



**UNIVERSITAS INDONESIA**

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

**LAPORAN PRAKTEK KERJA PROFESI APOTEKER**

**NININ KARTIKA JUWITA, S. Farm  
1106047234**

**ANGKATAN LXXIV**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM PROFESI APOTEKER – DEPARTEMEN FARMASI  
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 – 9 MARET 2012**

**LAPORAN PRAKTEK KERJA PROFESI APOTEKER**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Apoteker**

**NININ KARTIKA JUWITA, S. Farm  
1106047234**

**ANGKATAN LXXIV**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM PROFESI APOTEKER – DEPARTEMEN FARMASI  
DEPOK  
JUNI 2012**

## HALAMAN PENGESAHAN

Laporan Kerja Praktek Profesi Apoteker ini diajukan oleh :

Nama : Ninin Kartika Juwita, S. Farm

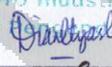
NPM : 1106047234

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 – 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. (  )

Pembimbing II : Dr. Harmita, Apt. (  )

Penguji I : Dr. Harmita, Apt. (  )

Penguji II : Dr. Nelly D. Leswara, Apt. (  )

Penguji III : Dra. Margyati K, M.Si., Apt. (  )

Ditetapkan di : Depok

Tanggal : 25 Juni 2012

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan PKPA dan penyusunan laporan PKPA.

Laporan ini disusun sebagai syarat untuk menempuh ujian akhir Apoteker pada Departemen Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak yang telah penulis terima, kiranya sulit bagi penulis untuk menyelesaikan laporan ini tepat pada waktunya. Pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih yang tulus kepada:

1. Ibu Dian Cahyaningtyas, S.Si., Apt. selaku *Quality Assurance Department Head* dan pembimbing atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk mengenal Departemen *Quality Assurance*.
2. Bapak Dr. Harmita, Apt. selaku ketua Program Profesi Apoteker dan pembimbing dari Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia yang sudah membimbing dan mendukung penulis.
3. Ibu Prof. Dr. Yahdiana Harahap, MS., Apt. selaku Ketua Departemen Farmasi FMIPA Universitas Indonesia.
4. Seluruh manajer dan karyawan di PT. SOHO Industri Pharmasi yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas kesediannya membantu dan memberikan pengarahan selama praktek kerja profesi apoteker ini.
5. Keluargaku tercinta atas semua dukungan, kasih sayang, perhatian, kesabaran, dorongan, semangat dan doa yang tidak henti-hentinya.
6. Seluruh pihak yang telah membantu baik moril maupun materil selama pelaksanaan PKPA yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam pembuatan laporan ini masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Akhir kata, penulis berharap semoga laporan ini memberikan manfaat untuk kita semua.

Penulis  
2012

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR LAMPIRAN.....	viii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan.....	2
<b>BAB 2 TINJAUAN UMUM.....</b>	<b>3</b>
2.1 Industri Farmasi.....	3
2.1.1 Pengertian Industri Farmasi.....	3
2.1.2 Persyaratan Usaha Industri Farmasi.....	3
2.1.3 Pembinaan dan Pengawasan Industri Farmasi.....	5
2.2. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).....	7
2.2.1 Manajemen Mutu.....	7
2.2.2 Personalia.....	8
2.2.3 Bangunan dan Fasilitas.....	9
2.2.4 Peralatan .....	11
2.2.5 Sanitasi dan Higienis .....	11
2.2.6 Produksi .....	12
2.2.7 Pengawasan Mutu.....	13
2.2.8 Inspeksi Diri dan Audit Mutu .....	14
2.2.9 Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Produk dan Produk Kembali.....	15
2.2.10 Dokumentasi.....	16
2.2.11 Pembuatan Analisis Berdasarkan Kontrak .....	18
2.2.12 Kualifikasi dan Validasi .....	18
<b>BAB 3 TINJAUAN KHUSUS PT. SOHO GROUP INDUSTRI FARMASI.....</b>	<b>19</b>
3.1 Sejarah SOHO Group.....	19
3.1.1 PT. ETHICA Industri Farmasi.....	19
3.1.2 PT. SOHO Industri Pharmasi .....	19
3.1.3 PT. Parit Padang .....	20
3.1.4 PT. Global Harmony Retailindo.....	21
3.1.5 PT. Universal Health Network .....	21
3.1.6 SOHO Group .....	22
3.2 Visi dan Misi SOHO Group .....	23
3.2.1 Visi SOHO Group .....	23
3.2.2 Misi SOHO Group.....	23
3.3 Struktur Organisasi Operasional.....	23
3.4 Lokasi dan Sarana PT. SOHO Industri Pharmasi.....	24
3.4.1 Ruang Produksi di Gedung 2 .....	24

3.4.2 Ruang Produksi di Gedung 3 .....	24
3.4.3 Ruang Produksi di Gedung Obat Tradisional (OT) .....	25
3.5 Bangunan dan Fasilitas Serta Sarana Penunjang .....	25
3.6 Struktur Organisasi PT. SOHO Industri Pharmasi .....	28
3.6.1 <i>Research and Development (R&amp;D) Division</i> .....	28
3.6.2 <i>Quality Operation Division</i> .....	31
3.6.3 <i>Production Division</i> .....	39
3.6.4 <i>Supply Chain Management (SCM) Division</i> .....	51
3.6.5 <i>Technical Division</i> .....	57
3.6.6 <i>Validation and Documentation Department (VDD)</i> .....	70
<b>BAB 4 PEMBAHASAN.....</b>	<b>73</b>
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>85</b>
4.1 Kesimpulan.....	85
4.2 Saran.....	85
<b>DAFTAR ACUAN.....</b>	<b>86</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Logo PT. ETHICA Industri Farmasi.....	19
Gambar 3.2 Logo PT. SOHO Industri Pharmasi .....	20
Gambar 3.3 Logo PT. Parit Padang .....	21
Gambar 3.4 Logo PT. Universal Health Network.....	21
Gambar 3.5 Logo SOHO Group .....	22
Gambar 3.6 Alur Perencanaan Produksi .....	53
Gambar 3.7 Skema Kerja AHU .....	63



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Bagan Perusahaan yang Terbagung dalam PT. SOHO Group...	87
Lampiran 2. Bagan Struktur Organisasi Operasional PT. SOHO Group.....	87
Lampiran 3. Struktur organisasi <i>Manufacturing</i> PT. SOHO Industri Pharmasi.....	88
Lampiran 4. Struktur organisasi <i>Quality Operational Division</i> .....	88
Lampiran 5. Struktur organisasi <i>Quality Assurance Department</i> .....	89
Lampiran 6. Struktur organisasi <i>SOHO Quality Control Department</i> .....	89
Lampiran 7. Struktur organisasi <i>ETHICA Quality Control Department</i> .....	90
Lampiran 8. Struktur organisasi <i>Supply Chain Management (SCM)</i> <i>Division</i> .....	90
Lampiran 9. Struktur organisasi <i>Validation and Documentation</i> <i>Department</i> .....	91
Lampiran 10. Struktur organisasi <i>Technical Division</i> .....	91
Lampiran 11. Struktur organisasi <i>General Affair Department</i> .....	92
Lampiran 12. Struktur organisasi <i>Research &amp; Development Division</i> .....	93
Lampiran 13. Struktur organisasi <i>Production Division</i> .....	94
Lampiran 14. Struktur organisasi <i>Engineering Department</i> .....	95

# **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 Pengawas 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 risiko 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 personil 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 Group 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 industri farmasi yang berhubungan dengan CPOB serta penerapan CPOB di PT. SOHO Industri Pharmasi.
- b. Mengetahui 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 penggunaannya 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 mengenal 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 betas 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 terkalibrasi 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, kacamata 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 berisiko 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 risiko terjadi salah tafsir dan kekeliruan yang biasanya timbul karena hanya mengandalkan komunikasi lisan. Spesifikasi, Dokumen Produksi Induk/Formulasi 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 bets 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 INDUSTRI FARMASI

#### 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-obat 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 terpandang karena perilaku hidupnya yang terpuji. Hal ini berarti bahwa para pendiri, jajaran manajemen, dan seluruh karyawan dari perusahaan adalah orang-orang terhormat dan terpandang 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, Sostro, 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

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 Research 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 Pulogadung, 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 di mana 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 Division*)

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, dan lain-lain), 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. Komposisi 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-obat 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 meregistrasi 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 :

- a. merancang dan memastikan penerapan sistem mutu,
- b. koordinasi dengan divisi lain yang terkait dengan pengendalian perubahan dan deviasi batch,
- c. memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala,
- d. memprakarsai dan berpartisipasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok),
- e. memprakarsai dan berpartisipasi dalam program validasi,
- f. memastikan kalibrasi terhadap alat-alat di laboratorium dilaksanakan secara rutin dan benar,
- g. memastikan uji stabilitas obat jadi dilakukan secara berkesinambungan,
- h. menangani dan menyelesaikan semua keluhan obat, obat kembalian dan penarikan obat jadi, serta melaporkannya kepada manajemen jika diperlukan,
- i. mengevaluasi atau mengkaji catatan bets (*batch record*),
- j. menyetujui kontrak pembuatan produk (*toll manufacturing*) dan kontrak laboratorium pengujian/kalibrasi, dan
- k. 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 Review/PQR*), dan pemenuhan registrasi.

Peninjauan Mutu Produk (*Product Quality Review/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 catatan batch (*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 (*batch record*) produk yang akan dirilis dan menangani kelengkapan dokumen untuk produk yang akan dirilis ke pasaran. Dokumen yang diperlukan dalam catatan bets (*batch record*) 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 Pengawasan Mutu (*Quality Control*).

