*

berfungsi sebagai pemasuplai air panas pada *heater*. Kedua adalah Kelembaban relatif ruangan, kelembaban udara adalah parameter kritis bagi produk-produk yang bersifat higroskopis, seperti sediaan *effervescent* yang membutuhkan RH di bawah 30%. Tingkat kelembaban udara diatur dengan menggunakan *dehumidifier*. Ketiga yaitu jumlah partikel. Jumlah partikel dalam setiap ruangan berbeda-beda tergantung klasifikasi ruangan. Jumlah partikel dikendalikan oleh beberapa penyaring yang terdapat pada AHU. Kemudian yang keempat adalah jumlah sirkulasi udara dan perbedaan tekanan. Jumlah sirkulasi udara dan perbedaan tekanan akan menentukan tingkat kebersihan ruangan. Hal ini bertujuan untuk meminimalisasi terjadinya kontaminasi silang.

b. Sistem pengolahan air murni

Fungsi dari sistem pengolahan air murni secara umum untuk menyaring unsur-unsur logam (seperti Na, Cl, Mg, Al, dll), bakteri, dan memperkecil angka konduktivitasnya yang ada didalam air. Oleh karena itu, pada proses produksi obat diperlukan air yang murni agar unsur-unsur kimia dan fisika yang tidak diperlukan yang ada didalam air tidak mempengaruhi atau mengkontaminasikan mutu obat yang dihasilkan.

Tahapan sistem pengolahan air murni adalah sebagai berikut:

1) Osmosis

Osmosis adalah suatu proses alami dimana dua jenis larutan yang berbeda konsentrasi dipisahkan oleh sebuah membran semi permeabel, sehingga larutan yang lebih rendah konsentrasinya akan bergerak menembus membran semi permeabel menuju cairan yang lebih tinggi konsentrasinya hingga terjadi keseimbangan konsentrasi.

2) Reverse Osmosis

Reverse osmosis adalah suatu teknologi pemurnian air yang paling modern, yang menggunakan membran semi permeabel, yang sangat efektif, ekonomis dan mudah pemeliharaannya, mampu membersihkan air hingga 90-99% dari segala macam pencemar yang terkandung di dalam air sehingga menghasilkan air yang bersih dan murni.

Proses osmosis merupakan aliran dari cairan yang lebih murni menembus permukaan membran terserap oleh cairan yang lebih kental. Dalam proses osmosis, cairan yang lebih kental menyerap cairan yang lebih murni sehingga ketinggian permukaan cairan yang lebih kental lebih tinggi dari permukaan cairan yang lebih murni. Semakin tinggi perbedaan kekentalan kedua cairan menjadikan semakin banyak cairan lebih murni terserap oleh cairan yang lebih kental.

Proses Reverse Osmosis merupakan kebalikan dari proses Osmosis, yaitu memberikan tekanan balik dengan tekanan osmotik lebih besar pada permukaan cairan yang lebih kental, maka cairan yang lebih murni akan menembus permukaan membran menjadi cairan yang lebih murni. Semakin tinggi tekanan yang diberikan pada cairan yang lebih kental akan semakin cepat cairan yang lebih murni menembus permukaan membran.

Pada proses osmosis, materi yang ada disekitarnya seimbang. Keseimbangan yang terjadi pada kedua cairan yang berbeda kekentalannya yaitu semakin besar perbedaan kekentalan kedua cairan, maka semakin tinggi permukaan cairan yang lebih kental. Perbedaan ketinggian tersebut disebut tekanan osmotik.

### 3) Proses - proses dalam System Osmotron :

#### a) Proses / cartridge Prefilter (0.5 micron)

Proses ini diperlukan untuk melindungi unjuk kerja pori-pori membran yang berukuran sangat kecil. Kecilnya ukuran pori-pori membran menjadikan membran mudah koyak, tersumbat, atau rusak oleh berbagai materi atau zat. Oleh karena itu air yang akan disalinasi haruslah air baku atau air payau atau air laut yang telah bebas dari materi atau zat yang mudah menyumbat atau mengoyakan dan atau merusak membran.

#### b) Proses Softener

Berfungsi mengurangi kadar kesadahan dalam air (ion-ion mineral bebas). Didalamnya terdapat resin softener. Saat resin jenuh akan diproses regenerasi secara otomatis sehingga dapat normal kembali. Proses regenerasi ini membutuhkan garam sebagai pengikat ion mineral.

### c) Proses Reverse Osmosis

Peralatan yang diperlukan untuk melakukan proses reverse osmosis adalah :

- (i) Membran dengan pori-pori yang lebih kecil dari ukuran molekul larutan ion yang akan di pisahkan, yaitu 0,001 - 0,0001 micron ( 50 - 1000 MWCO).
- (ii) Tabung untuk tempat membran dengan 1 titik masukan air yang akan dilakukan proses reverse osmosis, 1 titik keluaran untuk air yang telah bebas larutan dan 1 titik keluaran untuk air yang mengandung larutan lebih kental dari air masukan. Kekuatan tabung tempat membran harus mampu menerima tekanan yang diberikan melalui pompa bertekanan tinggi.
- (iii) Pompa bertekanan untuk memberikan tekanan pada air masukan.
- (iv) Penyeimbang tekanan pada tabung tempat membran berguna untuk memelihara tekanan air baku yang akan menembus membran tidak kurang dari tekanan osmonic yang diperlukan untuk memisahkan larutan dalam air baku.
- (v) Proses prefilter minimal yang perlu dilakukan pada air yang akan melalui proses reverse osmosis adalah sendimen filter, pre filter 0.5 micron, SDI 0.2 micron, Fine Filter 0.5 micron dan untuk mengfilter sendimen dan menyerap polutan yang tidak terlarut dalam air seperti bau, rasa, warna. Proses ini dapat menurunkan kadar konduktivitas hingga 10 Ms.

### d) Proses EDI (Elektrik De-Ionisasi)

Untuk keperluan air di industri farmasi diperlukan air murni yang memiliki konduktivitas sangat rendah atau tidak menghantarkan listrik atau bebas dari ion hidrogen dan hidroksil. Proses pemurnian ini yang disebut sebagai proses EDI. Proses ini terjadi setelah proses RO dilewatkan pada sebuah media yang dialiri arus listrik dengan arus yang sangat tinggi, sehingga dalam aliran tersebut air murni tetap mengalir sementara ion bebas yang menempel pada kutub-kutub muatan lawan jenisnya akan tertinggal pada kutub sumber muatan tadi.

### 3.6.5.2.2. Sub Departemen Teknik Perencanaan dan Keandalan (*Engineering Planning and Reliability*)

Sub Departemen Teknik Perencanaan dan Keandalan (*Engineering Planning and Reliability*) bertanggung jawab dalam hal perencanaan kegiatan Teknik. Teknik Perencanaan dan Keandalan (*Engineering Planning and Reliability*) terbagi menjadi tiga bagian, yaitu seksi gudang suku cadang (*warehouse spare part section*), seksi perencanaan teknik (*engineering planner section*), dan seksi otomatisasi dan kalibrasi (*automation and calibration section*).

Seksi gudang suku cadang (*Warehouse spare part section*) bertanggung jawab untuk menyimpan setiap peralatan yang digunakan untuk perawatan setiap mesin yang ada. Selain itu, bagian gudang (*warehouse*) juga melakukan penyetokan suku cadang mesin yang cukup vital dengan tujuan apabila terjadi kerusakan pada mesin, bagian Teknik (*Engineering*) dapat melakukan perbaikan atau penggantian suku cadang tanpa harus menunggu suku cadang dari pemasok.

Seksi perencanaan teknik (*Engineer planner section*) bertanggung jawab terhadap perencanaan kegiatan perawatan terhadap semua sarana utama (mesin produksi) dan sarana penunjang. Seksi perencanaan teknik (*Engineer planner section*) terbagi menjadi dua, yaitu Pelaksana Pengawasan Dokumen Teknik (*Engineering Document Control Executive*) dan Pelaksana Perencanaan Perawatan (*Maintenance Planner Executive*).

Seksi otomatisasi dan kalibrasi (*automation and calibration section*) terbagi menjadi dua, yaitu bagian kalibrasi (*calibration*) yang bertanggung jawab terhadap kalibrasi alat di produksi dan bagian *mecathronic* yang bertanggung jawab menangani alat atau mesin yang bekerja secara otomatis serta menangani alat-alat yang berarus lemah. Kalibrasi merupakan suatu proses penetapan hubungan secara berkala antara perangkat pengukuran dan satuan pengukuran untuk memastikan kebenaran pengukuran dan analisis, sedangkan verifikasi adalah suatu tindakan pembuktian yang dilakukan terhadap alat ukur untuk mengetahui bahwa alat ukur tersebut secara konsisten mampu memberikan hasil yang dapat dipercaya. Kalibrasi dilakukan secara berkala terhadap setiap alat pengukuran, sedangkan verifikasi dilakukan setiap hari dan hanya dilakukan pada timbangan saja.

Proses kalibrasi dilakukan dengan cara membandingkan hasil dari alat dengan alat lain yang sudah terkalibrasi. Suatu kalibrator memiliki akurasi dan resolusi yang tinggi. Setiap peralatan yang digunakan untuk pengukuran harus dikalibrasi dan dikalibrasi ulang secara berkala. PT. SOHO memiliki kalibrator untuk setiap peralatan kecuali timbangan. Timbangan akan dikalibrasi ke pihak ketiga. Kalibrator disimpan dalam kondisi sedemikian rupa dengan syarat penyimpanan dengan suhu sebesar  $25\pm 3^{\circ}\text{C}$ , dan RH sebesar  $60\pm 10\%$ . Standar tersebut sesuai dengan standar ISO 17025 dan Komite Akreditasi Nasional (KAN). Metode kalibrasi masing-masing alat berbeda-beda, oleh karena itu dibuat prosedur tetap kalibrasi alat.

#### 3.6.5.2.3. Seksi Proyek Peralatan Mekanik (*Mechanical Equipment Project Section*)

Seksi Proyek Peralatan Mekanik (*Mechanical Equipment Project Section*) bertanggung jawab dalam hal penanganan proyek baru Teknik (*Engineering*) hingga sebelum dilakukan validasi. Seksi Proyek Peralatan Mekanik (*Mechanical Equipment Project Section*) membawahi bagian desain mekanikal.

#### 3.5.6.3. Departemen Kesehatan, Keamanan, dan Lingkungan (*Healthy, Safety, and Environmental /HSE Department*)

PT. SOHO Group berkeinginan untuk meningkatkan dan menjaga standar yang paling tinggi dalam hal keselamatan kerja dari setiap aktivitas perusahaan. Dimanapun kita bekerja dalam kegiatan yang beragam, lingkungan kerja yang aman adalah yang pertama dan utama. HSE adalah suatu departemen yang bertanggung jawab dalam pelaksanaan keselamatan, kesehatan kerja, dan lingkungan hidup. Setiap karyawan baru akan mendapatkan pengarahan dari departemen ini. Tujuan dilakukannya pengarahan adalah agar setiap karyawan memahami persyaratan yang berlaku di PT. SOHO Group sehingga kecelakaan kerja dapat dihindari. Peraturan tersebut dituangkan dalam Petunjuk Umum Keselamatan Kerja PT. SOHO Group. Petunjuk-petunjuk yang tertera dalam buku tersebut bersifat tambahan dari Peraturan Perundang-Undangan tentang

Keselamatan Kerja yang ada di Republik Indonesia yang berhubungan dengan jenis pekerjaan yang dilakukan.

Kesehatan meliputi pelaksanaan pemeriksaan kesehatan pada saat bergabung dengan perusahaan dan pemeriksaan kesehatan karyawan secara berkala. Kesehatan sangat penting untuk diperhatikan agar tidak mengganggu kinerja karyawan dalam bekerja yang berakibat pada mutu produk yang dihasilkan. Aspek keselamatan kerja dilakukan dengan pelatihan yang terkait keselamatan kerja ketika berada di area perusahaan baik pengunjung maupun karyawan. Karyawan wajib mengikuti pedoman keselamatan pekerja. Lingkungan berhubungan dengan dampak yang ditimbulkan proses produksi terhadap kelestarian lingkungan. Salah satunya dengan pengolahan limbah yang bertujuan untuk mengurangi cemaran ke lingkungan sekitar.

Prinsip dari keselamatan kerja adalah kenali lingkungan kerja, pelajari bahaya dan resiko yang mungkin Timbul, kemudian cari cara pencegahannya. HSE menerapkan lima hirarki control secara bertahap, yaitu eliminasi, substitusi, pendekatan teknis, pengawasan administrasi, dan APD (Alat Pelindung Diri). Eliminasi yaitu menghilangkan setiap bahaya dan resiko. Substitusi adalah mengganti aktivitas pekerjaan dengan metode yang lain untuk mengurangi resiko yang ada. Pendekatan teknis yaitu penggunaan alat-alat yang mempermudah pekerjaan dan mengurangi resiko terjadinya kecelakaan kerja. Pengawasan administrasi adalah melakukan pengawasan, pendampingan, serta pembuatan prosedur tetap. APD yaitu memperlengkapi diri dengan pelindung seperti jas lab, kacamata (*goggle*), sarung tangan, masker ketika diperlukan.

#### 3.6.6. Departemen Validasi dan Dokumentasi (*Validation and Documentation Department /VDD*)

Departemen ini berada di bawah struktur pabrik. VDD membawahi dua bagian yakni Bagian Validasi (*Validation Section*) dan Dokumentasi. Tugas dari VDD adalah mengelola aktivitas validasi dan mengelola dokumen terkendali dalam lingkup pabrik untuk memenuhi ketentuan CPOB lokal maupun internasional.

Departemen ini memiliki 12 orang karyawan yang terdiri dari satu orang Kepala Departemen Validasi dan Dokumentasi (*Validation and Documentation Department/VDD Head*), satu orang Kepala Seksi Validasi (*Validation Section Head/VSH*), satu orang Pelaksana Dokumentasi Pabrik (*Manufacturing Documentation Executive/MDE*), tujuh orang Teknik Validasi (*Validation Engineer/VE*), serta dua orang Administrator Validasi dan Dokumentasi (*Validation and Documentation Administrator*). *VDD Head*, *VSH*, dan *MDE* adalah apoteker. Beberapa *VE* juga merupakan apoteker, dan beberapa lainnya berlatar belakang pendidikan Teknik (S-1).

Aktivitas validasi bertujuan untuk memastikan bahwa perlengkapan, fasilitas, dan peralatan, serta proses yang digunakan untuk memproduksi obat memenuhi syarat yang telah ditentukan dan akan menghasilkan produk yang sesuai dengan tujuan penggunaannya. Kebijakan validasi yang berlaku pada lingkungan SOHO Group tertuang dalam Rencana Utama Validasi (*Validation Master Plan/VMP*) masing-masing fasilitas. Secara garis besar aktivitas-aktivitas yang dilakukan antara lain analisis resiko, kulaifikasi, validasi proses, validasi pembersihan, dan validasi sistem komputer.

#### 3.6.6.1 Analisa Resiko

Analisa Resiko (*Risk Analysis/RA*) menganalisa kemungkinan resiko yang berasal dari desain/fungsi maupun penggunaan peralatan. Tahap ini dilakukan sebelum proses kualifikasi dimulai.

#### 3.6.6.2 Kualifikasi

Kualifikasi merupakan upaya pembuktian bahwa perlengkapan, fasilitas, dan peralatan yang digunakan bekerja dengan benar. Kualifikasi terdiri dari:

a. Kualifikasi Desain (*Design Qualification/DQ*)

Dilakukan untuk memastikan apakah desain peralatan yang digunakan telah sesuai dengan kriteria cGMP yang difenisikan dalam Spesifikasi Persyaratan Pengguna (*User Requirement Specification*) dan Analisis Resiko.

- b. Kualifikasi Instalasi (*Installation Qualification/IQ*) dari sistem peralatan  
Dilakukan untuk memastikan apakah peralatan telah terpasang sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan oleh pembuat peralatan.
- c. Kualifikasi Operasional (*Operational Qualification/OQ*) dari sistem peralatan  
Dilakukan untuk memastikan apakah peralatan beroperasi sesuai dengan spesifikasinya.
- d. Kualifikasi Kinerja (*Performance Qualification/PQ*) dari sistem peralatan  
Dilakukan untuk memastikan apakah peralatan memiliki kinerja yang diinginkan atau sesuai spesifikasi secara konsisten dan terpercaya.

#### 3.6.6.3 Validasi Proses

Merupakan pembuktian terdokumentasi bahwa proses yang dioperasikan menunjukkan performa yang efektif dan reproduibel untuk menghasilkan produk yang sesuai spesifikasi dan ketetapan GMP.

#### 3.6.6.4 Validasi Pembersihan

Merupakan pembuktian bahwa cara pembersihan yang diterapkan pada *equipment* yang kontak dengan produk terbukti secara efektif mengurangi tingkat kontaminasi pada batas yang dapat diterima.

#### 3.6.6.5 Validasi Sistem Komputer

Bertujuan untuk membuktikan bahwa sistem komputerisasi yang digunakan (*hardware* dan *software*) dalam proses pembuatan produk obat sesuai dengan persyaratan CPOB yang berlaku.

## **BAB 4**

### **PEMBAHASAN**

PT. SOHO Group merupakan perusahaan yang bergerak di bidang farmasi yang terdiri dari lima perusahaan, yaitu PT. SOHO Industri Farmasi, PT. ETHICA Industri Farmasi, PT. Parit Padang Global, PT. Global Harmony Retailindo dan PT. Universal Health Network. PT. SOHO Industri Phamasi merupakan salah satu perusahaan farmasi terbesar dan termasuk dalam industri farmasi dalam negeri dengan status Penanaman Modal Dalam Negeri (PMDN) yang cukup sukses diantara industri farmasi lainnya di Indonesia. Perusahaan ini khusus memproduksi sediaan-sediaan non steril seperti solid, liquid, kapsul, dan semisolid, sedangkan untuk sediaan-sediaan steril dan *cephalosporine* diproduksi oleh PT. ETHICA Industri Farmasi.

PT. Parit Padang Global adalah salah satu perusahaan yang menyediakan bahan baku obat dan sebagai distributor tunggal untuk obat jadi yang dihasilkan oleh PT. SOHO Group. Dalam hal penyimpanan dan penyaluran produk, PT. Parit Padang Global mengikuti tata cara penyimpanan dan penyaluran produk yang baik (*Good Safety and Distributory Product*). Hal ini dibuktikan oleh PT. Parit Padang Global dengan meraih Sertifikasi GSDP dari PT. SGS Indonesia. PT. Global Harmony Retailindo (PT. GHR) merupakan unit bisnis baru dari PT. SOHO Group yang didirikan sebagai salah satu usaha untuk mendukung terwujudnya Visi 2015, di mana PT. SOHO Group akan menyediakan produk kesehatan yang berkualitas tinggi. Salah satu bisnis utama PT. GHR adalah Apotek Harmony. Sedangkan PT. Universal Health Network (Unihealth), merupakan perusahaan *multi level marketing* yang menyediakan produk-produk kesehatan terbaik, seperti suplemen kesehatan dan kecantikan, vitamin, perawatan kulit, dan perlengkapan kecantikan baik itu produksi lokal maupun mancanegara.

PT. SOHO Industri Farmasi mengalami pertumbuhan tercepat di antara perusahaan farmasi lain di Indonesia sejak tahun 2000 hingga sekarang. PT SOHO Industri Farmasi telah menghasilkan ratusan produk, baik dalam bentuk solid (tablet, kapsul, kaplet), semi solid (gel, krim, salep) dan liquid (sirup,

suspensi, emulsi). Sebagian besar sediaan produk PT. SOHO Industri Pharmasi berbentuk solid, sedangkan bentuk sediaan lainnya yaitu sediaan semisolid dan sediaan liquid. Saat ini PT SOHO Industri Pharmasi tetap menjadi *pioneer* dan *trendsetter* sebagai perusahaan farmasi yang memproduksi obat alami di pasar resep dan *over the counter* (OTC) di Indonesia, khususnya untuk produk herbal. Produk alami unggulannya di pasar ethical seperti Asthin<sup>®</sup>, Curcuma<sup>®</sup>, Matovit<sup>®</sup>, Oste<sup>®</sup>, Curliv<sup>®</sup> dan Imboost<sup>®</sup>; sedangkan produk *over the counter* (OTC) dengan produk unggulannya seperti Diapet<sup>®</sup>, Laxing<sup>®</sup>, Fitkom<sup>®</sup>, Lelap<sup>®</sup>, dan Curcuma Plus Emulsion<sup>®</sup>.

PT. SOHO Industri Pharmasi juga menjalin kerjasama dengan berbagai perusahaan, baik perusahaan dalam negeri maupun perusahaan asing. Bentuk kerjasama tersebut sebagian besar dalam bentuk kerjasama dalam menghasilkan suatu produk (*toll in* dan *toll out*). Kerjasama ini dilakukan untuk mengatasi keterbatasan kapasitas produksi dan keterbatasan sumber daya serta proses analisis yang harus dilakukan oleh laboratorium lain karena keterbatasan fasilitas atau peralatan. Sebelum pengujian, dilaksanakan audit terlebih dahulu terhadap penerapan CPOB perusahaan penerima kontrak. Contoh produk *toll out* dari PT. SOHO Industri Pharmasi antara lain seperti Bellacid<sup>®</sup> dan Cedantron<sup>®</sup> injeksi, sedangkan produk *toll in* dari PT. SOHO Industri Pharmasi yaitu Tantum Verde<sup>®</sup>.

Perusahaan asing yang menjalin kerjasama dengan PT. SOHO industri Pharmasi antara lain CCM Pharma (Malaysia), Kimberly Clark Technol (USA), Warner Lambert (USA), Janssen cilag (Australia), Zeneca (UK). PT. SOHO Indutri Pharmasi juga di percaya untuk memproduksi produk lisensi dari perusahaan asing seperti Angelini Fransesco (Italia), Fuji Chemical Co. Ltd. (Jepang) Searle Divition of Monsanto (USA), dan Synthelabo (France).

Personalia PT. SOHO Group sudah memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh CPOB, dimana untuk Kepala Bagian Pengawasan Mutu, Kepala Bagian Manajemen Mutu, dan Kepala Bagian Produksi dipimpin oleh seorang Apoteker dan bersifat independen satu sama lain. Dalam menunjang pelaksanaan CPOB dan meningkatkan kinerja perusahaan, PT. SOHO Group menerapkan sistem BSC (*Balance Score Card*), yang dimana terdapat tahap pembelajaran dan perkembangan (*learning and growth*) yang memiliki makna bahwa PT. SOHO

Group berusaha untuk mengembangkan dan meningkatkan potensi setiap personilnya. Untuk mendukung tujuan tersebut, PT. SOHO Group melakukan penilaian evaluasi kinerja tahunan, penilaian menggunakan form PSC (*Personal Score Card*) dan PDP (*Personal Development Plan*). PSC yaitu suatu form penilaian yang berisi evaluasi kinerja dari karyawan dan atasan dengan cara melakukan penilaian terhadap target dan realisasinya dalam beberapa perspektif seperti *financial*, *customer*, *internal process*, dan *learning and growth*. PDP yaitu suatu form yang berisi tujuan karir, latar belakang pendidikan, pengalaman kerja, fokus pengembangan pekerjaan, aktivitas pengembangan, dan sumber daya yang dibutuhkan. Dengan adanya penilaian tersebut, maka PT. SOHO Group mendorong setiap personil untuk meningkatkan kinerja dan performa kerja sehingga secara tidak langsung akan meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan perusahaan.

PT. SOHO Group juga melakukan pelatihan yang di sesuaikan dengan tingkat kebutuhan SDM. Terdapat 2 jenis pelatihan yaitu pelatihan yang bersifat umum dan pelatihan yang bersifat khusus. Pelatihan umum seperti pelatihan CPOB dan keselamatan kerja yang biasanya diberikan kepada karyawan baru, sedangkan pelatihan khusus seperti pelatihan mesin *Manesty Express* untuk supervisor departemen produksi atau pelatihan HPLC untuk analis *developer*. Selain pelatihan-pelatihan tersebut terdapat banyak jenis pelatihan lain seperti pelatihan penulisan nomor bets, nomor part dan pelatihan-pelatihan lain yang menunjang performa kerja setiap SDM. Para karyawan juga disarankan untuk mengikuti pelatihan di luar perusahaan. Setelah mengikuti pelatihan, karyawan peserta pelatihan membagikan ilmu hasil pelatihan ke karyawan lain.

Setiap awal tahun Kepala Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation Division Head*) akan menyusun rencana pelatihan CPOB umum yang dicatat pada “Program Pelatihan CPOB Umum”. Penyusunan ini ditentukan berdasarkan hasil evaluasi pelatihan tahun sebelumnya, analisis keadaan yang sedang berjalan, atau berasal dari ketentuan/aturan baru dari badan regulasi lokal atau internasional. Program pelatihan CPOB Umum sedapat mungkin mengakomodasi seluruh kebutuhan pelatihan pesonil. Pelaksanaan Pelatihan CPOB Umum dievaluasi oleh Kepala Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation Division Head*) setiap akhir tahun

dalam “Evaluasi Tahunan Program Pelatihan CPOB Umum”. Evaluasi ini meliputi rangkuman penyelenggaraan pelatihan dan alasannya (bila tidak terselenggara). Hasil evaluasi akan dipakai sebagai dasar pertimbangan untuk menyusun Program Pelatihan Tahunan di tahun berikutnya.

Dalam menjalankan kegiatan pabriknya PT. SOHO Group terbagi dalam beberapa bagian, yaitu Divisi Produksi (*Production Division*), Divisi Rantai Persediaan (*Supply Chain Division*), Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation Division*), Divisi Teknik (*Technical Division*), Departemen Validasi dan Dokumentasi (*Validation and Documentation Department*), Sumber Daya Manusia (*Human Resource Account*), dan Akuntansi Keuangan (*Finance Account*).

Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation Division*) merupakan divisi yang bertanggung jawab atas sistem manajemen mutu berupa sistem kebijakan mutu di PT. SOHO Group sudah berjalan sesuai dengan CPOB pada seluruh aspek yang mempengaruhi kualitas produk atau tidak, serta menjamin bahwa obat yang didistribusikan ke konsumen memiliki kualitas yang baik sesuai dengan spesifikasi dan regulasi yang berlaku. Divisi ini dipimpin oleh seorang apoteker. Divisi ini terdiri dari Departemen Pemastian Mutu (*Quality Assurance/QA Department*) PT. SOHO Group, Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control/QC Department*) PT. SOHO Industri Farmasi, Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control/QC Department*) PT. Ethica Industri Farmasi, dan Administrasi QO (*QO Administrator*).

Departemen QA bertanggung jawab memastikan semua prosedur sudah berjalan dengan baik dan benar, serta memastikan obat yang dihasilkan memiliki mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Departemen QA yang terdapat di PT. SOHO Group memiliki tugas memastikan penerapan sistem mutu, melakukan pengawasan terhadap fungsi bagian pengawasan mutu, mengevaluasi catatan *batch*, meluluskan/menolak produk jadi untuk penjualan, memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala, memprakarsai dan berperan aktif dalam audit eksternal, serta pelaksanaan program validasi metode analisis. Selain itu, QA bertanggungjawab dalam pembuatan *Standar Operating Procedure* (SOP). SOP dibuat untuk menjamin proses yang dilaksanakan agar selalu menghasilkan obat dengan kualitas yang sama. SOP juga digunakan untuk

pelacakan bila terjadi penyimpangan. Jika terjadi perubahan SOP maka selanjutnya akan dibuat Lembar Usulan Perubahan (LUP) . Setiap SOP dan LUP yang telah dibuat akan dikumpulkan dan diperbanyak oleh Departemen Validasi dan Dokumentasi (*Validation and Documentation Department*).

Pengkajian mutu produk (*Product Quality Review/ PQR*) dilakukan secara berkala dan didokumentasikan terhadap semua obat terdaftar untuk membuktikan kesesuaian dari spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi; konsistensi proses; melihat analisis kecenderungan dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan untuk produk dan proses.

Departemen QA juga bertanggungjawab terhadap penolakan dan pelulusan obat jadi. Untuk pelulusan obat jadi, dilakukan oleh tiga orang apoteker yaitu penanggung jawab produksi, QC, dan QA. Untuk penanganan hasil uji di luar spesifikasi (*Out of Specification*), OOS terlebih dulu dilakukan pengecekan pada laboratorium QC. Jika tidak terdapat kesalahan di laboratorium QC, perlu dilakukan investigasi lebih lanjut oleh QA untuk mengetahui penyebab sebenarnya. Dalam keseluruhan aspek tersebut, departemen QA PT. SOHO Group telah melakukan dengan baik setiap proses yang berkaitan dengan pemastian mutu produk sesuai dengan regulasi yang berlaku.

Selain itu, departemen QA juga bertanggung jawab dalam menangani keluhan. Salah satu keluhan yang ditangani, yaitu keluhan berupa cacat produk seperti terjadinya perubahan warna pada sediaan. Setelah keluhan diterima, dilakukan investigasi untuk memastikan kesalahan yang terjadi berasal dari konsumen atau produsen. Jika kesalahan berasal dari produsen, maka akan dilakukan penarikan obat jadi (*recall*). Alur penarikan obat jadi, yaitu departemen QA yang menerima keluhan kemudian memberitahukan kepada pihak *marketing*. Pihak *marketing* memberitahukan kepada distributor, kemudian distributor akan melaporkan obat yang masih ada di distributor dan obat yang sudah sampai di masyarakat. Obat yang masih beredar akan ditarik oleh distributor lalu dikirim ke gudang PT. SOHO Group, kemudian QA akan membuat laporan obat kembalian (*recall report*).

Departemen QA juga bertugas untuk melakukan inspeksi diri untuk memantau pelaksanaan CPOB agar mutu obat tetap terkontrol. Inspeksi diri

dilakukan secara rutin dan terjadwal untuk memastikan bahwa sistem yang telah dibuat telah diaplikasikan pada keadaan sebenarnya. Hal-hal yang diperiksa yaitu laporan analisis, catatan bets, dan laporan validasi. Jika terdapat temuan yang tidak sesuai dengan CPOB maka dilakukan tindakan perbaikan dan pencegahan. Selain melakukan inspeksi diri, departemen QA juga melaksanakan audit pemasok dan audit pembuatan produk di perusahaan lain untuk memastikan bahwa pemasok (*vendor*) maupun pabrik *toll out* yang bekerja sama dengan PT. SOHO Group mempunyai kualitas sesuai dengan standar PT. SOHO Group. Selain itu, audit juga dapat dilakukan oleh pihak luar, baik yang membuat produknya di PT. SOHO Group (*Toll In Manufacturing*) maupun audit reguler dari otoritas BPOM.

Departemen pengawasan mutu (*Quality Control/QC*) bertanggung jawab untuk memastikan bahwa setiap bahan baku yang akan digunakan dan produk jadi yang akan dipasarkan telah memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Departemen QC memiliki tiga laboratorium yaitu laboratorium kimia (*chemical laboratory*), laboratorium instrumen (*instrument laboratory*), dan laboratorium mikrobiologi (*microbiology laboratory*). Laboratorium kimia biasanya digunakan untuk pemeriksaan bahan baku yang baru datang dari pemasok atau reanalisa bahan baku, memeriksa kualitas air murni, dan memeriksa kualitas air limbah. Bahan baku yang baru datang akan diperiksa oleh QC bahan baku (*Raw Material*). Bahan baku tersebut harus disertai Lembar Penerimaan Barang (LPB) dan sertifikat analisa (*Certificate of Analysis/CoA*) dari pemasok. Sedangkan, renalisa dilakukan untuk memeriksa bahan baku apakah bahan baku tersebut masih dapat digunakan atau tidak untuk proses produksi. Di laboratorium instrumen terdapat alat-alat yang dibutuhkan dalam menganalisis suatu produk secara kuantitatif dan biasanya digunakan untuk pemeriksaan produk setengah jadi dan produk jadi. Selain itu, laboratorium ini juga melakukan pengujian validasi metode analisis. Instrumen yang terdapat di laboratorium QC selalu dikalibrasi secara berkala, seperti kalibrasi satu tahunan, kalibrasi enam bulanan, kalibrasi tiga bulanan, kalibrasi bulanan, dan verifikasi harian. Jadwal kalibrasi tersebut dibuat oleh Kepala Seksi Pendukung Mutu (*Quality Support Section Head*). Laboratorium Mikrobiologi digunakan untuk uji kontaminasi terhadap mikroorganisme baik

pada bahan baku, produk ruahan, dan produk jadi setelah pengemasan serta juga melakukan pemeriksaan mikroba pada ruang produksi.

Divisi R&D PT. SOHO Group bertugas dalam pengembangan formulasi, pengembangan metode analisis, pengembangan kemasan, dokumentasi serta registrasi obat baru. Pengembangan produk berawal dari permintaan Divisi *Bussiness Development* berdasarkan hasil pengamatan terhadap permintaan pasar. Hasil pengamatan yang diperoleh diberikan ke Divisi R&D untuk dikembangkan dan dibuat suatu produk jadi. Setelah itu, produk yang dihasilkan oleh R&D akan diberikan ke bagian analisa untuk dilakukan proses penetapan kadar, profil disolusi, dan stabilitas produknya. Jika seluruh spesifikasi sudah sesuai, maka dapat dilakukan registrasi obat untuk mendapatkan izin edar sehingga produk tersebut dapat diproduksi dan dipasarkan.

Ruangan produksi PT. SOHO Group telah memenuhi kriteria CPOB. Hal ini terbukti dengan adanya dinding, lantai dan atap ruangan produksi yang dilapisi oleh epoksi sehingga memudahkan pembersihan dan mencegah perembesan air. Selain itu, setiap sudut ruangan produksi dibuat melengkung (tidak bersudut) sehingga mudah untuk dibersihkan dan tidak memungkinkan adanya debu yang tersisa di sudut ruangan. Ruangan produksi pun dilengkapi dengan sistem AHU (*Air Handling Unit*) yang berfungsi untuk mengatur kondisi udara, suhu, tekanan, kelembaban, dan sirkulasi udara agar sesuai untuk proses produksi. Pada ruangan produksi steril pun telah digunakan sistem tersebut dan pembagian kelas sesuai dengan proses produksi masing-masing produk.

Setiap memasuki area produksi, terdapat SOP tata cara berpakaian yang harus dilakukan oleh karyawan dan tamu termasuk cara memakai APD (alat pelindung diri). Saat memasuki ruang ganti, setiap personil wajib menggunakan sepatu *black area* atau menggunakan penutup sepatu (*shoes cover*) dan menggunakan baju *black area*. Jika ingin memasuki ruangan produksi *grey area* personil wajib mengenakan pakaian khusus (*coverall*), penutup kepala, sepatu khusus atau menggunakan penutup sepatu, dan *masker*. Selanjutnya, personil wajib mencuci tangan dan menggunakan desinfektan. Prosedur ini dilakukan untuk mencegah adanya kontaminasi dari luar terhadap ruang produksi dan produk yang dihasilkan.