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

Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control/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:

- a. menyetujui atau menolak bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi,

- b. memastikan pelaksanaan dan kebenaran seluruh pengujian,
- c. memberi persetujuan pada spesifikasi, petunjuk kerja pengambilan sampel, dan metode pengujian,
- d. memantau tersedianya bahan pereaksi dan baku pembanding,
- e. memastikan pengarsipan sertifikat analisa dan dokumen QC lainnya secara lengkap, teratur, dan mudah ditelusuri,
- f. memantau penanganan limbah cair dan padat di laboratorium,
- g. memberi persetujuan dan memantau semua kontrak analisis,
- h. memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian pengawasan mutu,
- i. memastikan pelaksanaan dan kebenaran proses validasi, dan
- j. memastikan pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya sesuai kebutuhan.

Hasil pengujian yang tidak memenuhi persyaratan disebut sebagai *Out of Specification* (OOS). 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 Kemasan (*Packaging Material Section*), Seksi Mikrobiologi (*Microbiology Section*) dan Pengawasan selama Proses (*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 berisi 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 tidaknya bahan baku, menyimpan baku pembandingan, 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 Selama Proses (*In Process Control*)

Pengawasan selama proses (*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 (*IPC Inspector*) melakukan pengambilan contoh produk setengah jadi dan produk jadi serta mencatat di 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*) PT. ETHICA Industri Farmasi

Secara garis besar, Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control/QC*) di PT. ETHICA Industri Farmasi sama dengan Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control/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 kemas (*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 Farmasi menguji sampel-sampel non steril dan obat tradisional.

### 3.6.3 Divisi Produksi (*Production Division*)

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 bens sebelum diserahkan kepada Kepala Departemen Pemastian Mutu (*QA Dept. Head*), 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 Cephalosporin Steril (*Sterile Cephalosporine Production/SCP*), *Production Process Excellent*, dan Pemenuhan Mutu Produksi (*Production Quality Compliance*). *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 Perencanaan 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 di 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 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

diserahterimakan ke bagian produksi di ruang antara (*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 (diluluskan/*release*). Bahan baku yang sudah lolos pengecekan diletakkan di ruang sebelum penimbangan (*staging before weighing*), masing-masing diletakkan per *bets* (satu palet hanya untuk satu *bets*). 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 *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 *fine filter*, dan sampai batas maksimal filter akan diganti dengan filter baru. Batas maksimal perbedaan tekanan (*differential pressure*) di HEPA filter adalah 240 Pa dan di *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 *down flow both*, 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 baja tahan karat (*stainless steel can*), untuk alkohol dan larutan yang memiliki risiko terbakar/meledak dimasukkan dalam wadah pengaman (*safety can*). Plastik, wadah baja tahan karat (*stainless steel can*) 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 ruang setelah penimbangan (*staging after weighing*). 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. Bagian Pencampuran

Bagian Pencampuran bertanggung jawab melakukan pencampuran bahan baku hingga bahan baku homogen dan memenuhi persyaratan untuk proses selanjutnya. Proses utama dalam 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 *slugging* dan *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 *heavy duty rotary press*. *Slug* dipecah dengan menggunakan *hammer mill* untuk membentuk granul kering. *Roller compaction* adalah proses meremas bahan diantara dua *roller* 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/*dry mixing*. Bahan-bahan untuk kempa langsung dicampur di dalam *mixer* sampai homogen selanjutnya ditampung dalam wadah dan dilabel. 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 *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. *Chopper* merupakan alat yang digunakan untuk membentuk granul,

*chopper* berfungsi seperti pisau yang memotong massa kempal berukuran besar menjadi granul-granul. Bahan-bahan tertentu seringkali membutuhkan pengayakan dengan *cone mill* sebelum dicampur dalam *super mixer*, selain itu juga terdapat bahan-bahan tertentu setelah dicampur dalam *super mixer* harus diayak dengan *cone mill*. Hal ini tergantung dengan prosedur yang terdapat dalam catatan *bets (batch record)*.

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 *container* 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 *mixer*. Pemilihan jenis mixer tergantung dengan jumlah bahan yang akan dicampur. 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 granulator, didalam granulator zat aktif dan fase dalam mengalami proses *roller compaction* dan kemudian diayak dengan mesh. Granul yang dihasilkan selanjutnya dicampur kering dalam *mixer*. 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 tahap 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

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 (batch record)* terutama tentang tekanan (*pressure*) 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 alat pendeteksi logam (*metal detector*) untuk mendeteksi adanya kandungan logam dalam tablet. Perbedaan terdapat dalam cara pengoperasian, jumlah *punch*, dan jenis *punch*. Cara pengoperasian dibagi menjadi manual, semiotomatis, 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*.

IPC tablet berlangsung saat pencetakan tablet dilakukan setiap 30 menit sekali. 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. Pengaturan 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

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 *coating*/penyalutan dilakukan setelah tablet hasil cetak sudah memenuhi persyaratan dan dilabel proses dilanjutkan. Tahapan proses penyalutan adalah penyiapan larutan salut, proses penyegelen/*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*. Tahap pengkilatan (*polishing*) bertujuan untuk mengkilapkan permukaan tablet salut sehingga terlihat mengkilap dan menarik dengan menggunakan polimer selulosa.

Alat yang digunakan untuk penyalutan adalah sistem mesin penyalutan otomatis (*automated coating pan*). *Pan* yang digunakan adalah jenis *perforated*, yaitu panci berlubang dan dapat dialiri udara panas lebih banyak lewat lubang-lubang tersebut sehingga pengeringan lebih efektif. *Pan* juga memiliki *baffle* yang berfungsi untuk membantu membalikkan tablet sehingga penyalutan merata. Bagian *spray gun* digunakan untuk menyemprotkan larutan salut. Parameter kritis saat penyalutan adalah suhu dan putaran *pan*. Tablet yang sudah selesai disalut dimasukkan ke dalam panci *polishing* untuk memoles tablet supaya mengkilat. IPC yang dilakukan adalah pengukuran waktu hancur dan keseragaman bobot. 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 *pan* yang lambat, dan *spray gun* menyemprot larutan salut terlalu cepat. *Twinning* dapat diatasi dengan mempercepat putaran *pan*, dan memperlambat semprotan *spray gun*. *Chipping* adalah lepasnya bagian tablet atau rusaknya bagian tablet. Hal ini terjadi putaran *pan* yang cepat dan tablet inti yang rapuh. *Chipping* diatasi dengan memperlambat putaran *pan* dan menggunakan tablet inti yang tidak rapuh.

*Mottled color* adalah kondisi warna tablet salut yang tidak merata disebabkan oleh pencampuran larutan *coating* yang kurang homogen dan posisi *spray gun* yang terlalu jauh dari tablet. *Mottled color* dapat diatasi dengan pencampuran homogen larutan *coating* dan posisi *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 *vacuum*, tutup dan badan kapsul dipisahkan. Bagian *body* pada *shaft* siap diisi granul atau serbuk. Kapsul yang rusak di-*reject* secara otomatis. *Cap* dan *body* yang sudah terisi ditempatkan pada *shaft* dan siap untuk ditutup. Kemudian *cap* dan *body* ditutup lalu dikunci. Kapsul yang telah terkunci dikeluarkan dari mesin yang kemudian masuk ke mesin *polishing*. *Polishing* bertujuan untuk membersihkan debu partikel yang menempel pada permukaan cangkang kapsul.

e. Seksi 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 meniup (*blowing*) botol, pengisian tablet, dan *capping* (tutup botol). Proses meniup botol berfungsi untuk menghilangkan partikel/debu yang terdapat di botol. Produk suspensi kering (*dry sirup*) dikemas juga dengan botol khusus, proses yang dilakukan sama dengan pengemasan botol biasa.

IPC yang dilakukan adalah tes kebocoran dengan larutan metilen blue 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 ditolak (*reject*) tidak terlalu banyak, hanya jumlah kemasan dalam proses pengemasan selama 15 menit saja. Cara menguji kebocoran adalah dengan memasukkan strip ke dalam larutan metilen blue (dalam mesin sedot vakum) dan ditutup pintu mesin, vakum dinyalakan dan jika terjadi kebocoran maka strip atau blister akan terisi larutan metilen blue. 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 bertanggungjawab. Alufoil sisa pengemasan dikembalikan ke gudang.

f. Seksi Pengemasan Sekunder (*Secondary Packaging Section*)

Pengemasan sekunder dilakukan langsung setelah pengemasan primer, mesin dibuat model *in line*. Urutan model *in line* adalah mesin pelabelan (*labeling*), mesin pencetakan (*printing*) untuk label, mesin pencetakan (*printing*) untuk kemasan sekunder dan mesin penyegelan (*sealing master box*). Proses kritis dari pengemasan sekunder adalah proses pencetakan (*printing*). Proses pencetakan 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 pencetakan yang tidak bagus (miring, kabur), dapat dihapus dengan larutan penghapus/semacam *thinner* kemudian dicetak ulang (*reprinting*). 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. IPC yang dilakukan hanya cek cetakan pada bahan (*printed material*) seperti tersebut di atas.

### 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 *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 (*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*).