Ruangan produksi sediaan solid PT. SOHO Industri Pharmasi dikelompokkan menjadi ruang penimbangan, ruang pengolahan, ruang pencetakan, ruang penyalutan, ruang IPC, dan ruang pengemasan. Selain ruang-ruang tersebut PT. SOHO Industri Pharmasi memiliki ruangan produksi untuk sediaan liquid dan semi solid. Beberapa ruangan produksi berada *in-line*. Tujuannya untuk mempermudah mempercepat proses produksi.

Pada proses produksi antara satu produk dengan produk yang lain tidak berada di dalam ruangan dan mesin yang sama. Jika produk yang berbeda tetapi diproduksi dengan menggunakan mesin yang sama, maka akan diproduksi secara bergantian. Produksi dilakukan setelah pembuatan satu produk selesai, mesin dan ruangan harus dibersihkan dahulu dan diperiksa oleh supervisor kemudian dilanjutkan dengan pembuatan produk yang lain.

Ruangan produksi memiliki *air lock* sebagai ruang antara yang membatasi ruang produksi dan lingkungan luar. Setiap ruangan produksi dilengkapi dengan *data logger* dan *Magnehelic*. *Data logger* adalah alat untuk mengukur kelembaban udara dan suhu, sedangkan *Magnehelic* adalah alat pemantau tekanan udara. Setiap hari, petugas akan memantau suhu dan kelembaban serta perbedaan tekanan udara dari setiap ruangan. *Data logger* dapat menyimpan kondisi ruangan. Laporan hasil data logger dari setiap ruangan akan dibuat oleh bagian QA. Batasan perbedaan tekanan udara antara ruangan produksi adalah 10-30 kPa. Bila melewati batas maka tidak diperbolehkan untuk melakukan proses produksi.

Pada setiap tahap produksi, operator selalu melakukan optimasi terlebih dahulu untuk mencapai spesifikasi yang dipersyaratkan dalam SOP dan produk ini akan dikategorikan sebagai produk yang ditolak. Setelah diperoleh produk dengan spesifikasi yang diinginkan, proses produksi dapat berjalan dan dilakukan IPC (*in process control*) pada tahap awal, tengah, dan akhir proses produksi. Untuk sediaan tablet, IPC yang dilakukan antara lain pemerian, kode penandaan, bobot, kekerasan, diameter, ketebalan, keregasan, waktu hancur dan disolusi tablet. Untuk sediaan kapsul, IPC yang dilakukan antara lain pemerian, kode penandaan kapsul, kadar air, bobot kapsul terisi, bobot granul per kapsul, jenis kapsul, waktu hancur dan disolusi. Untuk sediaan liquid, IPC yang dilakukan antara lain pemerian, berat jenis, pH dan penetapan kadar zat aktif. Selain IPC, operator dari

produksi juga mengirimkan sampel beserta lembar permintaan analisis untuk dilakukan pengujian di laboratorium kimia dan laboratorium mikrobiologi.

Divisi Teknik (*Technical Division*) di PT. SOHO Group terdiri dari Departemen Teknik (*Engineering Department*), Departemen Urusan Umum (*General Affairs/GA Department*), Departemen Peningkatan Berkelanjutan (*Continuous Improvement/CI Department*), dan Departemen Kesehatan, Keamanan, dan Lingkungan (*Healthy, Safety, and Environmental/HSE Department*). Departemen Teknik (*Engineering*) bertanggung jawab untuk menjaga kinerja mesin, perawatan mesin, kalibrasi, dan validasi mesin dilakukan secara berkala.

Departemen Teknik (*Engineering*) juga bertanggung jawab terhadap pengolahan air murni dan sistem HVAC di PT. SOHO Group. Pengolahan purified water dan HVAC di PT. SOHO Group telah memenuhi CPOB, dimana pipa atau saluran yang ada diberi label arah sesuai proses pengolahannya. Proses pengolahan air murni PT. SOHO Industri Farmasi dengan PT. ETHICA Industri Farmasi dilakukan secara terpisah. Alur proses pengolahannya sama, tetapi sistem pengolahannya berbeda. PT. SOHO Industri Farmasi dilakukan secara otomatis dengan menggunakan alat osmotron, sedangkan PT. ETHICA Industri Farmasi dilakukan secara manual. Sistem AHU terdapat di ruang *mezanine* di setiap lantai gedung, Ruang *mezanine* selalu dibersihkan secara berkala dan diberi alat pengendali hama

Sanitasi bangunan dan fasilitas dilakukan setiap hari. Sanitasi ruangan produksi merupakan tanggung jawab bersama antara Departemen GA dan Produksi. Setelah proses produksi selesai, operator wajib membersihkan alat atau mesin sesuai dengan protap pembersihan dan melakukan sanitasi ruangan. Sanitasi ruangan meliputi pembersihan debu, membersihkan lantai, dinding atap, dan sudut-sudut ruangan produksi sesuai dengan SOP yang berlaku. Setiap personil yang telah selesai menggunakan alat wajib mencuci dan membersihkan alat tersebut sesuai dengan SOP yang berlaku. Peralatan biasanya dibersihkan dengan air kran kemudian dilanjutkan dengan *aqua purificata* dan alkohol 70%. Di PT. SOHO Group untuk pembersihan sedang dilakukan pengembangan proses

validasi metode pembersihan, tetapi proses pembersihan sendiri sudah dilakukan sesuai dengan SOP yang berlaku.

Pengolahan limbah di PT. SOHO Group merupakan tanggung jawab dari Departemen GA. Limbah di PT. SOHO Group terbagi menjadi limbah B3, limbah domestic, dan limbah IPAL. Limbah B3 mencakup semua bahan yang terkait secara langsung dengan obat yang berasal dari produksi dan QC. Limbah yang termasuk limbah B3 antara lain produk obat yang ditolak (*reject*), buangan reagen, masker dan sarung tangan analisis secara mikrobiologi, bahan kemasan primer, tumpahan bahan-bahan kimia, dan limbah hasil poliklinik yang terdapat di PT. SOHO Group. Limbah disimpan di tempat penampungan sementara (TPS). Limbah-limbah ini selanjutnya akan diangkut oleh pihak ketiga Pemusnahan limbah B3 dan obat kembalikan PT. SOHO bekerjasama dengan tiga *vendor*, PT. Wastech, PT. Tipar Nirmala Sakti dan PT. Holcim (Geocycle). Dalam proses pemusnahan limbah tersebut di saksikan oleh seorang wakil dari PT. SOHO Group.

Pengolahan limbah domestik cair dilakukan oleh pihak PT. SOHO Group secara mandiri. Metode pengolahannya limbah cair yang dilakukan oleh PT. SOHO Group tidak menggunakan proses kimiawi, tetapi menggunakan sistem lumpur aktif, sehingga tidak mencemari dan bersifat ramah lingkungan. Hasil pengolahan limbah domestik cair dapat digunakan sebagai air untuk menyiram tanaman. Sedangkan pengolahan limbah domestik padat diserahkan kepada pihak ketiga, yaitu PT. Wastech International dan PT. Holcim. Limbah domestik padat yang terdapat di PT. SOHO Group dikumpulkan setiap hari dan akan diserahkan kepada pihak ketiga untuk dimusnahkan setiap minggu. Untuk limbah beta laktam, proses pengolahan limbah dilakukan secara bertahap diawali dengan deaktivasi cincin betalaktam terlebih dahulu dengan larutan NaOH 2% pH 10, kemudian dinetralkan dengan HCl hingga pH 7 dan dilakukan proses pengolahan limbah seperti pelaksanaan pengolahan limbah domestic cair.

Gudang (*warehouse*) PT. SOHO Group untuk bahan baku, bahan pengemas, dan produk jadi diletakkan ditempat yang terpisah. Produk jadi maupun bahan baku ditempatkan pada rak-rak yang terorganisir. Sistem pemakaian bahan baku yang akan digunakan untuk produksi adalah FEFO (*First*

*Expired First Out*) dan FIFO (*First In First Out*). Gudang bahan baku dan bahan pengemas dihubungkan dengan *airlock* untuk akses dengan ruangan produksi. *Airlock* ini memudahkan pengiriman bahan baku dan bahan pengemas ke ruang produksi. Produk jadi atau bahan baku tersebut disimpan di dalam gudang dan diletakkan di atas *pallet* untuk mencegah kontak langsung antara bahan baku atau produk jadi dengan lantai dan memudahkan proses pemindahan bahan baku atau obat jadi. Selain itu, di gudang dilakukan pembersihan secara berkala dan dilakukan program *pest control* untuk menjaga kebersihan gudang. PT. SOHO Group bekerja sama dengan pihak ketiga untuk melakukan program *pest control*.

Departemen Validasi dan Dokumentasi (*Validation and Documentation Department/VDD*) bertanggung jawab dalam mengelola aktivitas validasi dan mengelola dokumen terkendali dalam lingkup pabrik. Kebijakan validasi pada PT. SOHO Group terdokumentasi dalam Rencana Utama Validasi (*Validation Master Plan/VMP*). Aktivitas yang dilakukan antara lain analisis resiko, kualifikasi, validasi proses, validasi pembersihan, dan validasi sistem komputer. Kualifikasi terdiri dari Kualifikasi Desain (*Design Qualification/DQ*), Kualifikasi Instalasi (*Installation Qualification/IQ*), Kualifikasi Operasional (*Operational Qualification/OQ*), dan Kualifikasi Kinerja (*Performance Qualification/PQ*) dari sistem peralatan.

Ditinjau dari seluruh aspek, proses produksi PT. SOHO Group telah memenuhi standar CPOB. Semakin meningkatnya persaingan dibidang industri farmasi, PT. SOHO Group berupaya mengadakan evaluasi dan pembenahan. Hal ini bertujuan agar PT. SOHO Group dapat terus berkembang dan selalu berinovasi agar menghasilkan produk-produk yang berkhasiat, aman, dan bermutu baik.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

- a. PT. SOHO Group telah menerapkan pedoman CPOB untuk semua proses baik dalam proses produksi, pengawasan dan pemastian mutu, serta kegiatan lain yang terkait. Aspek-aspek CPOB tersebut telah diimplementasikan dan didokumentasikan dengan baik.
- b. Seorang apoteker di industri farmasi memiliki peranan yang penting yaitu menjadi personil kunci antara lain sebagai kepala produksi, kepala bagian pengawasan mutu dan kepala bagian pemastian mutu. Semua bagian dalam struktur organisasi PT. SOHO Group telah melaksanakan tugas dan tanggung jawabnya dengan baik sehingga semua kegiatan dapat dilaksanakan dengan baik.

#### **5.2. Saran**

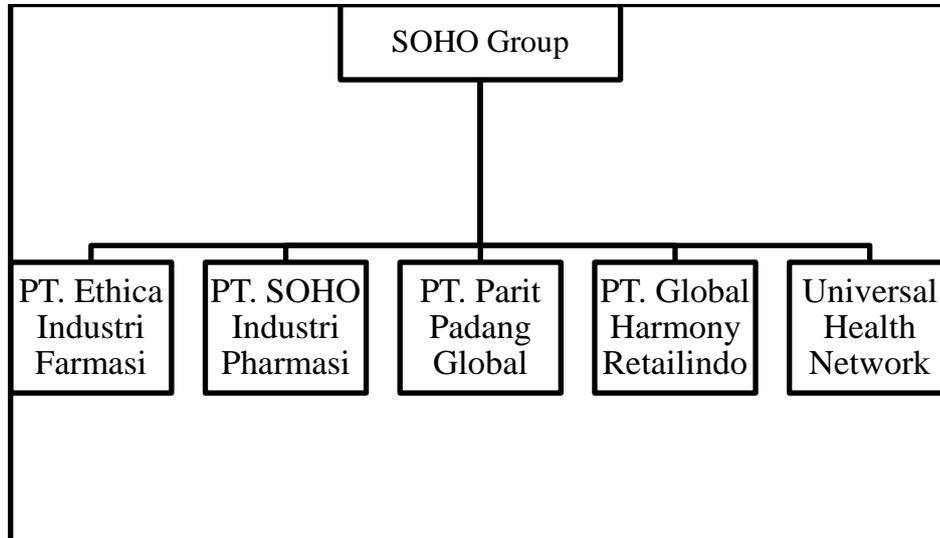
- a. Tetap menjaga dan mempertahankan kualitas dalam produksi obat-obatan sesuai dengan CPOB.
- b. Komunikasi dan kerjasama yang baik antar divisi agar lebih ditingkatkan pada PT. SOHO Group sehingga dapat dihasilkan kinerja yang lebih baik.

## DAFTAR ACUAN

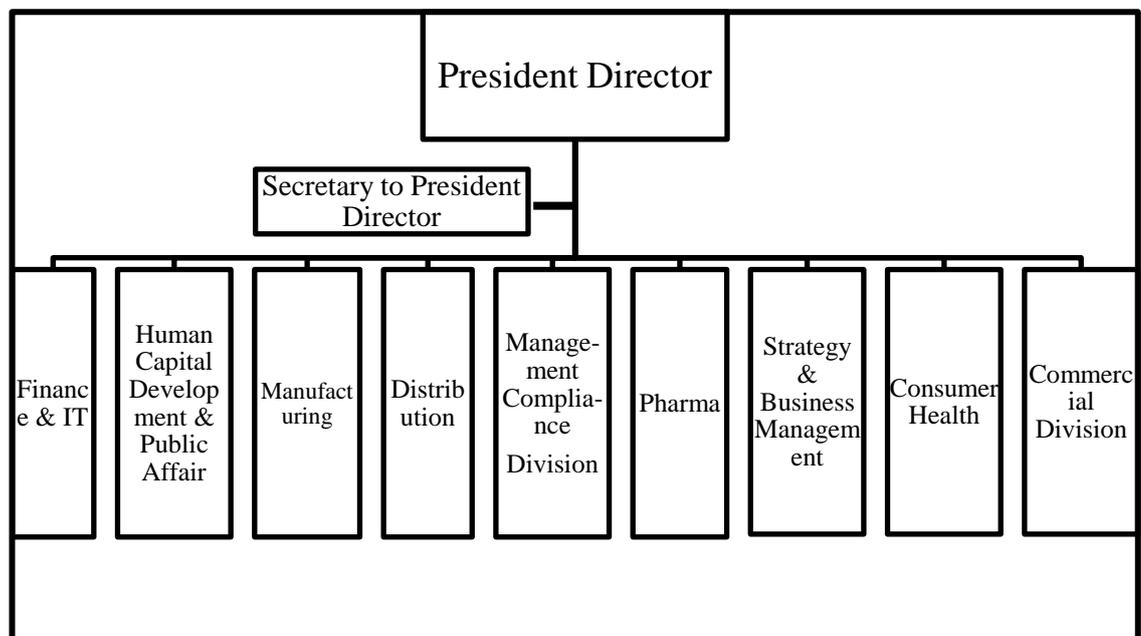
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2006). *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2010). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1799 Tentang Industri Farmasi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- PT. SOHO Group. *Orientation Program SOHO Group Value For Health*. Jakarta: PT. SOHO Group.

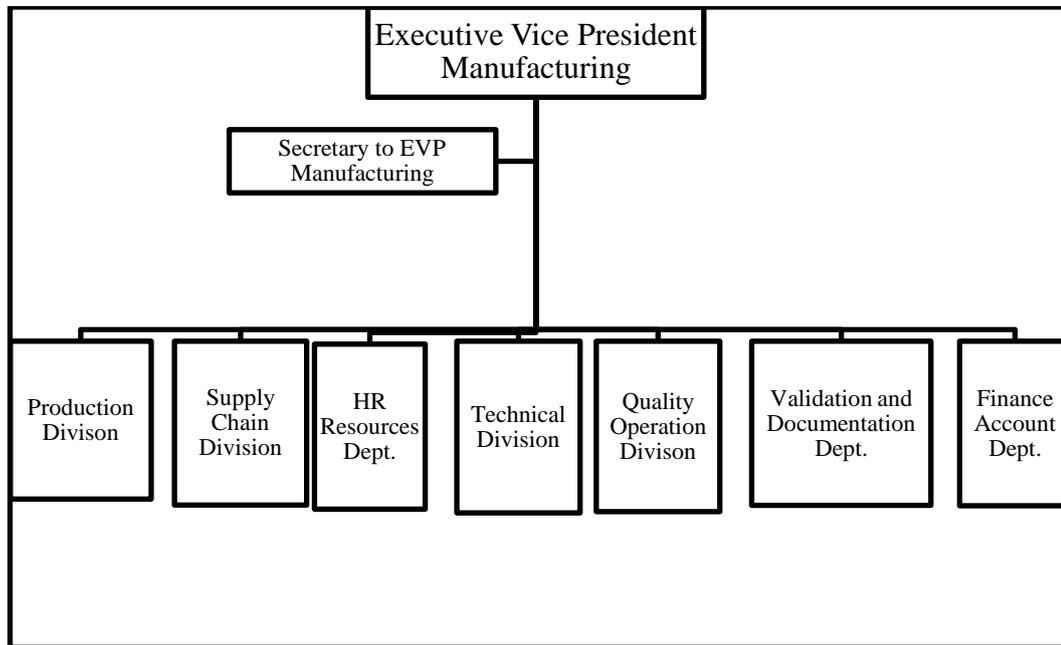
# LAMPIRAN

**Lampiran 1. Bagan Perusahaan-Perusahaan yang Terhubung dalam PT.  
SOHO Group**

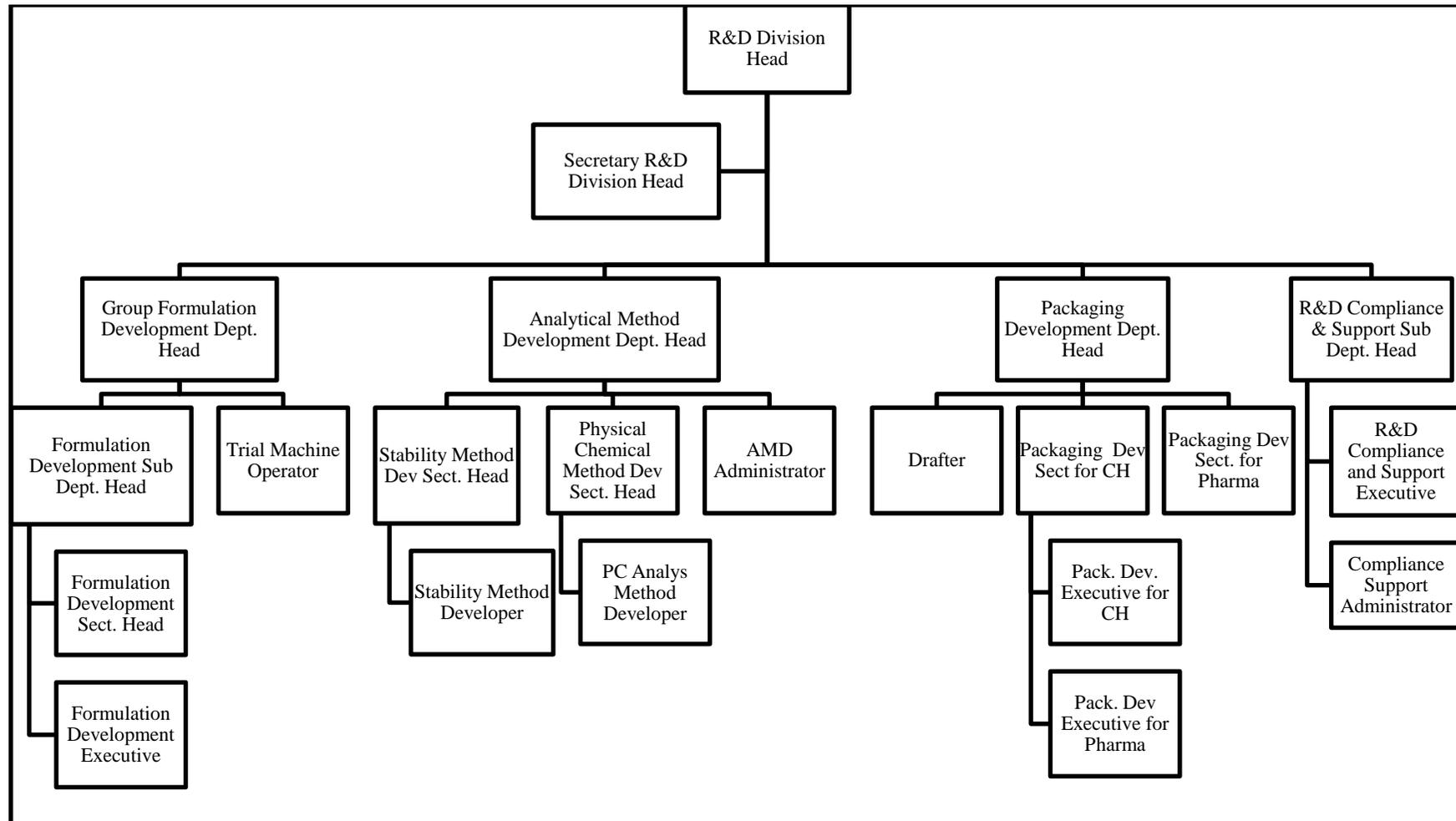


**Lampiran 2. Bagan Struktur Organisasi Operasional PT. SOHO Group**

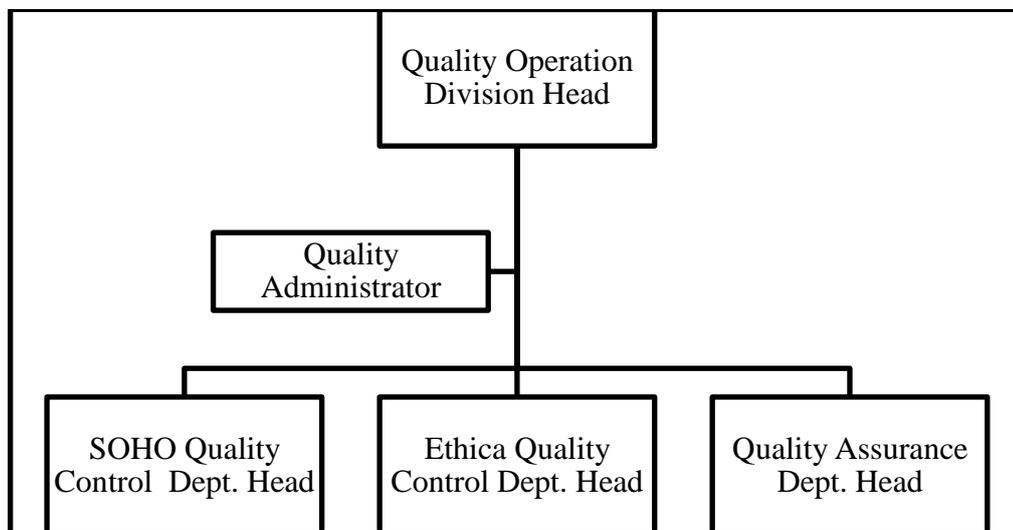


**Lampiran 3. Struktur Organisasi *Manufacturing* PT. SOHO Group**

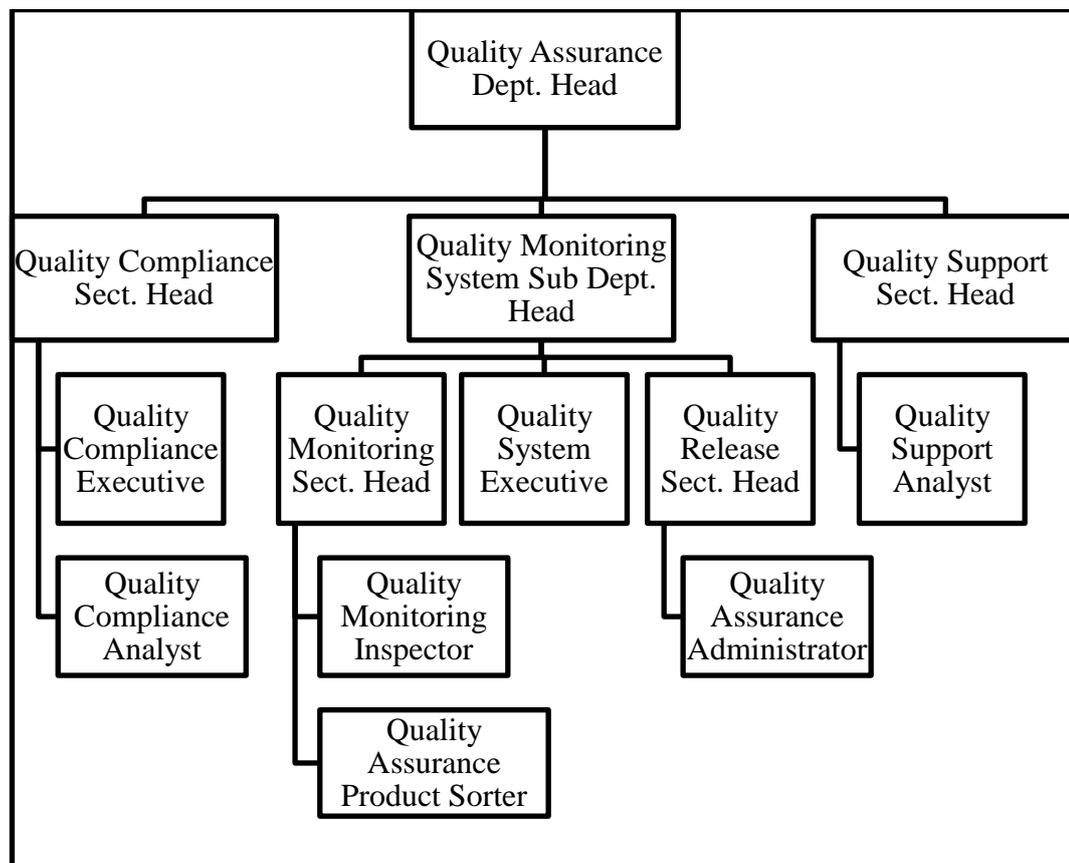
**Lampiran 4. Struktur Organisasi *Research & Development Division***

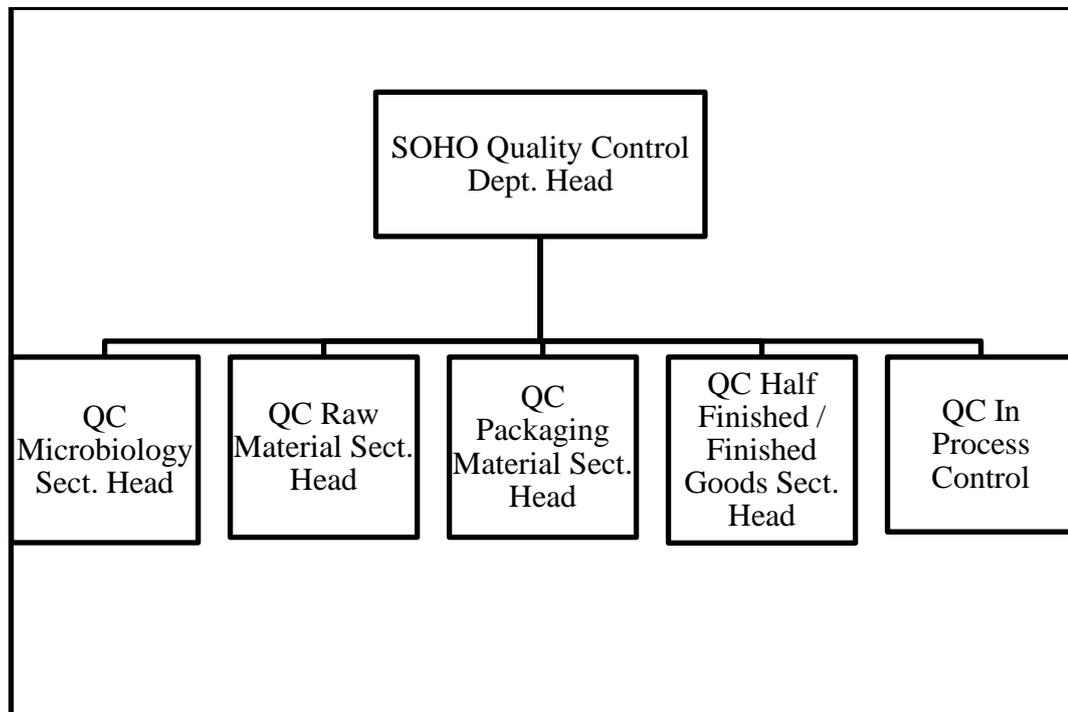
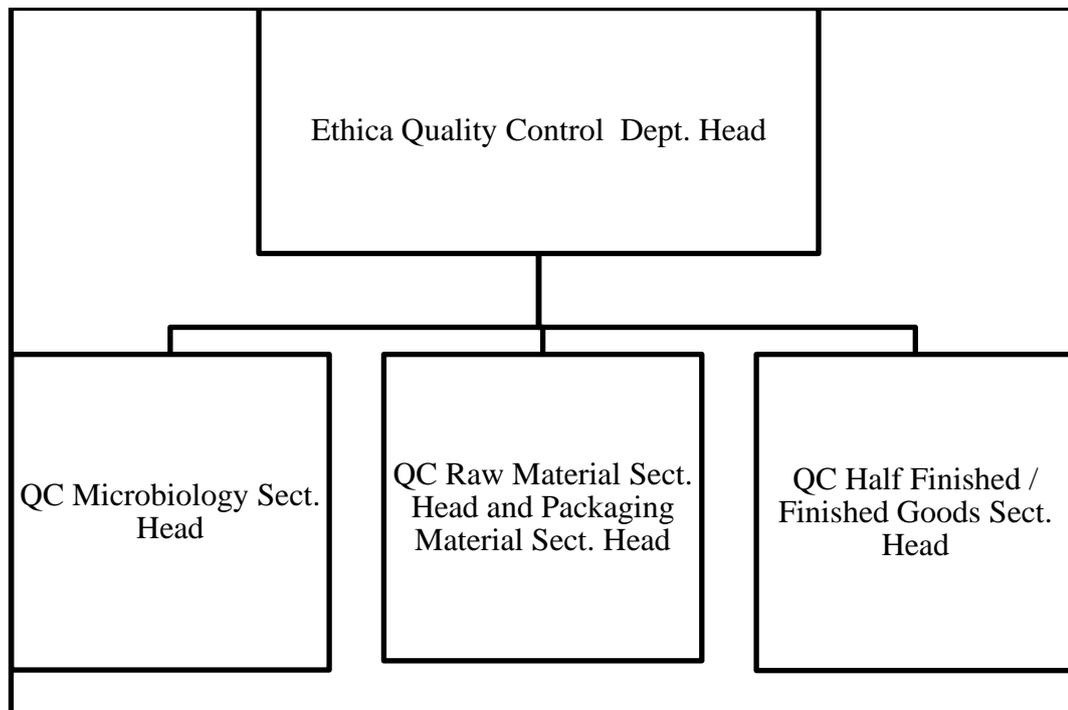