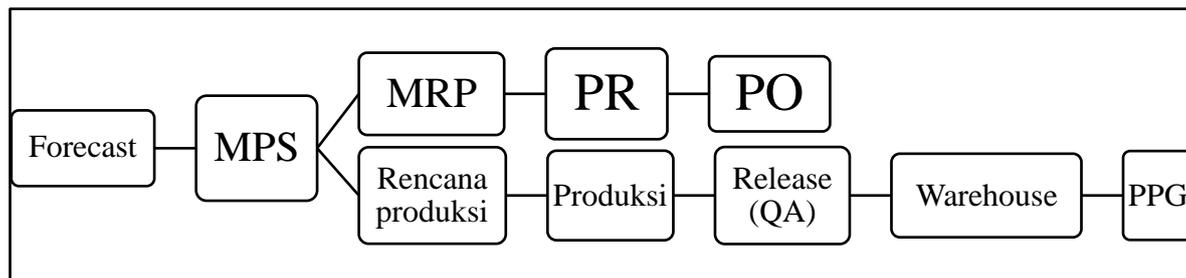
Perencanaan Produksi (*Production Planning*) bertanggung jawab untuk mengatur jadwal produksi internal di PT. SOHO Group. Perencanaan produksi dibagi menjadi 5 bagian, yaitu lini injeksi, lini solid, lini semi solid, lini likuid, dan lini obat tradisional. Perencanaan produksi bertanggung jawab sebagai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

Pembuatan berdasarkan Kontrak (*Contract Manufacturing*) bertanggung jawab dalam hal produksi yang menggunakan sistem *toll manufacturing*, baik *toll in* maupun *toll out*. *Contract manufacturing* bertugas dalam pembuatan perjanjian

*toll manufacturing* dengan perusahaan lain baik *toll in* maupun *toll out* serta melakukan negosiasi terkait produksi obat yang akan menggunakan sistem *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 dikenalkan. 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 Bahan serta Pembelian), nomor registrasi (koordinasi dengan Pengembangan Bisnis dan Pemasaran), produksi (koordinasi dengan Divisi Produksi), pelulusan produk (koordinasi dengan QA), hingga pengiriman (koordinasi dengan gudang).

Perencanaan produksi sangat berpengaruh terhadap jumlah produksi. Perencanaan produksi dibuat berdasarkan perkiraan (*forecast*) dari distributor (PT. Parit padang Global). *Forecast* dibuat berdasarkan permintaan dari distributor yang akan dikirimkan setelah dilakukan pertemuan dengan bagian pemasaran (*Marketing*). *Forecast* dalam perencanaan produksi sangat diperlukan karena mempertimbangkan kebutuhan *marketing* yaitu situasi penjualan masa lalu dan kebutuhan pasar masa depan dengan melihat pertumbuhan pasar. Departemen perencanaan produksi bertanggung jawab untuk menganalisa setiap *forecast* yang berasal dari bagian *marketing*, kemudian melakukan Penjadwalan Produksi Induk (*Master Production Scheduling/MPS*) dan Perencanaan Kebutuhan Induk (*Master Requirements Planning /MRP*). Penjadwalan Produksi Induk (*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 Kebutuhan Induk (*Master Requirements Planning/MRP*) berisi nama dan jumlah material yang dibutuhkan dalam proses produksi. Dokumen Perencanaan Kebutuhan Induk (*Master Requirements Planning/MRP*) ditindaklanjuti ke bagian gudang, QA, produksi, dan bagian pemasaran (*marketing*).



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 risiko 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 *rejected*.
- 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 pengunci udara (*air lock*), demikian juga antara gudang dan pintu keluar. Dalam gudang juga terdapat *staging area* sebagai tempat transit barang jadi yang akan dikirim keluar gudang. Adanya *staging area* akan mempermudah proses pengeluaran barang dari ruang

penyimpanan utama menuju keluar gudang. Barang jadi berada dalam *staging area* tidak lebih dari tiga hari.

Bahan 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. Pengondisian 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 *mapping*. *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.

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 *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 pesanan pembelian (*Purchase Order/PO*) ke gudang (*warehouse*). PO tersebut akan diinput untuk selanjutnya diproses. Proses transaksi antara PT. SOHO Industri Farmasi dan PT. Parit Padang dilakukan dengan catatan pengiriman (*Delivery Note/DN*). DN adalah bukti resmi penjualan produk PT. SOHO Industri Farmasi 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 *accounting*.

PT. SOHO Industri Farmasi 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 kemas dan bahan baku 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 seksi yaitu Seksi Perencanaan Bahan (*Material Planning Section*), Seksi Pembelian Bahan Baku (*Raw Material Procurement Section*), dan Seksi Pembelian Bahan Kemas (*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 Perencana Produksi (*Production Planning*). Pembelian bahan baku dan bahan pengemas dilakukan dengan mengirimkan pesanan pembelian (*Purchase Order*) ke pemasok yang disetujui oleh QA. *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 pemasok yang sudah disetujui oleh QA tidak bisa memenuhi kebutuhan bahan baku dan bahan pengemas. Seksi Perencanaan Bahan (*Material Planning Section*) bertugas dalam perencanaan pemesanan material dalam bentuk *shop order* yang dibuat berdasarkan *Bill of Material* (BOM) yang telah dibuat Departemen PQI (*Production Division*). *Shop order* inilah yang menjadi dasar

pembuatan picklist yang digunakan oleh produksi untuk memesan bahan baku dari gudang (*warehouse*).

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

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

#### 3.6.5 Divisi Teknik (*Technical Division*)

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

Departemen Urusan Umum (*General Affairs Department*) terdiri dari Sub Departemen Urusan Internal QA (*QA Internal Affairs Sub Department*), Sub Departemen Urusan Eksternal QA (*QA External Affairs Sub Department*), dan Sub Departemen Pelayanan Cabang (*Branch Services Sub Department*). Sub Departemen Urusan Internal QA membawahi urusan rumah tangga area I dan II, Kantor depan dan Keamanan (*Front office and Security*), Fasilitas Kantor (*Office Facility*), dan Persediaan Kantor (*Office Supplies*).

Sub Departemen Urusan Eksternal QA 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.

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

##### 3.6.5.1.1 Penanganan Limbah

Penanganan di PT. SOHO Group termasuk dalam Sub Departemen Urusan Eksternal QA (*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/ccontoh pertinggal, bahan baku reject, obat kembalian, obat ruahan reject, obat jadi reject, 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. WASTEC, PT. Geocycle, dan PT. Tipar Nirmala Sakti.

Limbah domestik adalah limbah non B3 yang berasal dar 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 Farmmasi 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 *buffer* sebagai tempat penampungan sementara. Dari bak *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 Pengolahan Limbah Pabrik (*Sewage Treatment Plant/STP*). 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 *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*). *Filter tank* terdiri dari dua tangki yang terpisah. Satu tangki berisi pasir dan satu tangki lagi berisi karbon aktif. *Filter tank* bertujuan untuk menyaring air limbah dan mengurangi bau. Setelah melalui *filter tank*, limbah akan dialirkan menuju bak *outlet*. Dari bak *outlet* limbah dibagi menjadi dua aliran, satu aliran menuju ke tanki penampung (*reservoir tank*) dan aliran satunya menuju kolam ikan (*fish pond*). Air limbah olahan yang disimpan dalam *reservoir tank* digunakan untuk menyiram tanaman disekitar area industri, sedangkan limbah yang dialirkan ke *fish pond* bertujuan sebagai indikator limbah yang ramah lingkungan sehingga ikan bisa hidup di air limbah olahan tersebut. *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 *sludge feeder* dan dipisahkan lumpur dari air limbah dengan *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 Department*)

Departemen Teknik dipimpin oleh seorang Kepala Departemen Teknik (*Engineering Department Head*) yang bertanggung jawab dalam mengatur semua kegiatan teknis 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 yang bertanggung jawab sebagai koordinator di area I (PT SOHO Industri Farmasi) dan perawatan area II yang bertanggung jawab sebagai koordinator di area 2 (PT. ETHICA Industri Farmasi). Pelaksanaan perawatan (*maintenance*) suatu alat dilaksanakan secara rutin berdasarkan waktu (*manual book/historical*), frekuensi penggunaan, dan jam penggunaan. Dalam melakukan perawatan (*maintenance*) terdapat 3 form, yaitu formulir layanan pencegahan dan pemeriksaan 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 *preventive check and preventive service form*. Kerusakan pada mesin produksi harus segera dilaporkan kepada teknik (*Engineering*) melalui form perintah kerja (*work order form*), dan akan ditindaklanjuti segera oleh *Engineering* bersamaan dengan itu dilakukan dokumentasi berupa form serah terima.

Bagian peralatan (*Utility section*) bertanggungjawab dalam pengoperasian dan perawatan alat-alat penunjang produksi seperti *boiler*, *chiller*, genset, kompresor, *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 *oil free*. 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 *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, 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 *purified water*, dan *ducting*.

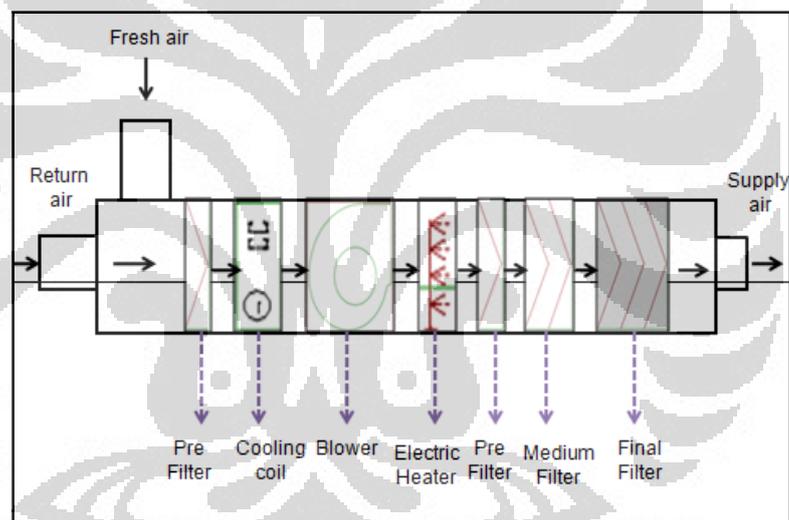
Bagian peralatan (*utility section*) terbagi menjadi empat bagian, yaitu bengkel (*workshop*), peralatan (*utility*), listrik (*electrical*), serta HVAC dan media bersih (*clean media*). Bengkel (*workshop*) bertanggung jawab mengurus perbaikan alat. Bagian peralatan (*utility*) bertanggung jawab untuk 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 Air Conditioning/HVAC*) dan pengolahan *purified water*.