**Lampiran 5. Struktur Organisasi *Quality Operation Division***

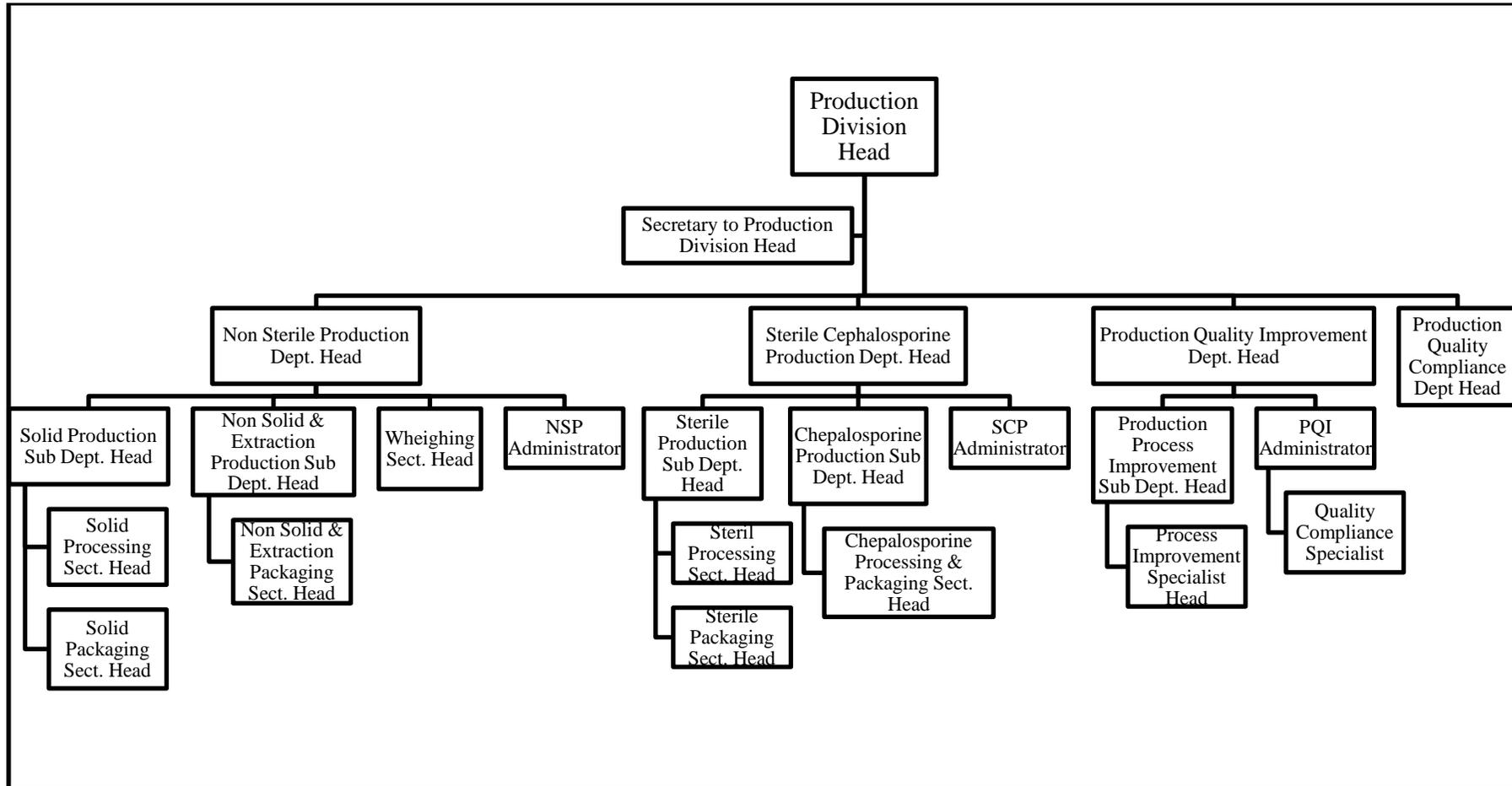


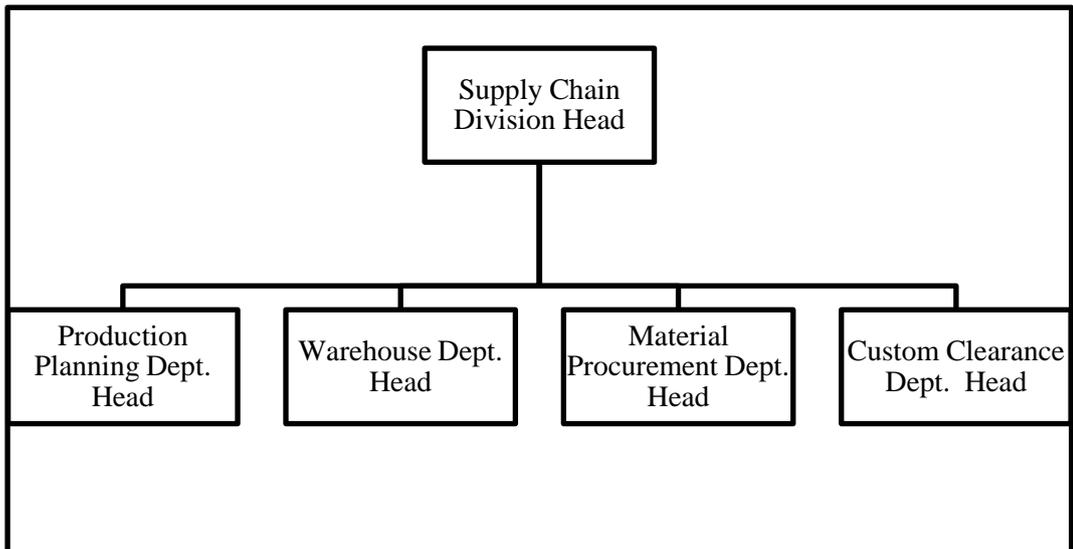
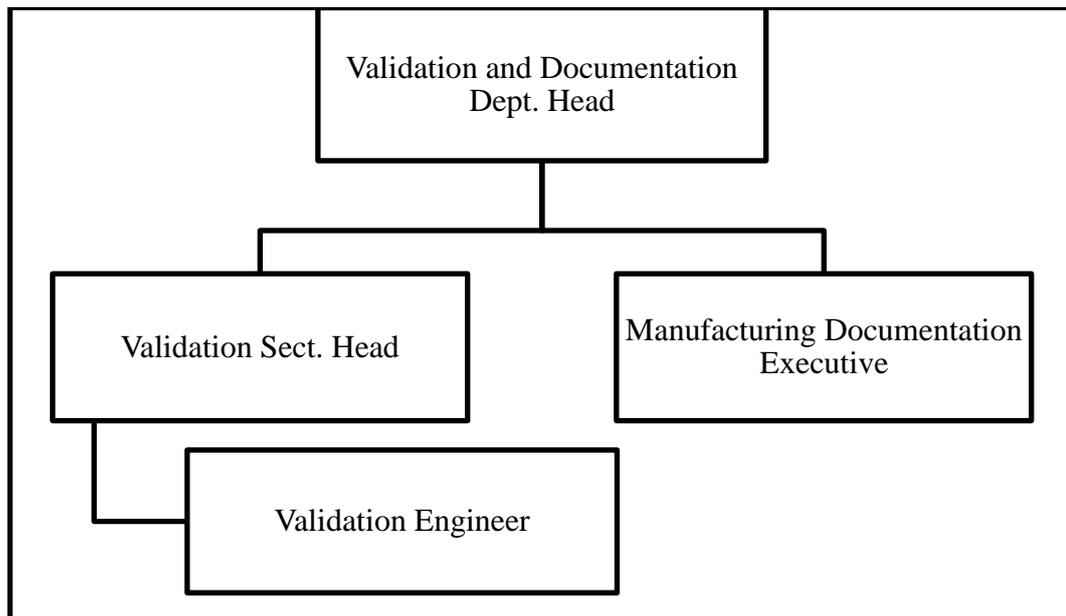
**Lampiran 6. Struktur Organisasi *Quality Assurance Department***

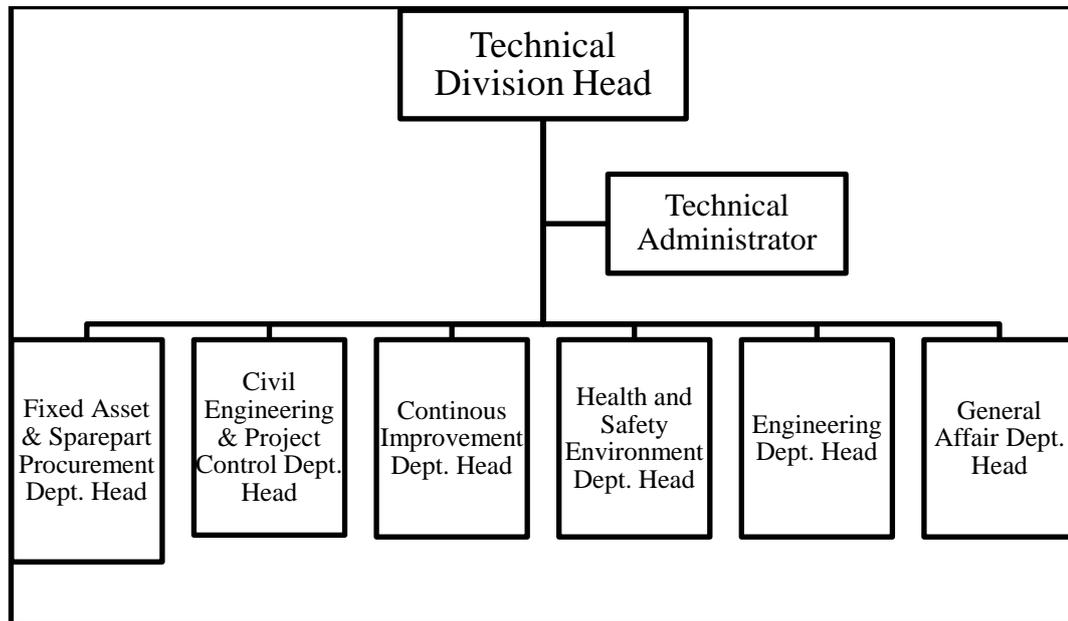


**Lampiran 7. Struktur Organisasi *SOHO Quality Control Department*****Lampiran 8. Struktur Organisasi *Ethica Quality Control Department***

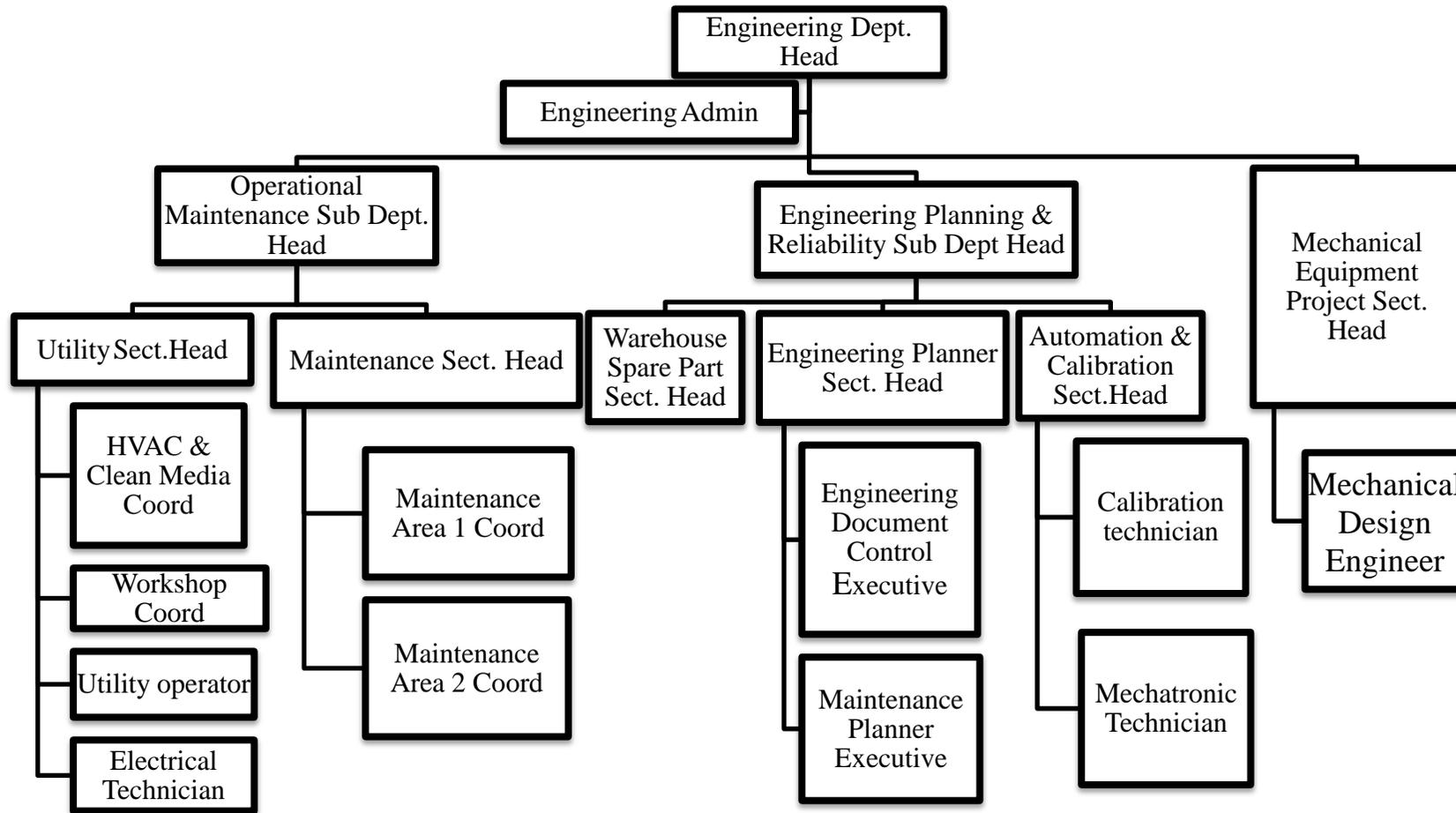
**Lampiran 9. Struktur Organisasi *Production Division***



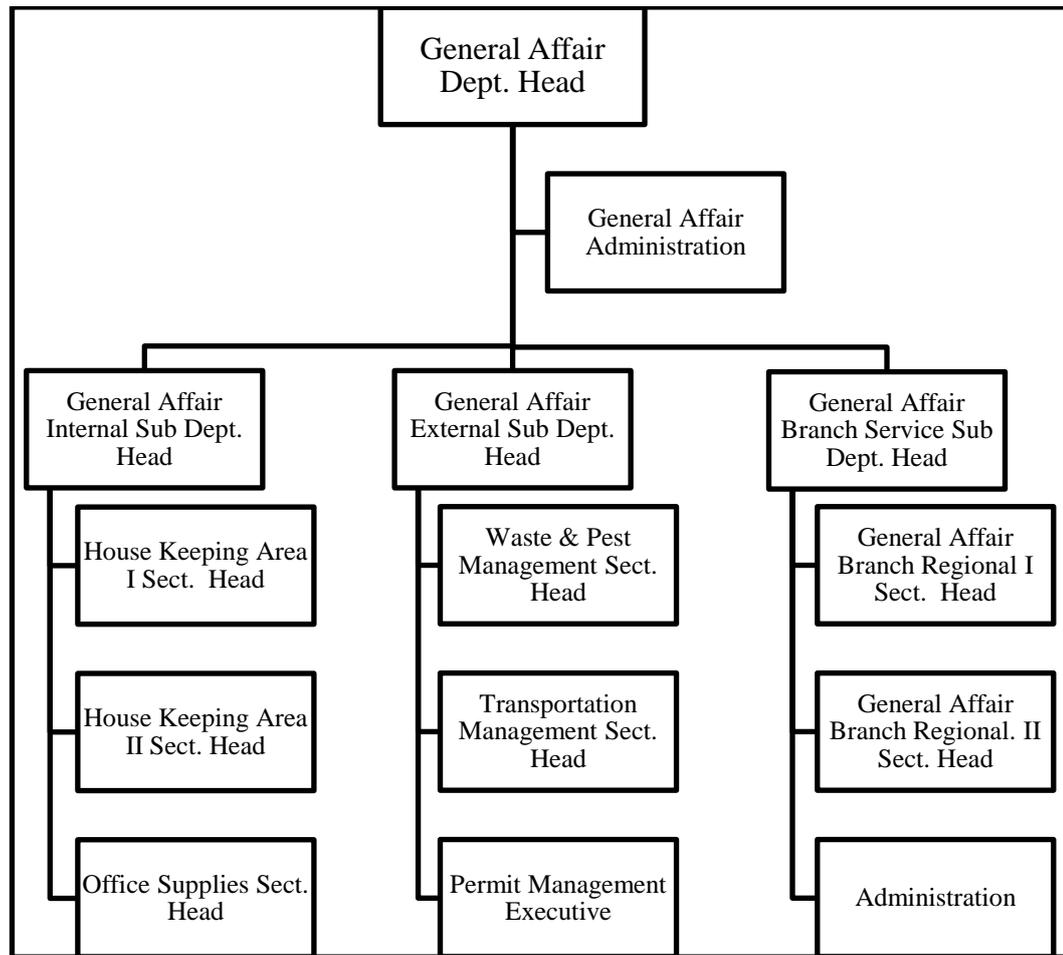
**Lampiran 10. Struktur Organisasi *Supply Chain Division*****Lampiran 11. Struktur Organisasi *Validation and Documentation Department***

**Lampiran 12. Struktur organisasi *Technical Division***

Lampiran 13. Struktur organisasi *Engineering Department*



**Lampiran 14. Struktur organisasi *General Affair Department***





**UNIVERSITAS INDONESIA**

**VALIDASI METODE ANALISIS  
DI LABORATORIUM QUALITY CONTROL  
PT. SOHO GROUP**

**TUGAS KHUSUS PRAKTEK KERJA PROFESI APOTEKER**

**MEGA DEWI SURYANI, S. Farm.  
1106047171**

**ANGKATAN LXXIV**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM STUDI APOTEKER  
DEPOK  
JUNI 2012**

## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Tujuan .....	2
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>3</b>
2.1. Manajemen Mutu .....	3
2.2. Validasi Metode Analisis .....	4
2.2.1. Definisi .....	4
2.2.2. Jenis Metode Analisis yang Divalidasi.....	4
2.2.3. Parameter-Parameter dalam Validasi Metode Analisis .....	6
2.3. Dokumentasi .....	11
<b>BAB 3 METODOLOGI PENGAJIAN</b> .....	<b>13</b>
3.1. Lokasi dan Waktu .....	13
3.2. Metode Pengkajian .....	13
<b>BAB 4 PEMBAHASAN</b> .....	<b>14</b>
4.1. Validasi Metode Analisis .....	14
4.2. Parameter Validasi Metode Analisis PT. SOHO Group .....	14
4.3. Dokumentasi .....	17
4.4. Protokol dan Laporan Validasi Metode Analisa Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/ml .....	19
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>22</b>
5.1. Kesimpulan .....	22
5.2. Saran .....	22
<b>DAFTAR ACUAN</b> .....	<b>23</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kategori uji untuk validasi dan parameternya .....	5
Tabel 2.2. Kriteria penerimaan uji perolehan kembali .....	7
Tabel 2.3. Kriteria presisi.....	8
Tabel 4.1. Acuan untuk menentukan parameter validasi sesuai kategorinya .....	15
Tabel 4.2. %RSD untuk rpitabilitas dan presisi .....	16
Tabel 4.3. Persyaratan akurasi untuk obat .....	17
Tabel 4.4. Persyaratan akurasi untuk suplemen obat .....	17
Tabel 4.5. Hasil Validasi Metode Analisis Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/ml .....	21

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Protokol Validasi Metode Analisis Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/ml .....	24
Lampiran 2	Laporan Validasi Metode Analisis Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/ml .....	29

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. LATAR BELAKANG**

Obat merupakan salah satu komoditi penting dalam kehidupan manusia. Obat sangat erat kaitannya dengan industri farmasi karena proses pembuatan obat hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi. Pembuatan obat adalah seluruh tahapan kegiatan dalam menghasilkan obat. Setiap industri farmasi wajib memenuhi persyaratan cara pembuatan obat yang baik. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) adalah cara pembuatan obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaannya.

Validasi metode analisis merupakan salah satu kegiatan yang harus dilaksanakan oleh industri farmasi dalam kegiatan kualifikasi dan validasi. CPOB mensyaratkan industri farmasi untuk mengidentifikasi validasi yang perlu dilakukan sebagai bukti pengendalian terhadap aspek kritis dari kegiatan yang dilakukan. Perubahan signifikan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang mempengaruhi mutu produk seharusnya dilakukan validasi. Pendekatan dengan kajian risiko digunakan untuk menentukan ruang lingkup dan cakupan validasi.

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya. Validasi metode analisis umumnya dilakukan terhadap 4 jenis, yaitu uji identifikasi, uji kuantitatif kandungan impuritas (*impurity*), uji batas impuritas, dan uji kuantitatif zat aktif dalam sampel bahan atau obat atau komponen tertentu dalam obat. Metode analisis lain, seperti uji disolusi untuk obat atau penentuan ukuran partikel untuk bahan baku aktif juga dilakukan validasi.

Kegiatan validasi metode analisis di PT SOHO Group dilakukan di laboratorium yang berhubungan dengan pemeriksaan atau penetapan kadar bahan baku atau produk jadi, antara lain di laboratorium Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation/QO*) dan Divisi Penelitian dan Pengembangan (*Research and Development/R&D*).

Untuk kegiatan validasi di laboratorium Pengawasan Mutu (*Quality Control /QC*) berada di bawah tanggung jawab departemen Pemastian Mutu (*Quality Assurance/QA*), khususnya Seksi Pendukung Mutu (*Quality Support Section*), sedangkan di laboratorium R&D berada di bawah tanggung jawab departemen Pengembangan Metode Analisis (*Analytical Method Development*), khususnya seksi Pengembangan Metode Fisikokimia (*Physical Chemical Method Development Section*).

Dalam tugas khusus ini akan dibahas mengenai validasi metode analisis di laboratorium QC di PT. SOHO Group. Hal yang akan dibahas dalam tugas khusus ini seperti parameter validasi metode analisis dan kriteria penerimaannya beserta protokol validasi metode analisis di PT. SOHO Group.

## **1.2. TUJUAN**

- a. Mengetahui sistem validasi metode analisis yang dilaksanakan di industri farmasi, khususnya di PT. SOHO Group.
- b. Mengetahui cara membuat protokol dan laporan validasi metode analisis yang terdapat di PT. SOHO Group.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Manajemen Mutu**

Industri farmasi harus membuat obat sedemikian rupa agar sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar (registrasi) dan tidak menimbulkan risiko yang membahayakan penggunaannya karena tidak aman, mutu rendah atau tidak efektif. Manajemen bertanggung jawab untuk pencapaian tujuan ini melalui “Kebijakan Mutu”, yang memerlukan partisipasi dan komitmen dari semua jajaran di semua departemen di dalam perusahaan, para pemasok dan para distributor. Untuk mencapai tujuan mutu secara konsisten dan dapat diandalkan, diperlukan manajemen mutu yang didesain secara menyeluruh dan diterapkan secara benar.

Unsur dasar manajemen mutu adalah suatu infrastruktur atau sistem mutu yang tepat mencakup struktur organisasi, prosedur, proses, dan sumber daya serta tindakan sistematis diperlukan untuk mendapatkan kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, sehingga produk yang dihasilkan akan selalu memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan tersebut disebut Pemastian Mutu.

Pemastian Mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua hal baik secara tersendiri maupun secara kolektif, yang akan mempengaruhi mutu dari obat yang dihasilkan. Pemastian mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat dihasilkan dengan mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya.

Cara Pembuatan Obat yang Baik (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.

Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOB yang berhubungan dengan pengambilan sampel, spesifikasi, dan pengujian, serta dengan organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang

diperlukan dan relevan telah dilakukan dan bahwa bahan yang belum diluluskan tidak digunakan serta produk yang belum diluluskan tidak dijual atau dipasok sebelum mutunya dinilai dan dinyatakan memenuhi syarat.

Salah satu hal yang diperlukan dalam dilakukan suatu pengujian adalah mempersiapkan metode pengujian dan melakukan validasi. CPOB mensyaratkan industri farmasi untuk mengidentifikasi validasi yang perlu dilakukan sebagai bukti pengendalian terhadap aspek kritis dari kegiatan yang dilakukan. Perubahan signifikan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang mempengaruhi mutu produk seharusnya dilakukan validasi. Pendekatan dengan kajian risiko digunakan untuk menentukan ruang lingkup dan cakupan validasi. (BPOM, 2006)

## **2.2. Validasi Metode Analisis**

### **2.2.1. Definisi**

Validasi metode analisis adalah suatu tindakan penilaian terhadap parameter tertentu, berdasarkan percobaan laboratorium, untuk membuktikan bahwa parameter tersebut memenuhi persyaratan untuk penggunaannya. (Harmita, 2004)

### **2.2.2. Jenis Metode Analisis yang Divalidasi**

Menurut USP 35, ada empat kategori uji untuk validasi, yaitu kategori I, kategori II, kategori III, dan kategori IV.

#### **a. Kategori I**

Prosedur analisis untuk kuantitasi komponen utama yang terkandung pada obat atau zat aktif (termasuk pengawet) pada produk jadi farmasi. (U.S. Pharmacopeia, 2012). Penetapan kadar bertujuan untuk menentukan kadar analit dalam sampel. (BPOM, 2006)

#### **b. Kategori II**

Prosedur analisis untuk determinasi kemurnian pada kandungan senyawa terbanyak atau degradasi pada produk jadi farmasi. Prosedur ini meliputi uji kuantitatif dan uji batas. (U.S. Pharmacopeia, 2012). Kedua pengujian tersebut bertujuan merefleksikan secara tepat karakteristik kemurnian dari sampel.

Karakteristik validasi yang berbeda diperlukan untuk uji kuantitatif dibanding untuk uji impuritas. (FDA, 1999)

c. Kategori III

Prosedur analisis untuk determinasi karakteristik sediaan (contohnya disolusi, pelepasan obat, dan lain-lain).

d. Kategori IV

Uji identifikasi bertujuan untuk memastikan identitas analit dalam sampel. Uji ini biasanya dilakukan dengan membandingkan karakteristik sampel (misalnya spektrum, profil kromatogram, reaksi kimia, dan lain-lain) terhadap baku pembanding. (U.S. Pharmacopeia, 2012)

Tabel 2.1 Kategori uji untuk validasi dan parameternya (U.S. Pharmacopeia, 2012)

Karakteristik performance analitik	Kategori I	Kategori II		Kategori III	Kategori IV
		Kuantitatif	Uji Batas		
Akurasi	Ya	Ya	*	*	Tidak
Presisi	Ya	Ya	Tidak	Ya	Tidak
Spesifitas	Ya	Ya	Ya	*	Ya
Batas deteksi	Tidak	Tidak	Ya	*	Tidak
Batas kuantitasi	Tidak	Ya	Tidak	*	Tidak
Linearitas	Ya	Ya	Tidak	*	Tidak
Range	Ya	Ya	*	*	Tidak

Keterangan :

\* = dilakukan jika diperlukan, tergantung pada sifat spesifik suatu pengujian

Metode analisis harus jelas dan mudah dimengerti karena hal ini akan menentukan karakteristik validasi yang perlu dievaluasi. Karakteristik validasi yang umumnya perlu diperhatikan antara lain akurasi, presisi, ripitabilitas, presisi antara, spesifisitas, batas deteksi, batas kuantitasi, linearitas, dan rentang.

Validasi ulang mungkin diperlukan pada kondisi perubahan sintesis bahan aktif, perubahan komposisi produk jadi, dan perubahan metode analisis. Tingkat

validasi ulang yang diperlukan tergantung pada sifat perubahan. Perubahan tertentu lain mungkin juga memerlukan validasi ulang. (BPOM, 2006)

### **2.2.3. Parameter - Parameter dalam Validasi Metode Analisis**

#### **2.2.3.1. Akurasi/kecermatan**

Akurasi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sebenarnya. Akurasi dinyatakan sebagai persen perolehan kembali (*recovery*) analit yang ditambahkan.

Akurasi ditentukan dengan dua cara yaitu metode simulasi (*spiked-placebo recovery*) atau metode penambahan baku (*standard addition method*).

##### **a. Metode Simulasi (*spiked-placebo recovery*)**

Sejumlah analit bahan murni (senyawa pembanding kimia CRM atau SRM) ditambahkan ke dalam campuran bahan pembawa sediaan farmasi (plasebo) lalu campuran tersebut dianalisis dan hasilnya dibandingkan dengan kadar analit yang ditambahkan (kadar yang sebenarnya).

Perolehan kembali dapat ditentukan dengan cara membuat sampel plasebo (eksipien obat, cairan biologis) kemudian ditambah analit dengan konsentrasi tertentu (biasanya 80% sampai 120% dari kadar analit yang diperkirakan), kemudian dianalisis dengan metode yang akan divalidasi.

##### **b. Metode Penambahan Baku (*standard addition method*)**

Sampel dianalisis lalu sejumlah tertentu analit yang diperiksa ditambahkan ke dalam sampel dicampur dan dianalisis lagi. Selisih kedua hasil dibandingkan dengan kadar yang sebenarnya (hasil yang diharapkan). Metode ini dapat dilakukan untuk sampel yang matriksnya tidak diketahui seperti obat-obatan paten, atau karena analitnya berupa suatu senyawa endogen.

Pada metode penambahan baku, pengukuran blangko tidak diperlukan lagi. Metode ini tidak dapat digunakan jika penambahan analit dapat mengganggu pengukuran, misalnya analit yang ditambahkan menyebabkan kekurangan pereaksi, mengubah pH atau kapasitas dapar, dan lain-lain.

Dalam kedua metode tersebut, persen perolehan kembali dinyatakan sebagai rasio antara hasil yang diperoleh dengan hasil yang sebenarnya.

Kriteria akurasi sangat tergantung kepada konsentrasi analit dalam matriks sampel dan pada keseksamaan metode (RSD).

Tabel 2.2 Kriteria penerimaan uji perolehan kembali (AOAC, 2002)

Konsentrasi	Batas perolehan kembali (%)
100 %	98-101
10 %	95-102
1 %	92-105
0,1 %	90-108
0,01 %	85-110
10 µg/g (ppm)	80-115
1 µg/g (ppm)	75-120
10 µg/kg (ppb)	70-125

#### 2.2.3.2. Presisi

Presisi adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual, diukur melalui penyebaran hasil individual dari rata-rata jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran yang homogen. Presisi diukur sebagai simpangan baku atau simpangan baku relatif (koefisien variasi). Kriteria seksama diberikan jika metode memberikan simpangan baku relatif atau koefisien variasi 2% atau kurang (Harmita, 2004).

Menurut, ICH presisi terbagi menjadi tiga komponen, yaitu keterulangan (*repeatability*), presisi antara (*intermediate precision*), dan ketertiruan (*reproducibility*).

##### a. Keterulangan (*repeatability*)

Keterulangan menunjukkan presisi pada kondisi operasi yang sama dalam interval waktu yang singkat menggunakan replikat dari sampel yang sama dan homogen. Keterulangan juga termasuk presisi *intra-assay*. (disebut juga presisi sistem).

b. Presisi antara (*intermediate precision*)

Presisi antara menunjukkan presisi dalam laboratorium menggunakan sampel yang sama tetapi pada hari yang berbeda dengan analisis berbeda, instrument berbeda, dan lain-lain. Presisi antara mengukur ketangguhan dalam laboratorium atau antara *assay* yang bervariasi. (Disebut juga presisi metode).

c. Ketertiruan (*reproducibility*)

Ketertiruan menunjukkan presisi antar laboratorium (studi kolaborasi, biasanya menggunakan metode yang terstandarisasi. (ICH, 2005)

Kriteria presisi diberikan jika metode memberikan simpangan baku relatif atau koefisien variasi 2% atau kurang. Kriteria ini sangat fleksibel tergantung pada konsentrasi analit yang diperiksa, jumlah sampel, dan kondisi laboratorium. Koefisien variasi meningkat seiring dengan menurunnya konsentrasi analit. (Harmita, 2004)

Tabel 2.3. Kriteria presisi (AOAC, 2002)

Konsentrasi	RSD (%)
100 %	1
10 %	1.5
1 %	2
0,1 %	3
0,01 %	4
10 µg/g (ppm)	6
1 µg/g (ppm)	8
10 µg/kg (ppb)	15

2.2.3.3. Selektivitas (spesifisitas)

Selektivitas atau spesifisitas adalah kemampuan suatu metode analisis yang hanya mengukur zat tertentu saja secara akurasi dan presisi dengan adanya komponen lain yang mungkin ada dalam matriks sampel.

Selektivitas metode ditentukan dengan membandingkan hasil analisis sampel yang mengandung cemaran, hasil urai, senyawa sejenis, senyawa asing lainnya atau pembawa plasebo dengan hasil analisis sampel tanpa penambahan bahan-bahan tersebut. (Harmita, 2004).

#### 2.2.3.4. Linearitas dan Rentang

Linearitas adalah kemampuan metode analisis yang memberikan respon yang secara langsung atau dengan bantuan transformasi matematik yang baik, proporsional terhadap konsentrasi analit dalam sampel. Rentang metode adalah pernyataan batas terendah dan tertinggi analit yang sudah ditunjukkan dapat ditetapkan dengan kecermatan, keseksamaan, dan linearitas yang dapat diterima.

Linearitas biasanya dinyatakan dalam istilah variansi sekitar arah garis regresi yang dihitung berdasarkan persamaan matematik data yang diperoleh dari hasil uji analit dalam sampel dengan berbagai konsentrasi analit. Perlakuan matematik dalam pengujian linearitas adalah melalui persamaan garis lurus dengan metode kuadrat terkecil antara hasil analisis terhadap konsentrasi analit. Dalam beberapa kasus, untuk memperoleh hubungan proporsional antara hasil pengukuran dengan konsentrasi analit, data yang diperoleh diolah melalui transformasi matematik dulu sebelum dibuat analisis regresinya.

Dalam praktek, digunakan satu seri larutan yang berbeda konsentrasinya antara 50 – 150% kadar analit dalam sampel. Di dalam pustaka, sering ditemukan rentang konsentrasi yang digunakan antara 0 – 200%. Jumlah sampel yang dianalisis sekurang-kurangnya delapan buah sampel blanko. Sebagai parameter adanya hubungan linier digunakan koefisien korelasi  $r$  pada analisis regresi linier  $y = a + bx$ .

#### 2.2.3.5. Batas Deteksi (*limit of detection*) dan Batas Kuantitasi (*limit of quantitation*)

Batas deteksi adalah jumlah terkecil analit dalam sampel yang dapat dideteksi yang masih memberikan respon signifikan dibandingkan dengan blanko. Batas deteksi merupakan parameter uji batas. Batas kuantitasi merupakan parameter pada analisis renik dan diartikan sebagai kuantitas terkecil analit dalam sampel yang masih dapat memenuhi kriteria cermat dan seksama.

Batas deteksi dan kuantitasi dapat dihitung secara statistik melalui garis regresi linier dari kurva kalibrasi. Nilai pengukuran akan sama dengan nilai  $b$  pada

persamaan garis linier  $y = a + bx$ , sedangkan simpangan baku blanko sama dengan simpangan baku residual ( $S_{y/x}$ ).

$$\text{Batas deteksi} = \frac{3 \times S(y/x)}{\text{Slope}}$$

$$\text{Batas kuantitas} = \frac{10 \times S(y/x)}{\text{Slope}}$$

#### 2.2.3.6. Ketangguhan Metode (*ruggedness*)

Ketangguhan metode adalah derajat ketertiruan hasil uji yang diperoleh dari analisis sampel yang sama dalam berbagai kondisi uji normal, seperti laboratorium, analisis, instrumen, bahan pereaksi, suhu, hari yang berbeda, dll. Ketangguhan biasanya dinyatakan sebagai tidak adanya pengaruh perbedaan operasi atau lingkungan kerja pada hasil uji. Ketangguhan metode merupakan ukuran ketertiruan pada kondisi operasi normal antara lab dan antar analisis.

Ketangguhan metode ditentukan dengan menganalisis suatu sampel yang homogen dalam lab yang berbeda oleh analisis yang berbeda menggunakan kondisi operasi yang berbeda, dan lingkungan yang berbeda tetapi menggunakan prosedur dan parameter uji yang sama. Derajat ketertiruan hasil uji kemudian ditentukan sebagai fungsi dari variabel penentuan. Ketertiruan dapat dibandingkan terhadap keseksamaan penentuan di bawah kondisi normal untuk mendapatkan ukuran ketangguhan metode. Perhitungannya dilakukan secara statistic menggunakan ANOVA.

#### 2.2.3.7. Kekuatan (*robustness*)

*Robustness* adalah kemampuan metode analisa untuk tidak terpengaruh oleh perubahan-perubahan kecil dalam metode analisa. Untuk memvalidasi kekuatan suatu metode perlu dibuat perubahan metodologi yang kecil dan terus menerus dan mengevaluasi respon analitik dan efek presisi dan akurasi. (Harmita, 2004)

Contoh jenis variasi yang dapat dilakukan yaitu stabilitas larutan analisis dan waktu ekstraksi. Pada kromatografi cair, variasinya antara lain pengaruh variasi pH pada fase gerak, pengaruh komposisi fase gerak, perubahan kolom (berbeda lot/supplier), suhu, dan laju alir. Sedangkan pada kromatografi gas,

variasi yang dapat dilakukan antara lain perubahan kolom (berbeda lot/supplier), suhu, dan laju alir.

#### 2.2.3.8. Uji Kesesuaian Sistem

Uji kesesuaian sistem adalah bagian dari banyak prosedur analisis. Pengujiannya tergantung pada peralatan, prosedur analisis, dan sampel yang dianalisis. Parameter uji kesesuaian sistem ini tergantung pada jenis prosedur yang akan divalidasi. (ICH, 2005).

### 2.3. Dokumentasi

Seluruh kegiatan validasi harus direncanakan. Unsur utama program validasi harus dirinci dengan jelas dan didokumentasikan di dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen setara. RIV merupakan dokumen yang singkat, tepat, dan jelas. RIV mencakup sekurang-kurangnya data seperti kebijakan validasi; struktur organisasi kegiatan validasi; ringkasan fasilitas, sistem, peralatan dan proses yang akan divalidasi; format dokumen: format protokol dan laporan validasi, perencanaan dan jadwal pelaksanaan; pengendalian perubahan; dan acuan dokumen yang digunakan.