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 *pre filter* G4 (efisiensi 80%) dan *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 dengan nama persediaan udara (*supply air*). *Supply air* dari AHU disalurkan melalui *ducting* menuju ke ruangan dengan melalui lubang *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 *temperature* dan *humidity sensor* 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 pemasok 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 (*filter*) 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 (*purified water*)

Fungsi dari sistem pengolahan air murni (*purified water*) secara umum untuk menyaring unsur - unsur logam (seperti Na, Cl, Mg, AL, dll) ,TOC, bakteri, dan memperkecil angka konduktifitasnya 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 *purified water* 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 semipermeabel 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 semipermeabel, 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 osmonic 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 osmonic".

### 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 mengkoyakan dan atau merusak membran.

#### b. Proses Softener

Berfungsi mengurangi kadar *hardness* 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 osmotic 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 Kehandalan (*Engineering Planning and Reliability*)

Sub Departemen Teknik Perencanaan dan Kehandalan (*Engineering Planning and Reliability*) bertanggung jawab dalam hal perencanaan kegiatan teknik (*Engineering*). Teknik Perencanaan dan Kehandalan (*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 (*maintenance*) setiap mesin yang ada. Selain itu, bagian gudang juga melakukan penyetokan suku cadang (*sparepart*) mesin yang cukup vital dengan tujuan apabila terjadi kerusakan pada mesin, bagian teknik (*Engineering*) dapat melakukan perbaikan atau penggantian suku cadang (*sparepart*) tanpa harus menunggu suku cadang (*sparepart*) dari pemasok (*supplier*).

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.

#### 3.6.5.3 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 (*health*) meliputi pelaksanaan pemeriksaan kesehatan (*medical checkup*) 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 *safety* (keselamatan kerja) dilakukan dengan pelatihan yang terkait keselamatan kerja ketika berada di area perusahaan baik pengunjung (*visitor*) maupun karyawan. Karyawan wajib mengikuti pedoman keselamatan pekerja. *Environment* (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 risiko yang mungkin timbul, kemudian cari cara pencegahannya. HSE menerapkan lima hirarki control secara bertahap, yaitu eliminasi, substitusi, pendekatan teknis, pengawasan administrasi (*administration control*), dan APD (Alat Pelindung Diri). Eliminasi yaitu menghilangkan setiap bahaya dan risiko. Substitusi adalah mengganti aktivitas pekerjaan dengan metode yang lain untuk mengurangi risiko yang ada. Pendekatan teknis yaitu penggunaan alat-alat yang mempermudah pekerjaan dan mengurangi risiko terjadinya kecelakaan kerja. Pengawasan administrasi (*Administration control*) 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/VDD Department*)

Departemen ini berada di bawah struktur pabrik (*Manufacturing*). VDD membawahi dua bagian yakni Seksi Validasi (*Validation Section*) dan Dokumentasi. Tugas dari VDD adalah mengelola aktivitas validasi dan mengelola dokumen terkendali dalam lingkup pabrik (*manufacturing*) 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). Struktur organisasi dapat dilihat pada Lampiran 10.

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 Induk Validasi (*Validation Master Plan/VMP*) masing-masing fasilitas. Secara garis besar aktivitas-aktivitas yang dilakukan adalah:

#### 3.6.6.1 Analisa Risiko (*Risk Analysis*)

*Risk Analysis (RA)* atau Analisa Risiko menganalisa kemungkinan risiko yang berasal dari desain/fungsi maupun penggunaan peralatan (*equipment*). 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 Rancangan (*Design Qualification/DQ*)

Dilakukan untuk memastikan apakah desain peralatan yang digunakan telah sesuai dengan kriteria cGMP yang difenisikan dalam *User Requirement Specification* dan Analisis Risiko.

b. Kualifikasi Instalasi (*Installation Qualification/IQ*)

Dilakukan untuk memastikan apakah peralatan telah terpasang sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan oleh pembuat *peralatan (equipment)/utility*.

c. Kualifikasi Operasi (*Operational Qualification/OQ*)

Dilakukan untuk memastikan apakah peralatan beroperasi sesuai dengan spesifikasinya.

d. Kualifikasi Kinerja (*Performance Qualification/PQ*)

Dilakukan untuk memastikan apakah peralatan memiliki performa 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 peralatan (*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**

SOHO Group merupakan perusahaan farmasi dengan pertumbuhan tercepat di antara perusahaan farmasi lain di Indonesia sejak tahun 2000 hingga sekarang. Perusahaan farmasi ini terdiri dari beberapa perusahaan, yaitu PT. SOHO Industri Pharmasi, 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. Dimana perusahaan ini adalah perusahaan yang khusus untuk memproduksi sediaan-sediaan non steril seperti solid, liquid, kapsul, dan semisolid, sedangkan untuk sediaan-sediaan steril dan *cephalosporine* diproduksi oleh PT. Ethica. PT. Parit Padang Global adalah salah satu perusahaan yang menyediakan bahan baku obat dan sebagai distributor tunggal untuk obat jadi yang dihasilkan oleh 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 SOHO Group yang didirikan sebagai salah satu usaha untuk mendukung terwujudnya Visi 2015, di mana 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.

Sampai saat ini PT. SOHO Industri Pharmasi telah memproduksi lebih dari 278 jenis produk yang terdiri dari antibiotik, multivitamin, herbal, dan lain-lain, baik dalam bentuk solid (tablet, kapsul, kaplet), semi solid (gel, krim, salep) dan liquid (sirup, suspensi, emulsi). Produk-produk tersebut berasal dari

pengembangan produk yang dilakukan sendiri atau berdasarkan lisensi dari perusahaan lain. Produk-produk tersebut selain dipasarkan di Indonesia juga dipasarkan untuk pasar luar negeri seperti Libanon, Brunei, Nigeria, Kamboja, Myanmar, Malaysia, Vietnam, Mongolia, dan beberapa negara asia lainnya. Sebagian besar sediaan produk PT. SOHO Industri Pharmasi adalah 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. Produk alami unggulannya di pasar ethical seperti Curcuma®, Matovit®, Oste®, Curliv® dan Imboost®; sedangkan produk *over the counter* (OTC) dengan produk unggulannya seperti Diapet®, Laxing®, dan Curcuma Plus Emulsion®.

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® dan Cedantron® injeksi, sedangkan produk *toll in* dari PT. SOHO Industri Pharmasi yaitu berupa Tantum Verde® dan Waisan®.

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.

PT. SOHO Group melakukan perencanaan personil sehingga Sumber Daya Manusia (SDM) yang tersedia sesuai dengan kebutuhan operasional perusahaan. Dalam menunjang pelaksanaan CPOB dan meningkatkan kinerja perusahaan, PT. SOHO Group menerapkan sistem BSC (*Balance Score Card*), yang dimana terdapat tahap belajar dan berkembang (*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 Kartu Penilaian Perorangan/PSC (*Personal Score Card*) dan Rencana Perkembangan perorangan/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. 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 (*training*) yang di sesuaikan dengan tingkat kebutuhan SDM. Terdapat 2 jenis *training* yaitu *training* yang bersifat umum dan *training* yang bersifat khusus. *Training* umum seperti *training* CPOB dan keselamatan kerja yang biasanya diberikan kepada karyawan baru, sedangkan *training khusus* seperti *training* mesin *Manesty Express* untuk supervisor departemen produksi atau *training* HPLC untuk analis. Selain *training-training* tersebut terdapat banyak jenis *training* lain seperti *training* penulisan nomor bets, nomor part dan *training-training* lain yang menunjang performa kerja setiap SDM. Para karyawan juga disarankan untuk mengikuti *training* diluar perusahaan. Setelah mengikuti *training*, karyawan peserta *training* membagikan ilmu hasil *training* 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 ataupun dari ketentuan/aturan baru dari badan regulasi lokal atau internasional. Program pelatihan CPOB Umum sedapat mungkin mengakomodir seluruh kebutuhan pelatihan karyawan. Pelaksanaan Pelatihan CPOB Umum dievaluasi oleh *Quality Operation Division Head* setiap akhir tahun dalam “Evaluasi Tahunan Program Pelatihan CPOB Umum”. Evaluasi ini meliputi rangkuman keterseleenggaraan pelatihan dan alasannya (bila tidak terseleenggara). Hasil evaluasi akan dipakai sebagai dasar pertimbangan untuk menyusun Program Pelatihan Tahunan di tahun berikutnya.

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

Di PT. SOHO Group, *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 dikepalai oleh seorang apoteker dan terdiri dari Departemen Pemastian Mutu (*Quality Assurance Department*) PT. SOHO Group, Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control Department*) PT. SOHO Industri Farmasi, Departemen Pengawasan Mutu (*Quality Control Department*) PT. Ethica Industri Farmasi, dan Administrasi QO (*QO Administrator*).

Departemen QA berperan memastikan semua prosedur sudah berjalan dengan baik dan benar dan 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* dan meluluskan/menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertimbangkan semua faktor terkait memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala, dan memprakarsai dan berperan aktif dalam audit eksternal dan program validasi metode analisa. Selain itu, QA bertanggungjawab dalam pembuatan *Standar Operating Procedure (SOP)*. SOP tersebut dapat berfungsi untuk menjamin proses yang dilaksanakan selalu menghasilkan obat dengan kualitas yang sama. SOP tersebut pun dapat digunakan untuk pelacakan bila terjadi penyimpangan. Jika terjadi perubahan SOP maka selanjutnya akan dibuat Lembar Usulan Perubahan (LUP) . LUP dibuat agar isi dokumen (SOP) yang berubah tersebut tidak ada perbedaan antara dokumen (SOP) yang terdapat pada masing-masing departemen dengan dokumen yang terdapat pada departemen QA, karena dokumen tersebut saling terkait antar departemen. Setiap SOP dan LUP yang telah dibuat akan dikumpulkan dan diperbanyak oleh *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; serta untuk melihat trend 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 dari 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 laboratorium maka perlu 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. Keluhan yang ditangani jika keluhan yang diterima berupa cacat produk seperti terjadinya perubahan warna pada sediaan. Setelah keluhan diterima, kemudian dilakukan investigasi untuk memastikan kesalahan yang terjadi berasal dari konsumen atau produsen. Jika kesalahan terdapat pada produsen maka akan dilakukan penarikan obat kembalian. Alur penarikan obat kembalian yaitu departemen QA yang menerima keluhan kemudian memberitahukan kepada pihak pemasaran (*marketing*) kemudian *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 kemudian ditarik oleh distributor lalu dikirim ke gudang PT. SOHO Group, kemudian QA akan membuat *recall report* (laporan obat kembalian).

Departemen QA juga bertugas untuk melakukan inspeksi diri untuk meninjau implementasi CPOB tetap dilaksanakan agar mutu obat tetap terkontrol. Inspeksi diri dilakukan secara rutin dan terjadwal dengan tujuan untuk memastikan bahwa sistem yang telah dibuat benar-benar diaplikasikan di kedaan sebenarnya. Hal-hal yang diperiksa yaitu laporan analisis (*report analysis*), catatan bets (*batch record*), dan laporan validasi untuk setiap bets validasi. Jika terdapat temuan yang tidak sesuai dengan CPOB maka dilakukan tindakan perbaikan dan pencegahan. Selain melakukan inspeksi diri, departemen QA juga melaksanakan *vendor audit* dan *toll out manufacturing audit* yang bertujuan untuk bahwa pemasok (*vendor*) maupun jasa servis yang digunakan oleh PT. SOHO Group mempunyai kualitas sesuai dengan standar perusahaan. Selain itu, audit juga dapat dilakukan oleh pihak luar, baik yang membuat produknya di PT. SOHO Group (*Toll In Manufacturing*) dan audit reguler dari otoritas BPOM.

Departemen pengawasan mutu (*Quality Control/QC*) bertanggung jawab dalam memastikan setiap bahan baku yang akan dipergunakan dan produk jadi yang akan di pasarkan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Departemen QC terbagi memiliki tiga laboratorium yaitu laboratorium kimia (*chemical laboratory*), laboratorium instrumentasi (*instrument laboratory*), dan laboratorium mikrobiologi (*microbiology laboratory*). *Chemical laboratory* biasanya digunakan untuk pemeriksaan bahan baku yang baru datang dari *vendor* atau reanalisa bahan

baku untuk memeriksa apakah bahan baku tersebut masih dapat digunakan atau tidak untuk produksi serta untuk memeriksa kualitas air murni (*purified water*) dan 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 *Certificate of Analysis* (CoA) dari *vendor*. Di *instrument laboratory* terdapat alat-alat yang dibutuhkan dalam penganalisaan suatu produk secara kuantitatif dan biasanya digunakan untuk pemeriksaan produk setengah jadi dan produk. Selain itu, di lab ini juga dilakukan pengujian terhadap metode validasi analisa. Instrumen yang ada di lab QC selalu dikalibrasi secara rutin dan 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*). *Microbiology Laboratory* 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 di PT. SOHO SOHO Group bertugas dalam pengembangan formulasi, pengembangan analisa metode, pengembangan kemasan, dan pendokumentasian serta registrasi obat baru. Dalam hal pengembangan produk, sumber awalnya berasal dari permintaan divisi Pengembangan Bisnis (*Bussiness Development Division*) yang berdasarkan hasil pengamatan terhadap permintaan pasar. Selanjutnya, data yang diperoleh diberikan ke Divisi R&D untuk dikembangkan dan dibuatkan produk jadinya. Setelah itu, produk yang dihasilkan dari R&D diberikan ke bagian analisa untuk dicari penetapan kadar, profil disolusi, dan stabilitas produknya. Jika semua spesifikasi tersebut sudah sesuai, maka dapat dilakukan registrasi obat untuk mendapatkan izin edar sehingga dapat diproduksi untuk dipasarkan.

Ruangan produksi di 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 sehingga mudah dibersihkan. 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. Untuk ruangan produksi steril pun telah dilakukan sesuai dengan kelas kebersihan 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) atau SPD (*Self Protecting Device*). Saat memasuki ruang ganti, setiap orang diwajibkan mengganti sepatu dengan sepatu area hitam atau menggunakan penutup sepatu (*shoes cover*) dan mengganti baju dengan menggunakan baju area hitam. Selanjutnya jika ingin memasuki ruangan produksi *grey area* personil diwajibkan untuk mengenakan pakaian khusus (*coverall*), penutup kepala, sepatu khusus atau menggunakan penutup sepatu, dan *masker*. Selanjutnya, personil diwajibkan untuk mencuci tangan dan menggunakan desinfektan. Prosedur ini dilakukan untuk mencegah adanya kontaminasi dari luar terhadap ruang produksi dan produk yang dihasilkan.

Ruangan produksi yang ada di 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 liquid. Ruangan produksi tersebut berada *in-line* tujuannya untuk mempermudah proses produksi dan biasanya ruangan-ruangan tersebut berisi alat yang *in-line* misalnya ada satu ruangan yang berisikan *super mixer*, FBD, dan granulator. Peralatan tersebut dibuat secara *in-line* untuk mempercepat proses produksi sehingga memperlancar proses produksi.

Proses produksi 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 yaitu setelah satu produk selesai, mesin dan ruangan harus dibersihkan dahulu dan dicek oleh supervisor baru kemudian dilanjutkan dengan produk yang lain. Selain itu, 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 yang. Setiap hari, petugas akan memantau suhu dan kelembapan serta perbedaan tekanan udara dari setiap ruangan. *Data logger* ini dapat menyimpan keadaan kondisi ruangan dan setiap satu minggu bagian pengendalian mutu akan membuat laporan dan memasukkan hasil *data logger* dari tiap ruangan. Selain itu, batasan perbedaan tekanan udara antara ruangan produksi adalah 10-30 kPa. Bila melewati batas maka tidak diperbolehkan untuk melakukan proses produksi.

Di setiap tahap produksi, *operator* akan selalu melakukan optimasi terlebih dahulu untuk mencapai spesifikasi yang dipersyaratkan dalam SOP dan produk ini akan dikategorikan sebagai produk *reject*. Setelah diperoleh produk dengan spesifikasi yang diinginkan, proses produksi dapat berjalan dan selanjutnya dilakukan IPC pada tahap awal, tengah, dan akhir proses produksi. Untuk tablet, IPC yang dilakukan meliputi: pemerian, kode penandaan, bobot, kekerasan, diameter, ketebalan, keregasan, waktu hancur dan disolusi tablet. Untuk kapsul, IPC yang dilakukan meliputi: pemerian, kode penandaan kapsul, kadar air, bobot kapsul terisi, bobot granul per kapsul, panjang kapsul, waktu hancur dan disolusi. Untuk sediaan liquid, IPC yang dilakukan meliputi: pemerian, berat jenis, pH dan penetapan kadar zat aktif. Selain IPC, operator dari produksi juga mengirimkan sampel untuk diuji oleh *Chemical Laboratory* dan *Microbiology Laboratory*.

Divisi Teknik (*Technical Division*) di PT. Soho Group terdiri dari Departemen Teknik (*Engineering Department*), Departemen Urusan Umum (*General Affairs Department*), dan Departemen Kesehatan, Keamanan, dan Lingkungan (*Healthy, Safety, and Environmental/HSE*) *Department*. Untuk pemeliharaan peralatan merupakan tanggung jawab bersama antara Divisi Produksi dan Departemen Teknik (*Engineering*). Divisi Produksi bertanggung jawab pada pembersihan dan perbaikan masalah yang ringan saat proses produksi berlangsung. Sedangkan Departemen Teknik (*Engineering*) bertanggung jawab untuk menjaga kinerja dan perawatan mesin. Kalibrasi dan validasi mesin dilakukan secara berkala, serta dalam pengatasan masalah yang cukup serius. Menjaga kinerja dan perawatan mesin meliputi pemilihan jenis pelumas dan servis

berkala. Sedangkan kalibrasi mesin dilakukan secara berkala sesuai dengan protap yang telah disusun.

Departement Teknik (*Engineering*) juga bertanggung jawab terhadap pengolahan *purified water* dan sistem HVAC di PT. Soho Group. Proses *purified water* untuk PT. Soho industri farmasi dengan PT. Ethica dilakukan secara terpisah. Alur proses pengolahannya sama, tetapi sistem pengolahannya berbeda, dimana di PT. Soho industri farmasi dilakukan secara otomatis dengan menggunakan alat osmotron sedangkan PT. Ethica dilakukan secara manual. Untuk sistem AHU terdapat di ruang *mezzanine* di setiap lantai gedung, Ruang mezanine tersebut selalu dibersihkan secara berkala dan diberi pest control. Pengolahan *purified water* dan HVAC di PT. Soho group telah memenuhi CPOB, dimana pipa atau saluran yang ada diberi label arah sesuai proses pengolahannya.