Protokol validasi tertulis dibuat untuk merinci validasi yang akan dilakukan. Protokol dikaji dan disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). Protokol validasi hendaklah merinci langkah kritis dan kriteria penerimaan. (BPOM, 2006)

Protokol atau metode analisis adalah pengaturan berupa instruksi untuk melakukan suatu metode analisis. Metode analisis yang digunakan harus sama. Metode analisis berasal dari mempelajari dan memperbaiki hasil dari suatu penelitian, optimasi, dan percobaan ketangguhan. Protokol ini harus sesuai dengan format ISO seperti judul, ruang lingkup, peralatan, reagen, teks, perhitungan, dan dengan penambahan beberapa hal yang dibutuhkan, misalnya teknik kromatografi atau spektroskopi. (AOAC, 2002)

Setelah dibuat protokol, sebaiknya dibuat laporan yang mengacu pada protokol validasi dan memuat ringkasan hasil yang diperoleh, tanggapan terhadap penyimpangan yang terjadi, kesimpulan dan rekomendasi perbaikan. Tiap

perubahan terhadap rencana yang ditetapkan dalam protokol hendaklah didokumentasikan dengan pertimbangan yang sesuai. (BPOM, 2006)

## **BAB 3**

### **METODOLOGI PENGAJIAN**

#### **3.1. Lokasi dan Waktu**

Pengambilan data dan penulisan dilakukan selama dua bulan dari tanggal 16 Januari sampai 9 Maret 2012 di Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation*) PT. SOHO Group.

#### **3.2. Metode Pengkajian**

Metode yang digunakan dalam mengkaji sistem, pembuatan protokol, dan pembuatan laporan validasi metode analisis di PT. SOHO Group adalah melalui penelusuran literatur (studi pustaka).

## **BAB 4**

### **PEMBAHASAN**

#### **4.1. Validasi Metode Analisis**

Validasi metode analisis adalah proses untuk membuktikan bahwa metode analisis tersebut sesuai untuk kebutuhan tertentu secara konsisten sesuai persyaratan/kriteria yang ditentukan. Validasi metode analisis ini dilakukan agar pelaksanaan validasi metode analisis kadar bahan baku dan produk jadi dapat berjalan dengan baik dan benar. Validasi metode analisis kadar bahan baku dan produk jadi berlaku di *Quality Operations Division* dan *Research and Development Division*.

Metode uji yang diterbitkan dalam European Pharmacopeia (EP), United States Pharmacopeia (USP), British Pharmacopeia (BP), dan farmakope lainnya tidak memerlukan validasi penuh tetapi harus diverifikasi untuk menjadi akurat, tepat dan selektif sebelum digunakan. Parameter yang dikerjakan untuk verifikasi, antara lain akurasi, presisi, spesifitas/ selektivitas.

Berikut ini adalah beberapa prinsip umum yang berkaitan saat pengujian validasi metode analisis:

- a. Kriteria penerimaan untuk parameter validasi harus ditetapkan selama pengembangan metode pengujian
- b. Dilakukan uji kesesuaian sistem untuk memastikan bahwa sistem kromatografi yang dipakai baik untuk digunakan dalam analisis.
- c. Protokol validasi metode analisis harus sudah selesai sebelum dimulainya validasi.

#### **4.2. Parameter Validasi Metode Analisis PT. SOHO Group**

Semua metode uji (non kompendial) harus mengikuti validasi yang sesuai sebelum digunakan. Tingkat validasi yang dibutuhkan tergantung pada jenis uji.

Tabel 4.1 Acuan untuk menentukan parameter validasi sesuai kategorinya.

<b>Parameter Validasi</b>	<b>Penetapan Kadar</b>
Presisi Ripitabilitas dan Presisi Antara	Ya
Akurasi	Ya
Limit of Detection*	Tidak
Limit of Quantitation*	Tidak
Spesifitas/ Selektivitas**	Ya
Range	Ya
Linearitas	Ya

Validasi metode analisis untuk penetapan kadar bahan baku dan produk jadi, meliputi :

1. Uji kesesuaian sistem (untuk metode HPLC/ GC)

Uji kesesuaian sistem dilakukan dengan cara menginjeksikan larutan baku dengan konsentrasi 100% ke dalam sistem kromatografi sebanyak 6 kali. Uji kesesuaian sistem diterima apabila  $RSD \leq 2.0\%$  (untuk satu komponen zat aktif) atau  $RSD \leq 3.0\%$  (untuk multi komponen zat aktif).

2. Spesifisitas

Cara menentukan spesifisitas adalah dengan melakukan pengujian terhadap plasebo/ pelarut dengan menggunakan metode sesuai preparasi penetapan kadar dalam sampel. Hasil analisis konsentrasi yang diperoleh dari senyawa lain (plasebo/ pelarut) tidak boleh lebih dari 2.0 %.

3. Linearitas dan rentang

Uji linearitas dan rentang dilakukan dengan membuat kurva regresi antara konsentrasi larutan standar (sumbu X) dan hasil analisisnya (sumbu Y). Uji linearitas dilakukan menggunakan minimal 5 (lima) konsentrasi yaitu 20% - 120% dari konsentrasi pengujian, tiga kali replikasi. Metode analisis disebut linear jika koefisien korelasi garis regresi  $\geq 0.99$ , dan metode analisis harus mempunyai rentang pengukuran minimal 80% - 120% dari konsentrasi pengujian.

#### 4. Presisi

Penentuan presisi meliputi:

##### a. Ripitabilitas (presisi sistem)

Merupakan pengujian kinerja instrumen dengan menggunakan sampel, analisis dan alat uji yang sama menggunakan minimum 6 kali pembacaan terhadap sampel dengan konsentrasi 100% atau 9 kali penetapan dengan 3 larutan konsentrasi berbeda (3 konsentrasi, 3 kali).

##### b. Presisi antara (presisi metode)

Meneliti pengaruh perbedaan hari, analisis dan peralatan uji pada metode analisis. Setiap kali pengujian, penyiapan sampel dilakukan secara terpisah mulai dari penyiapan sampel sampai perhitungan akhir, minimum 6 (enam) kali penetapan menggunakan konsentrasi 100%.

##### c. Ripitabilitas dan presisi antara dapat diterima jika %RSD (simpangan baku relatif) seperti berikut :

Tabel 4.2. %RSD untuk ripitabilitas dan presisi

% Kandungan zat aktif	% RSD
> 10 – 100%	2
> 1 – 10%	3
> 0.1 – 1 %	4
> 0.01 – 0.1 %	5
> 0.001 – 0.01 %	7
> 0.0001 – 0.001 %	11
> 0.00001 – 0.0001 %	15
$\leq$ 0.00001 %	21

#### 5. Akurasi

Penentuan akurasi dilakukan dengan menggunakan minimal 9 kali pengukuran dari 3 larutan dengan konsentrasi yang berbeda (3 konsentrasi, 3 kali) dalam range 80%-120% kadar yang tertera pada etiket. Akurasi metode analisis baik apabila % RSD rata-rata rekovery yang didapat  $\leq$  2.0% untuk satu komponen zat aktif atau RSD  $\leq$  3.0% untuk sampel dengan zat aktif multi komponen dan % rekovery sebagai berikut:

Tabel 4.3. Persyaratan akurasi untuk obat.

% Kandungan zat aktif	% Rekoveri
> 10 – 100 %	98.0 – 102.0 %
> 1 – 10 %	97.0 – 103.0 %
> 0.1 – 1 %	95.0 – 105.0 %
> 0.01 – 0.1 %	90.0 – 107.0 %
> 0.00001 – 0.01 %	80.0 – 110.0 %
$\leq$ 0.00001 %	60.0 – 115.0 %

Tabel 4.4. Persyaratan akurasi untuk suplemen obat

% Kandungan zat aktif	% Rekoveri
> 10 – 100 %	95.0 – 102.0 %
> 1 – 10 %	92.0 – 105.0 %
> 0.1 – 1 %	90.0 – 108.0 %
> 0.01 – 0.1 %	85.0 – 110.0 %
> 0.00001 – 0.01 %	80.0 – 115.0 %
$\leq$ 0.00001 %	60.0 – 125.0 %

#### 6. LOD dan LOQ

LOD ditentukan berdasarkan kurva regresi hubungan antara konsentrasi (x, ppm) dan rasio signal-noise (y) pada uji linearitas, dimana rasio signal-noise adalah 3:1. LOQ ditentukan berdasarkan kurva regresi hubungan antara konsentrasi (x, ppm) dan rasio signal-noise (y) pada uji linearitas, dimana rasio signal-noise adalah 10:1.

#### 7. Ruggedness/ Robustness

Uji ruggedness/ robustness dilakukan dengan cara sama seperti pada uji akurasi, tetapi dilakukan dengan variasi analisis, hari, atau menggunakan alat yang berbeda.

### 4.3. Dokumentasi

Pada proses validasi metode analisis harus dilakukan dokumentasi karena semua yang ditulis harus dikerjakan, dan semua yang dikerjakan harus ditulis.

Dari parameter-parameter validasi tersebut dapat dibuat suatu protokol. Isi dari protokol validasi metode analisis di PT. SOHO Group meliputi

a. Persetujuan protokol

Persetujuan protokol diberi tanda tangan/ tanggal dari personil dan departemen yang melakukan kaji ulang serta persetujuan.

b. Tujuan

Tujuan memaparkan tujuan dilakukan validasi metode analisis suatu produk.

c. Tanggung jawab

Tanggung jawab dibebankan terhadap personil yang terkait dengan proses dan dokumentasi validasi metode analisis.

d. Metode dan referensi

Berisi metode yang digunakan untuk melakukan validasi suatu produk berdasarkan referensi yang dicantumkan.

e. Parameter validasi dan kriteria penerimaan

f. Komposisi obat dan spesifikasi

g. Prosedur validasi

Prosedur validasi ini dilakukan berdasarkan metode dan referensi yang telah ditentukan, seperti peralatan yang digunakan, pengambilan sampel, dan pengujian.

h. Proses validasi

Proses validasi ini meliputi cara pengujian berdasarkan masing-masing parameter validasi yang akan dilakukan.

i. Hasil dan kesimpulan validasi

Hasil dan kesimpulan diperoleh dari data-data yang dikumpulkan selama proses validasi metode analisis. Hasil dan kesimpulan dibandingkan terhadap parameter dan kriteria penerimaan yang telah ditentukan.

j. Deviasi

Bila terjadi penyimpangan selama proses validasi metode analisis.

k. Validasi ulang

Validasi ulang dilakukan jika terjadi perubahan-perubahan pada produk atau selama proses validasi metode analisis, seperti perubahan metode validasi, peralatan, atau perubahan formula produk.

l. Lampiran.

Berisi lembar kerja yang harus dilengkapi selama proses pengerjaan validasi metode analisis.

Sedangkan isi laporan validasi meliputi :

a. Persetujuan laporan

Persetujuan protokol diberi tanda tangan/ tanggal dari personil dan departemen yang melakukan kaji ulang serta persetujuan.

b. Hasil validasi

Hasil validasi didapat dari hasil proses validasi metode analisis yang dilakukan oleh analis.

c. Kesimpulan validasi

Kesimpulan didapat dari kumpulan data hasil validasi berdasarkan parameter dan kriteria penerimaan yang telah ditentukan dalam protokol validasi metode analisis.

d. Lampiran.

Lampiran berisi lembaran data pendukung yang diperoleh pada saat proses validasi metode analisis. (Soho Group, 2012)

#### **4.4. Protokol dan Laporan Validasi Metode Analisis Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/ml**

Metil ergometrin maleat injeksi 0.2 mg/ml termasuk salah satu produk PT. SOHO Group. Produk ini perlu dilakuakn suatu validasi metode analisis untuk

memastikan bahwa metode analisis yang digunakan telah memenuhi kriteria penerimaan untuk penggunaannya. Validasi metode analisis dilakukan di Laboratorium *Quality Control* yang ditangani oleh *Quality Support Section*.

Metode yang digunakan adalah metode HPLC yang berasal dari referensi USP 34. Dari produk tersebut dapat ditentukan beberapa kriteria penerimaan pada masing-masing parameter validasi, diantaranya :

a. Uji kesesuaian sistem

Parameternya adalah simpangan baku relatif (RSD)  $\leq 2\%$ . Pengujian dilakukan dengan cara menginjeksikan larutan standar 100% ke dalam sistem sebanyak 6 kali.

b. Akurasi

Parameternya antara lain persentase perolehan kembali (90.00-107.00%) dan simpangan baku relatif ( $\leq 2\%$ ). Pengujian dilakukan dengan menginjeksikan masing-masing larutan sampel 80%, 100%, dan 120% sebanyak 3 kali.

c. Presisi

Parameternya adalah simpangan baku relatif dengan nilai  $\leq 4\%$ . Pengujian dilakukan dengan menginjeksikan larutan standard an larutan sampel masing-masing sebanyak 3 kali.

d. Linearitas

Parameternya adalah koefisien korelasi sebesar  $\geq 0.99$ . Pengujian dilakukan dengan cara menginjeksikan larutan standar dengan konsentrasi 10%, 30%, 60%, 80%, 90%, 100%, 110%, dan 120% masing-masing sebanyak 3 kali.

e. Limit deteksi dan limit kuantitasi

Perhitungan untuk limit deteksi dan limit kuantitasi berdasarkan perbandingan area standar dengan blanko. Pengujian dilakukan dengan cara menginjeksikan larutan standar dengan konsentrasi 10%, 30%, 60%, 80%, 90%, dan 100% masing-masing 3 kali.

f. Spesifitas

Parameternya adalah kadar placebo  $\leq 2\%$ . Pengujian dilakukan dengan menginjeksikan larutan placebo sebanyak 3 kali.

## g. Ruggedness

Pengukuran ruggedness dengan cara membandingkan hasil analisis dari analisis 1 dan analisis 2 pada hari yang berbeda. Parameternya berupa persentase perolehan kembali dan simpangan baku relative.

Setelah protokol validasi metode analisis diperiksa dan disetujui, maka dilakukan tahapan dan proses validasi metode analisis di Laboratorium QC. Data hasil validasi metode analisis yang telah dilakukan oleh analisis di laboratorium QC dikumpulkan untuk dibuat laporan validasi metode analisis. Data yang dikumpulkan antara lain data analisis, data standar, data reagen yang digunakan, data alat print out timbangan dan kromatogram.

Tabel 4.5. Hasil Validasi Metode Analisis Metil ergometrin maleat injeksi 0.2 mg/ml

Parameter	Syarat	Konsentrasi	Hasil		Kesimpulan
			Standar	Sampel	
Akurasi (Analisis I)	% Recovery : 90.00 – 107.00%	80%		100.26%	Memenuhi Syarat
		100%		99.38%	
		120%		99.43%	
	RSD ≤ 2%	80%		0.06%	Memenuhi Syarat
		100%		0.17%	
		120%		0.08%	
Presisi (Analisis I)	RSD ≤ 4%	100%	1.10%	0.14%	Memenuhi Syarat
Presisi Antara (Analisis II)	RSD ≤ 4%	100%	0.43%		Memenuhi Syarat
Ruggedness (Akurasi Analisis II)	% Recovery : 98.00 – 102.00%	80%		99.14%	Memenuhi Syarat
		100%		98.97%	
		120%		99.23%	
	RSD ≤ 2%	80%		0.55%	Memenuhi Syarat
		100%		0.44%	
		120%		0.29%	
Linearitas	Koefisien korelasi ≥ 0.99		1.0000		Memenuhi Syarat
LOD			0.0080 mg/mL		
LOQ			0.0242 mg/mL		
Spesifitas	Kadar Plasebo ≤ 2%		0.01%		Memenuhi Syarat

Dari hasil tersebut, dapat dilihat bahwa metode analisis pada produk Metil Ergometrin Maleat 0.2 mg/ml injeksi telah memenuhi persyaratan kriteria penerimaan pada masing-masing parameter.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1.Kesimpulan**

- a. Validasi metode analisis dilakukan untuk semua produk obat, baik yang belum dipasarkan maupun yang sudah beredar dipasaran.
- b. Validasi metode analisis harus dicatat dan dilakukan dokumentasi dengan baik. Validasi metode analisis didokumentasikan dalam bentuk protokol validasi metode analisis dan laporan validasi metode analisis.

#### **5.2.Saran**

- a. Dokumentasi protokol dan laporan validasi metode analisis sebaiknya disusun lebih sistematis untuk memudahkan penggunaan, yaitu dengan menyusun protokol dan laporan secara alfabetis.
- b. Protokol dan laporan validasi metode analisis harus segera dilakukan validasi ulang apabila terjadi perubahan metode dan perubahan formula.

## DAFTAR ACUAN

- AOAC. (2002). *AOAC Guidelines for Single laboratory Validation of Chemical Method for Dietary Supplements and Botanical*.
- Badan Pengawasan Obat dan Makanan. (2006). *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Jakarta.
- Food and Drug Administration. (1999). *Guidance for Industry validation of Analytical Procedures: Definition and Terminology*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services.
- Harmita. (2004). Petunjuk Pelaksanaan Validasi Metode dan Cara Perhitungannya. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. I, No.3, Desember 2004, 117 – 135. ISSN : 1693-9883
- ICH. (2005). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*. ICH Expert Working Group.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia. (2010). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1799/MENKES/PER/XII/2010*. Jakarta.
- SOHO Group. (2012). *Pedoman Kerja Validasi Metode Analisa Penetapan Kadar Bahan Baku dan Produk Jadi*. Jakarta.
- U.S. Pharmacopeia. (2012). *USP 35-NF 30 U.S. Pharmacopeia National Formulary Volume 1*. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention hal 877-881.

# LAMPIRAN

**Lampiran 1**  
**PROTOKOL VALIDASI METODE ANALISIS**  
**METIL ERGOMETRIN MALEAT INJEKSI 0.2 mg/ml**

**1. Latar Belakang**

Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/ml merupakan produk yang diproduksi di PT. Ethica Industri Farmasi. Menurut USP 34, metode analisis penetapan kadar untuk Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/mL adalah HPLC. Maka dilakukan validasi metode analisis untuk memastikan bahwa metode analisis tersebut memenuhi kriteria penerimaan validasi metode analisis.