Sanitasi bangunan dan fasilitas dilakukan setiap hari. Sanitasi ruangan produksi merupakan tanggung jawab bersama antara Departemen GA dan Produksi. Setelah proses produksi selesai maka *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 protap yang telah ditetapkan. Setiap karyawan yang telah selesai menggunakan alat wajib mencuci dan membersihkan alat tersebut sesuai dengan protap yang ada. Peralatan biasanya dibersihkan dengan air kran kemudian dilanjutkan dengan *aqua purificata* dan alkohol 70%. Di PT. SOHO Group untuk pembersihan belum di validasi, tetapi proses pembersihan sendiri sudah dilakukan sesuai dengan protap dan sedang akan dilakukan proses validasi pembersihan.

Pengolahan limbah di PT. SOHO Group merupakan tanggung jawab dari bagian Departemen Urusan Umum (*General Affair/GA Department*). Secara umum berdasarkan bentuk fisiknya, limbah Group terbagi menjadi limbah padat dan cair. (domestik). Sedangkan berdasarkan keamanannya, limbah PT. SOHO Group digolongkan menjadi limbah B3 dan non-B3

Limbah B3 mencakup semua bahan yang terkait secara langsung dengan obat yang berasal dari produksi dan QC. Beberapa contoh limbah yang termasuk limbah B3, antara lain produk obat yang ditolak (*reject*), buangan reagen, masker

dan sarung tangan analisis secara mikrobiologi, bahan kemas primer, dan tumpahan bahan-bahan kimia serta limbah hasil poliklinik yang ada di PT. SOHO Group. Limbah-limbah ini selanjutnya akan diangkut oleh pihak ketiga (transporter). Sebelum diangkut, limbah-limbah ini disimpan di tempat penampungan sementara (TPS). Pemusnahan limbah B3 dan obat kembalian 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 Industri Pharmasi.

Untuk pengolahan limbah cair domestik 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 cair domestik ini kemudian digunakan sebagai air untuk menyiram tanaman. Sedangkan pengolahan limbah padat domestik diserahkan kepada pihak ketiga, yaitu PT. Wastech International dan PT. Holcim. Setiap harinya limbah domestik padat yang ada di PT. SOHO Group dikumpulkan dan setiap minggunya baru diserahkan kepada pihak ketiga untuk dimusnahkan. Penatalaksanaan limbah beta laktam dilakukan bertahap melalui deaktivasi cincin betalaktam terlebih dahulu dengan larutan NaOH 2% pH 10, kemudian dinetralkan dengan HCl hingga pH 7 dan dilakukan pembuangan seperti pelaksanaan pengolahan limbah cair, tetapi hasilnya pengolahannya langsung dibuang, tidak dipergunakan kembali.

Di gudang (*warehouse*) 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*). Gudang bahan baku dan bahan pengemas dihubungkan dengan *airlock* keruangan produksi untuk memudahkan pengiriman bahan baku dan bahan pengemas ke ruang produksi. Produk jadi atau bahan baku tersebut disimpan di dalam gudang dengan dialasi *pallet* terlebih dahulu untuk mencegah kontak langsung antara bahan baku atau produk jadi dengan lantai dan untuk mempermudah pemindahan bahan baku atau obat jadi. Selain itu, di gudang dilakukan pembersihan secara berkala dan dilakukan kontrol terhadap gangguan tikus, rayap dan serangga untuk menjaga

kebersihan gudang. Untuk pengendalian hama (*pest control*) tersebut, PT. SOHO Group bekerja sama dengan pihak ketiga.

Departemen Validasi dan Dokumentasi (*Validation and Documentation Department/VDD*) bertanggung jawab dalam mengelola aktivitas validasi dan mengelola dokumen terkendali dalam lingkup *manufacturing* untuk memenuhi ketentuan CPOB lokal maupun internasional. Kebijakan validasi yang berlaku pada lingkungan SOHO Group tertuang dalam Rencana Induk Validasi (*Validation Master Plan/VMP*) masing-masing fasilitas. Aktivitas yang dilakukan dalam divisi ini yaitu analisa risiko, kualifikasi yang terdiri dari kualifikasi rancangan (*Design Qualification/DQ*), kualifikasi instalasi (*Installation Qualification/IQ*) pada sistem peralatan, kualifikasi operasi (*Operational Qualification/OQ*) pada sistem peralatan, kualifikasi kinerja (*Performance Qualification/PQ*) pada sistem peralatan serta Validasi Proses, Validasi Pembersihan, dan Validasi Sistem Komputer

Secara keseluruhan, proses produksi perusahaan PT. SOHO Group dianggap telah memenuhi standar CPOB. Oleh karena itu, dengan semakin meningkatnya persaingan dibidang industri farmasi, maka PT. SOHO Group harus selalu mengadakan evaluasi dan pembenahan sehingga perusahaan yang telah ada dapat berkembang dan terjaga kelangsungannya, sehingga tetap dapat menghasilkan produk-produk yang berkhasiat, aman, dan bermutu baik.

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

- a. PT. SOHO Industri Pharmasi telah menerapkan pedoman CPOB untuk semua proses baik dalam proses produksi, pengawasan dan pengendalian 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 Industri Pharmasi telah melaksanakan tugas dan tanggung jawabnya dengan baik sehingga semua kegiatan dapat dilaksanakan dengan baik.

#### **5.2 Saran**

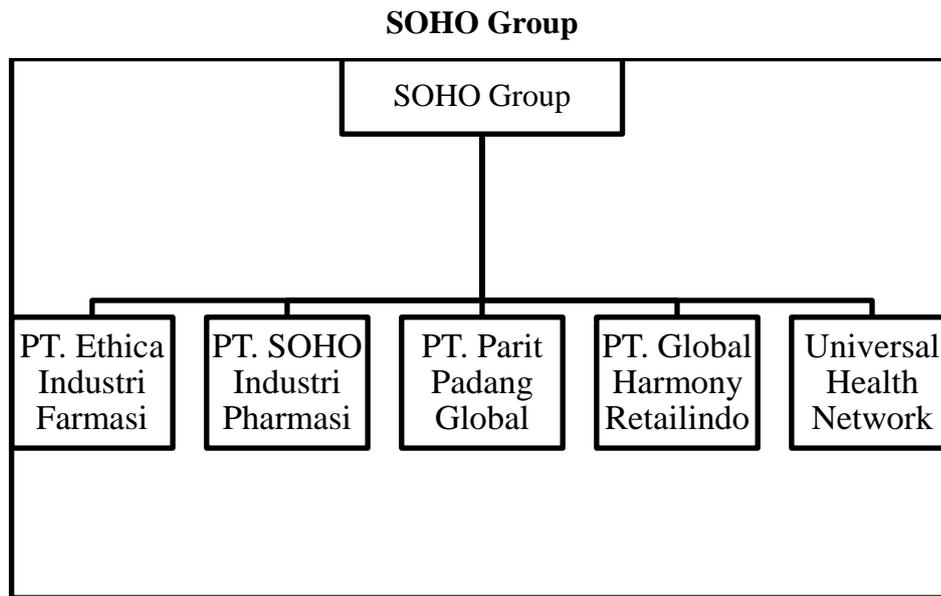
- a. Tetap menjaga dan mempertahankan kualitas dalam produksi obat-obatan sesuai dengan CPOB.
- b. Komunikasi dan kerjasama yang baik antar divisi agar lebih ditingkatkan pada PT. SOHO Industri Pharmasi sehingga dapat dihasilkan kinerja yang lebih baik.

## DAFTAR ACUAN

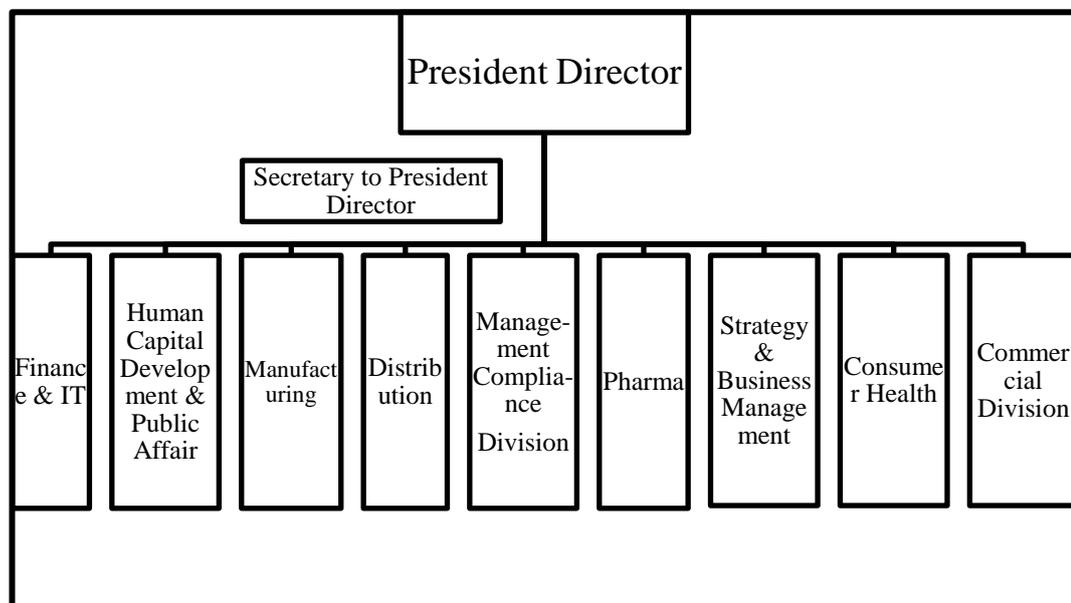
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2006). *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2010). *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1799 Tentang Industri Farmasi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik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

# LAMPIRAN

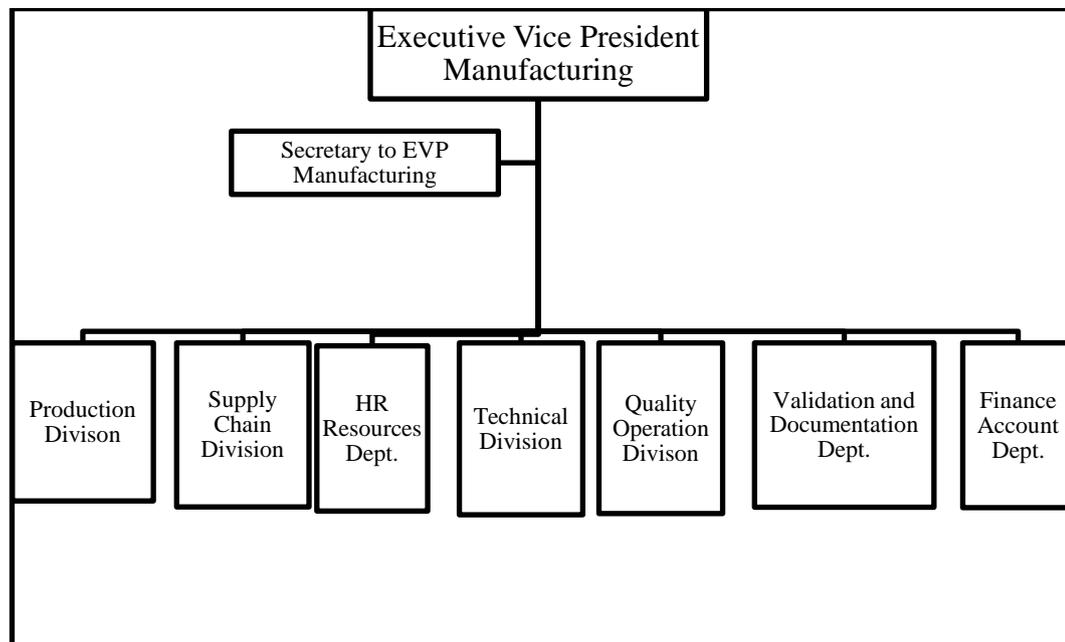
**Lampiran 1. Bagan Perusahaan-Perusahaan yang Tergabung dalam PT.**



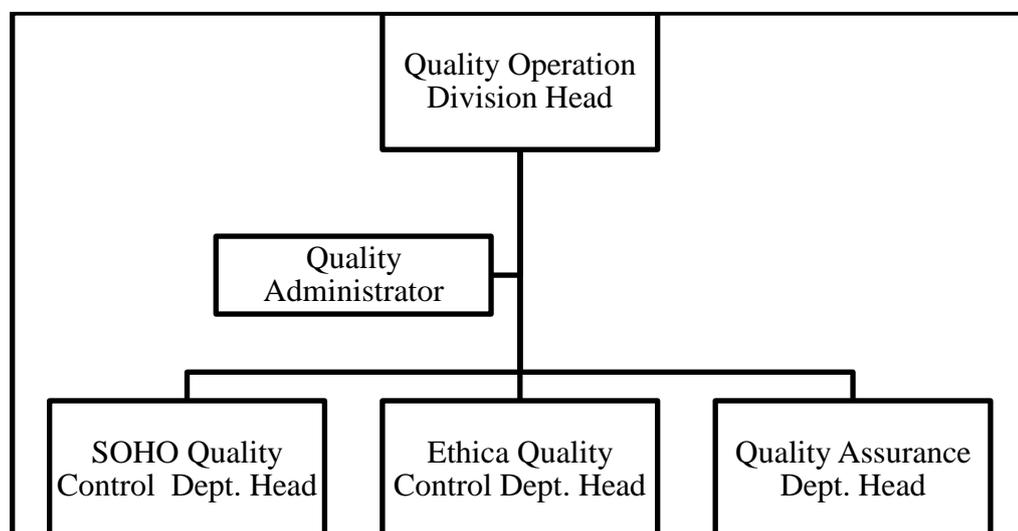
**Lampiran 2. Bagan Struktur Organisasi Operasional PT. SOHO Group**



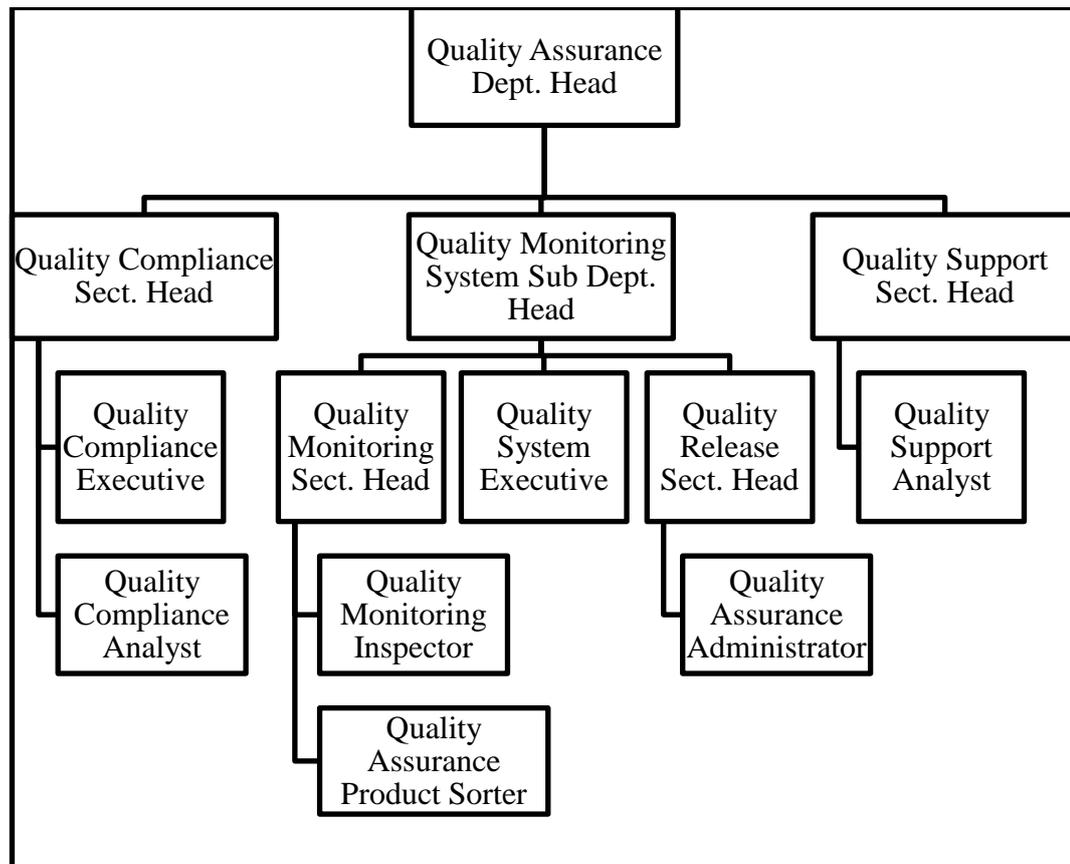
**Lampiran 3. Struktur Organisasi *Manufacturing* PT. SOHO Group**



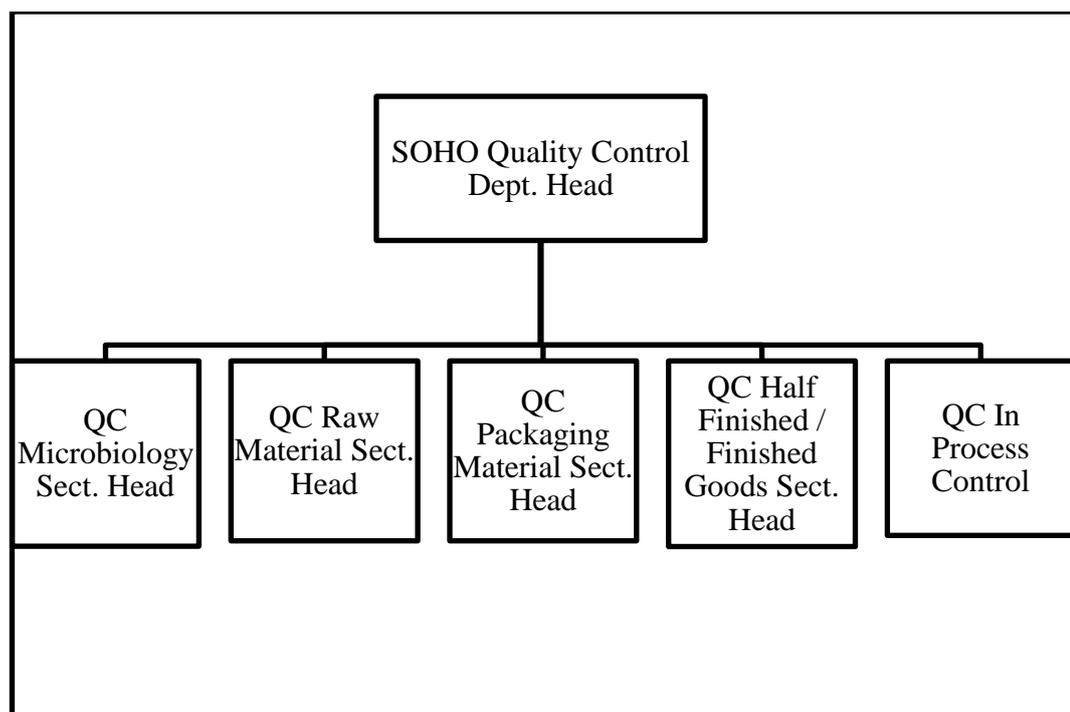
**Lampiran 4. Struktur Organisasi *Quality Operation Division***