**2. Tujuan**

Untuk membuktikan dan memastikan bahwa suatu metoda analisis secara konsisten dan *reproducibility* memenuhi kriteria penerimaan untuk penggunaannya.

**3. Tanggung Jawab**

- 3.1. Analis Quality Control
- 3.2. Quality Support Section Head
- 3.3. Quality Control Department Head dan Quality assurance Department Head
- 3.4. Quality Operation Division Head

**4. Metode dan Referensi**

Metode : HPLC

Referensi : USP 34 hal 3488 - 3489

AOAC (2002) Requirements for Single Laboratory Validation of Chemicals Methods

**5. Parameter Validasi dan Kriteria Penerimaan**

No	Parameter Validasi	Kriteria Penerimaan	Perhitungan
1	Uji kesesuaian sistem	$RSD \leq 2\%$	$RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$
2	Akurasi	% Recovery : 90.00% – 107.00% $RSD \leq 2\%$	$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Rata-rata kadar sample}}{\text{Kadar sebenarnya}} \times 100\%$ $RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$ $\bar{X}$ : rata-rata

			SD : standar deviasi
3	Presisi	RSD ≤ 4%	$RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$
4	Linearitas	Koefisien korelasi ≥ 0.99	
5	Limit of Detection		Perbandingan area standard (signal) dengan blanko (noise) = 3 : 1
6	Limit of Quantitation		Perbandingan area standard (signal) dengan blanko (noise) = 10 : 1
7	Spesifitas	Kadar Placebo ≤ 2%	Perbandingan area larutan standard dan larutan blanko
8	Ruggedness	- Recovery : 90.00% – 107.00% - Presisi : RSD ≤ 4%	$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Rata-rata kadar sample}}{\text{Kadar sebenarnya}} \times 100\%$ $RSD = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100\%$

## 6. Komposisi Obat dan Spesifikasi

No.	Bahan Baku	Kandungan (mg/ml)
1.	Metil Ergometrin Maleat	0.2 mg/ml
2.	Plasebo A	ad 1 ml

Syarat kadar : 90.00 – 110.00%  
 Volume ampul : 1.05 – 1.10 ml  
 Kandungan Metil Ergometrin Maleat : 0.2 mg/ml

## 7. Tahap Validasi

### 7.1. Kromatografi

- 7.1.1. Detektor : UV,  $\lambda$  240 nm  
 7.1.2. Suhu : 30°C  
 7.1.3. Kolom : L7 atau RP18e, 25 cm x 4.6 mm, 5.0  $\mu$ m  
 7.1.4. Laju alir : 1.0 mL/menit  
 7.1.5. Volume penyuntikan : 20  $\mu$ L  
 7.1.6. Fase gerak  
 7.1.6.1. Timbang seksama  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  sebanyak 2 g, masukkan ke dalam labu ukur 1 L.  
 7.1.6.2. Larutkan dengan aquadest hingga 1 L, homogenkan.  
 7.1.6.3. Campur 800 mL larutan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  di atas dengan 200 mL Acetonitril, homogenkan.  
 7.1.7. Pelarut  
 7.1.7.1. Timbang seksama 5 g Tartaric Acid, larutkan dalam 500 mL aquadest, homogenkan.  
 7.1.7.2. Tambahkan 500 mL methanol, homogenkan.

### 7.2. Larutan Standard 100% (Preparasi 6x)

- 7.2.1. Timbang seksama 25 mg standar Methyl Ergometrine Maleat, masukkan ke dalam labu ukur 25 mL.

- 7.2.2. Tambahkan 15 mL pelarut, sonifikasi selama 10 menit.
- 7.2.3. Tambahkan pelarut hingga tanda batas, homogenkan.
- 7.2.4. Pipet 1.0 mL larutan, masukkan ke dalam labu ukur 10 mL.
- 7.2.5. Tambahkan pelarut hingga tanda batas, homogenkan
- 7.2.6. Saring dengan membran filter 0.45  $\mu\text{m}$ .

### 7.3. Pembuatan Larutan Standar (Preparasi 3x)

- 7.3.1. Timbang seksama 50 mg standar Methyl Ergometrine Maleat, masukkan ke dalam labu ukur 100 mL.
- 7.3.2. Tambahkan 15 mL pelarut, sonifikasi selama 10 menit.
- 7.3.3. Tambahkan pelarut hingga tanda batas, homogenkan (Larutan Induk Standar).

Konsentrasi	Volume Pipipetan Larutan Induk	Labu Ukur	Parameter Validasi
10%	1 ml	50 mL	LOD, LOQ, linearitas
30%	3 ml	50 mL	LOD, LOQ, linearitas
60%	3 mL	25 mL	LOD, LOQ, linearitas
80%	4 ml	25 mL	Linearitas, LOD, LOQ
90%	9 mL	50 mL	Linearitas, LOD, LOQ
110%	11 mL	50 mL	Linearitas
120%	6 mL	25 mL	Linearitas

- 7.3.4. Pipet larutan induk standar dan masukkan ke dalam masing-masing labu ukur sesuai tabel di atas.
- 7.3.5. Tambahkan pelarut hingga tanda batas, homogenkan.
- 7.3.6. Saring dengan membran filter 0.45  $\mu\text{m}$ .

### 7.4. Pembuatan Larutan Plasebo

No	Nama Bahan Baku	Jumlah
1	Plasebo A	ad 100 ml

- 7.4.1. Timbang dengan seksama semua bahan baku plasebo, masukkan ke dalam labu ukur 100 mL.
- 7.4.2. Larutkan dan encerkan dengan WFI hingga tanda batas (larutan plasebo).
- 7.4.3. Pipet larutan plasebo 5.0 mL, masukkan ke dalam labu ukur 10 mL (preparasi 3x).
- 7.4.4. Tambahkan pelarut hingga tanda batas.
- 7.4.5. Kocok dan saring dengan membran filter 0.45  $\mu\text{m}$ .

### 7.5. Pembuatan Larutan Sampel

No	Nama Bahan Baku	Jumlah yang ditimbang
1	Methyl Ergometrine Maleat	40 mg
2	Plasebo A	ad 200 ml

- 7.5.1. Timbang dengan seksama semua bahan baku sesuai tabel di atas, masukkan ke dalam labu ukur 200 mL.

7.5.2. Larutkan dan encerkan dengan WFI hingga tanda batas (Larutan Induk Sampel).

No	Nama Larutan	Sampel 80% (Preparasi 3x)	Sampel 100% (Preparasi 6x)	Sampel 120% (Preparasi 3x)
1	Larutan Induk Sampel	4.0 mL	5.0 mL	6.0 mL

7.5.3. Pipet larutan induk sampel sesuai tabel di atas, masukkan masing-masing ke dalam labu ukur 10 mL.

7.5.4. Tambahkan pelarut hingga tanda batas.

7.5.5. Kocok dan saring dengan membran filter 0.45  $\mu\text{m}$ .

## 8. Proses Validasi

8.1. Uji kesesuaian sistem

Injek larutan standar 100% ke dalam sistem kromatografi sebanyak 6 kali.

8.2. Akurasi

Buat masing-masing larutan sampel konsentrasi 80%, 100%, 120% sebanyak 3 kali sehingga diperoleh 9 replikat, injek masing-masing konsentrasi.

8.3. Presisi

Buat masing-masing larutan standar dan larutan sampel konsentrasi 100% sebanyak 6 kali, injek masing-masing larutan.

8.4. Linearitas

Buat larutan standar konsentrasi 10%, 30%, 60%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120% masing-masing sebanyak 3 kali, injek masing-masing larutan.

8.5. Limit of Detection dan Limit of Quantitation

Buat larutan standar konsentrasi 10%, 30%, 60%, 80%, 90%, 100%, masing-masing sebanyak 3 kali, injek masing-masing larutan.

8.6. Spesifitas

Buat larutan plasebo sebanyak 3 kali, injek masing-masing larutan.

8.7. Ruggedness

8.7.1. Akurasi

Buat masing-masing larutan sampel konsentrasi 80%, 100%, 120% sebanyak 3 kali sehingga diperoleh 9 replikat oleh analis dan hari yang berbeda, injek masing-masing larutan.

### 8.7.2. Presisi Antara

Buat masing-masing larutan standar dan larutan sampel konsentrasi 100% sebanyak 6 kali oleh analis dan hari yang berbeda, injek masing-masing larutan.

### 8.8. Perhitungan

$$\text{Kadar Methyl Ergometrin Maleat (mg/mL)} = \frac{A_u}{A_{st}} \times \frac{W_{st}}{V_u} \times \% \text{ Standar} \times F_p$$

$$\text{Kadar Methyl Ergometrin Maleat (\%)} = \frac{\text{Kadar (mg/ml)} \times 100\%}{Z}$$

Keterangan :

- Au = Area peak Methyl Ergometrine Maleat dalam larutan uji
- Ast = Rata-rata area peak Methyl Ergometrine Maleat dalam larutan standar dari 6 kali injek
- Wst = Bobot standar Methyl Ergometrine Maleat yang ditimbang (mg)
- Vu = Volume pemipetan larutan uji (mL)
- % St = Potensi standar Methyl Ergometrine Maleat (%)
- FP = Faktor pengenceran = 0.04
- Z = Kandungan Methyl Ergometrine Maleat pada label klaim = 0.2 mg/mL

## 9. Hasil dan Kesimpulan Validasi

### 9.1. Kumpulkan semua data hasil validasi

- Data Analisis
- Data Standar
- Data Alat & Kolom HPLC yang digunakan
- Data Reagent yang digunakan
- Print out Timbangan & Kromatogram

### 9.2. Buat laporan validasi

### 9.3. Buat kesimpulan validasi berdasarkan parameter dan kriteria penerimaan di atas.

## 10. Deviasi

Bila terjadi penyimpangan selama proses validasi metode analisis, maka harus dilaporkan dan dibuat laporan penyimpangannya.

## 11. Validasi Ulang

Validasi ulang dilakukan jika:

- Perubahan metode analisis
- Perubahan formula

## 12. Lampiran

Lembar Kerja Validasi Metode Analisis Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/ml.

**Lampiran 2**  
**LAPORAN VALIDASI METODE ANALISIS**  
**METIL ERGOMETRIN MALEAT INJEKSI 0.2 mg/ml**

**1. Hasil Validasi**

1.1. Akurasi

Analisis 1

Konsentrasi	Area	%Kadar	%Recovery	Rata-rata	RSD	Syarat
80%	4173099	80.25%	100.31%	100.26%	0.06%	%Recovery : 90% - 107%  RSD ≤ 2%
	4168267	80.16%	100.20%			
	4171505	80.22%	100.27%			
100%	5162558	99.28%	99.28%	99.38%	0.17%	
	5162945	99.28%	99.28%			
	5178351	99.58%	99.58%			
120%	6200372	119.23%	99.36%	99.43%	0.08%	
	6204057	119.30%	99.42%			
	6210126	119.42%	99.52%			

Analisis 2

Konsentrasi	Area	%Kadar	%Recovery	Rata-rata	RSD	Syarat
80%	4169648	79.12%	98.90%	98.91%	0.07%	%Recovery : 90% - 107%  RSD ≤ 2%
	4172953	79.18%	98.98%			
	4167422	79.08%	98.85%			
100%	5183031	98.35%	98.35%	98.38%	0.03%	
	5185634	98.40%	98.40%			
	5185762	98.40%	98.40%			
120%	6198717	117.62%	98.02%	98.05%	0.07%	
	6205505	117.75%	98.13%			
	6198022	117.61%	98.01%			

1.2. Presisi

1.2.1. Repeatability

Konsentrasi	Area Standar	Area Sampel	Syarat
100%	5129216	5162558	RSD ≤ 4%
	5188816	5162945	
	5283066	5178351	
	5140563	5175404	
	5208416	5162299	
	5151116	5171340	
$\bar{x}$	5183532.1667	5168816.1667	
RSD	1.10%	0.14%	

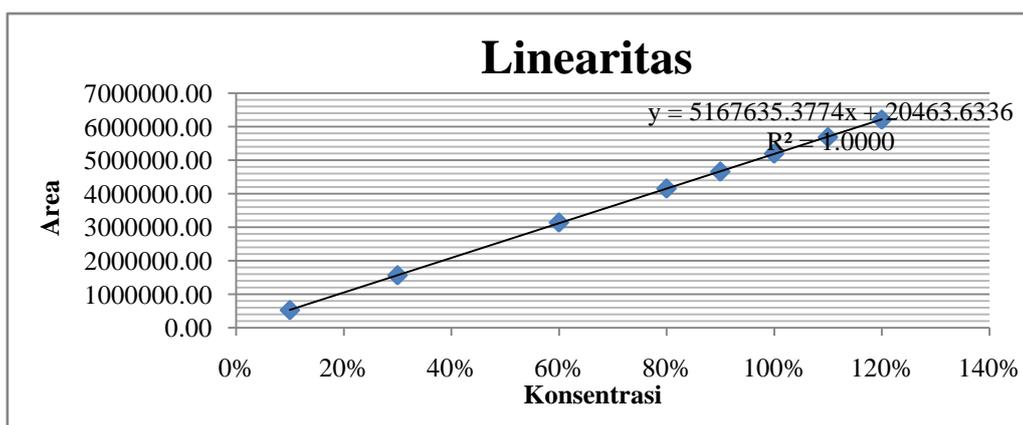
1.2.2. Presisi antara

Konsentrasi	Area Standar	Area Sampel	Syarat
100%	5288725	5183031	RSD ≤ 4%
	5257804	5185634	
	5211046	5185762	

	5287007	5186738
	5200710	5192147
	5273156	5180713
$\bar{x}$	5253074.6667	5185670.8333
RSD	0.73%	0.07%

### 1.3.Linearitas

Konsentrasi		Area Standar	Rata-rata	Nilai
10%	0.01 mg/ml	526013	527064.33	<b>a = 20463.6336</b> <b>b = 5167635.3774</b> <b>r<sup>2</sup> = 1.0000</b>  <b>Syarat : r<sup>2</sup> ≥ 0.99</b>
		522900		
		532280		
30%	0.03 mg/ml	1565213	1567575.67	
		1566647		
		1570867		
60%	0.06 mg/ml	3165782	3143087.33	
		3122545		
		3140935		
80%	0.08 mg/ml	4153310	4158711.00	
		4154556		
		4168267		
90%	0.09 mg/ml	4666784	4664135.67	
		4643731		
		4681892		
100%	0.10 mg/ml	5129216	5200366.00	
		5188816		
		5283066		
110%	0.11 mg/ml	5695171	5693515.33	
		5674575		
		5710800		
120%	0.12 mg/ml	6212775	6215066.00	
		6207518		
		6224905		



### 1.4.Limit of Detection and Limit of Quantitation

Konsentrasi		Y1	Y2	Y2 - Y1	(Y2 - Y1) <sup>2</sup>
10%	0.01 mg/ml	527064.33	532555.29	5490.96	30150641.72
30%	0.03 mg/ml	1567575.67	1569046.15	1470.48	2162311.43
60%	0.06 mg/ml	3143087.33	3123782.43	-19304.90	372679164.01
80%	0.08 mg/ml	4158711.00	4160273.28	1562.28	2440718.80

90%	0.09 mg/ml	4664135.67	4678518.71	14383.04	206871839.64
100%	0.10 mg/ml	5200366.00	5196764.14	-3601.86	12973395.46
a		14309.8665	Y2 = 14309.8665 + 51824542.7056x		
b		5182454.2706			
r <sup>2</sup>		1.0000			
$\sum (Y2 - Y1)^2$					627278071.06
$\frac{\sum (Y2 - Y1)^2}{n - 2}$					156819517.77
$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (Y2 - Y1)^2}{n - 2}}$					12522.76

$$\text{LOD} = \frac{3.3}{b} \times \sigma = 0.797 \times 10^{-3} \text{ mg/ml} = 0.797 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

b

$$\text{LOQ} = \frac{10}{b} \times \sigma = 2.416 \times 10^{-3} \text{ mg/ml} = 2.416 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

b

### 1.5. Spesifitas

Area Plasebo	Kadar Plasebo (%)	Syarat
402	0.01%	Kadar Plasebo $\leq$ 2%
314	0.01%	
342	0.01%	
Rata-rata	0.01%	

## 2. Kesimpulan Validasi

Parameter	Syarat	Konsentrasi	Hasil		Kesimpulan
			Standar	Sampel	
Akurasi (Analisis I)	% Recovery : 90.00 – 107.00%	80%		100.26%	Memenuhi Syarat
		100%		99.38%	
		120%		99.43%	
	RSD $\leq$ 2%	80%		0.06%	Memenuhi Syarat
		100%		0.17%	
		120%		0.08%	
Presisi (Analisis I)	RSD $\leq$ 4%	100%	1.10%	0.14%	Memenuhi Syarat
Presisi Antara (Analisis II)	RSD $\leq$ 4%	100%	0.73%	0.07%	Memenuhi Syarat
Ruggedness (Akurasi Analisis II)	% Recovery : 90.00 – 107.00%	80%		98.91%	Memenuhi Syarat
		100%		98.38%	
		120%		98.05%	
	RSD $\leq$ 2%	80%		0.07%	Memenuhi Syarat
		100%		0.03%	
		120%		0.07%	
Linearitas	Koefisien korelasi $\geq$ 0.99		1.0000		Memenuhi Syarat
LOD			0.797 $\mu\text{g/mL}$		
LOQ			2.416 $\mu\text{g/mL}$		
Spesifitas	Kadar Plasebo $\leq$ 2%		0.01%		Memenuhi Syarat

Hasil validasi metode analisis Metil Ergometrin Maleat Injeksi 0.2 mg/mL memenuhi syarat untuk semua parameter.