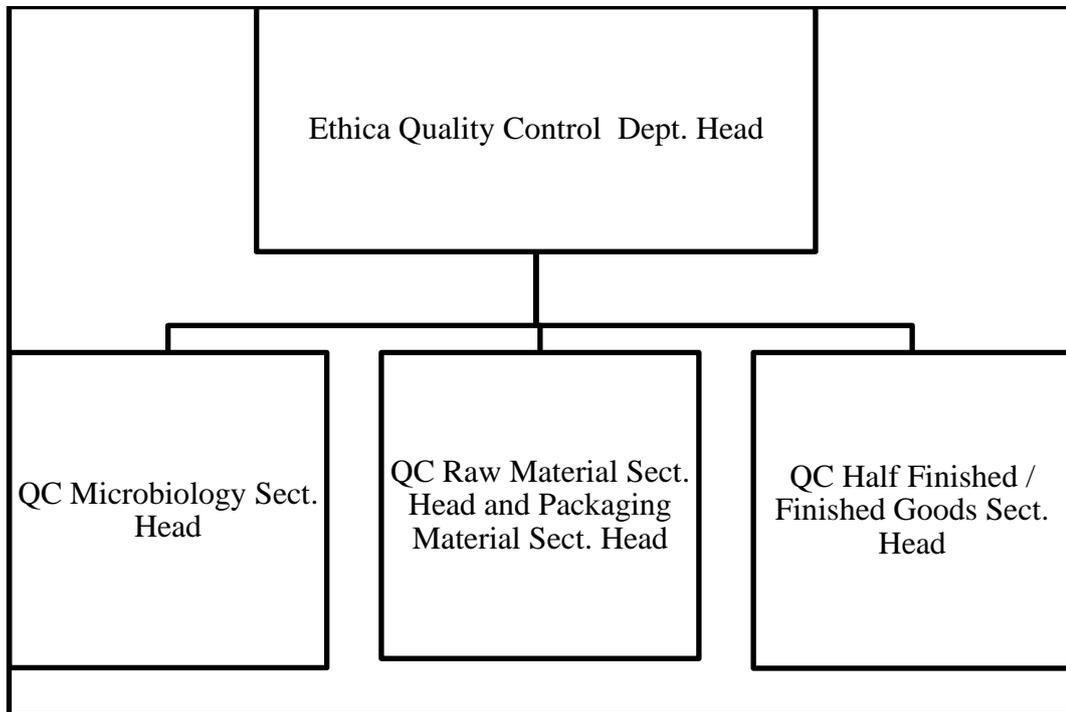
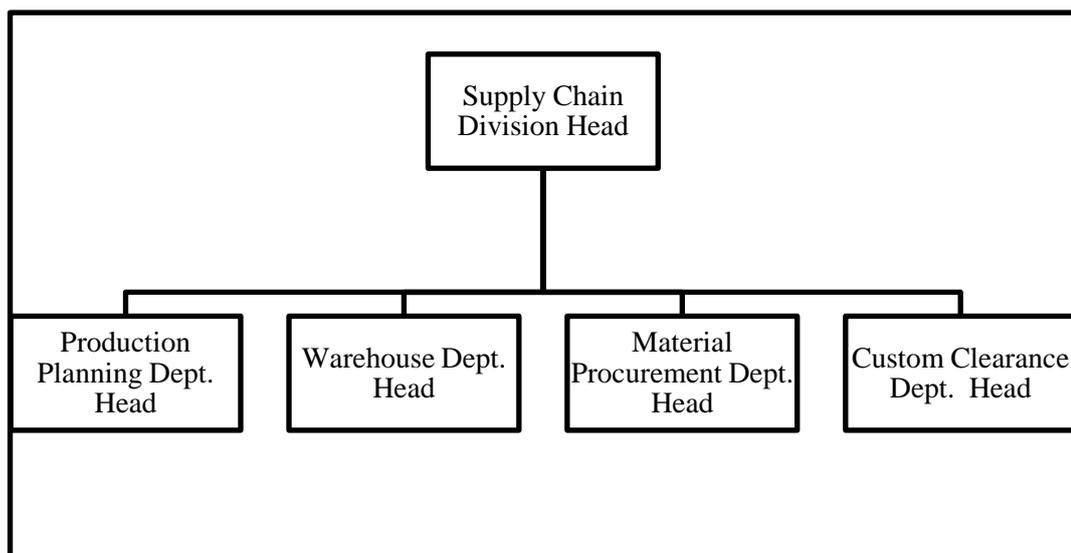


**Lampiran 5. Struktur Organisasi *Quality Assurance Department***

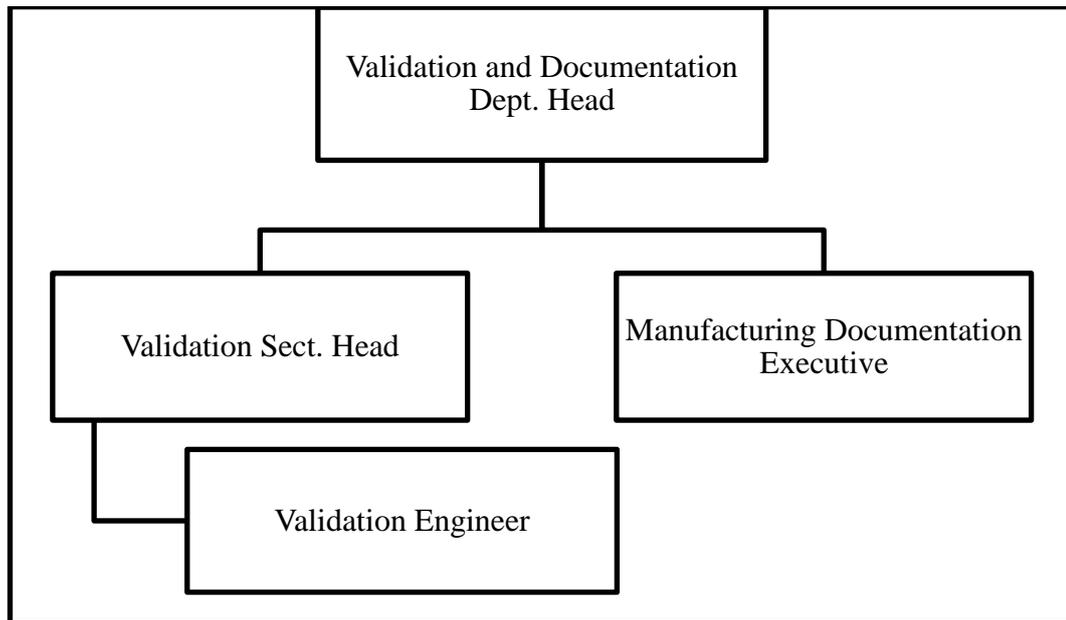


**Lampiran 6. Struktur Organisasi SOHO *Quality Control Department***

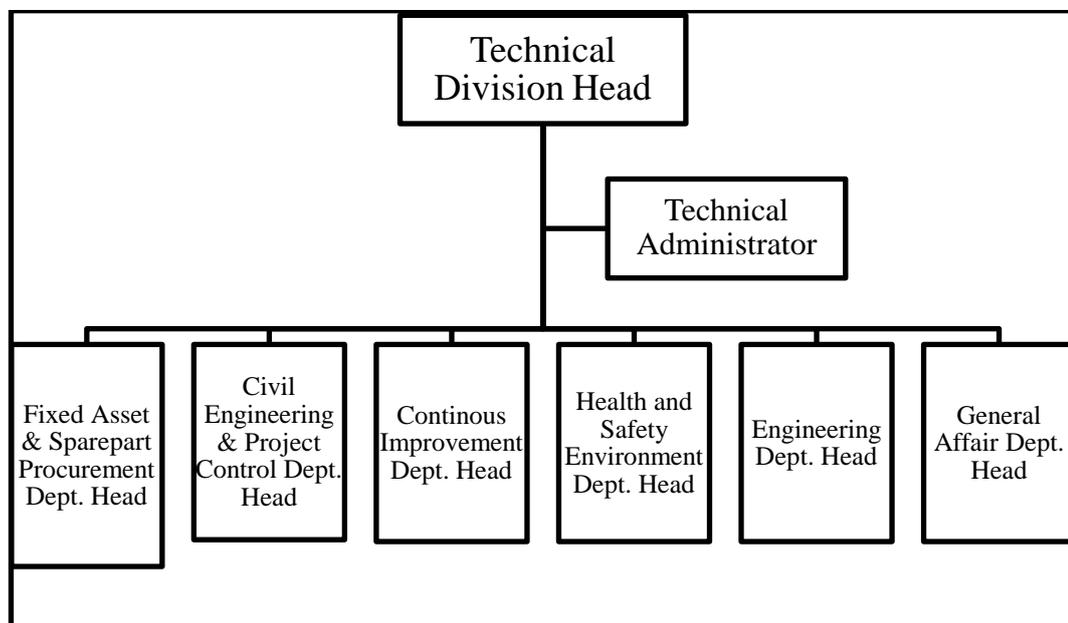


**Lampiran 7. Struktur Organisasi *Ethica Quality Control Department*****Lampiran 8. Struktur Organisasi *Supply Chain Management Division***

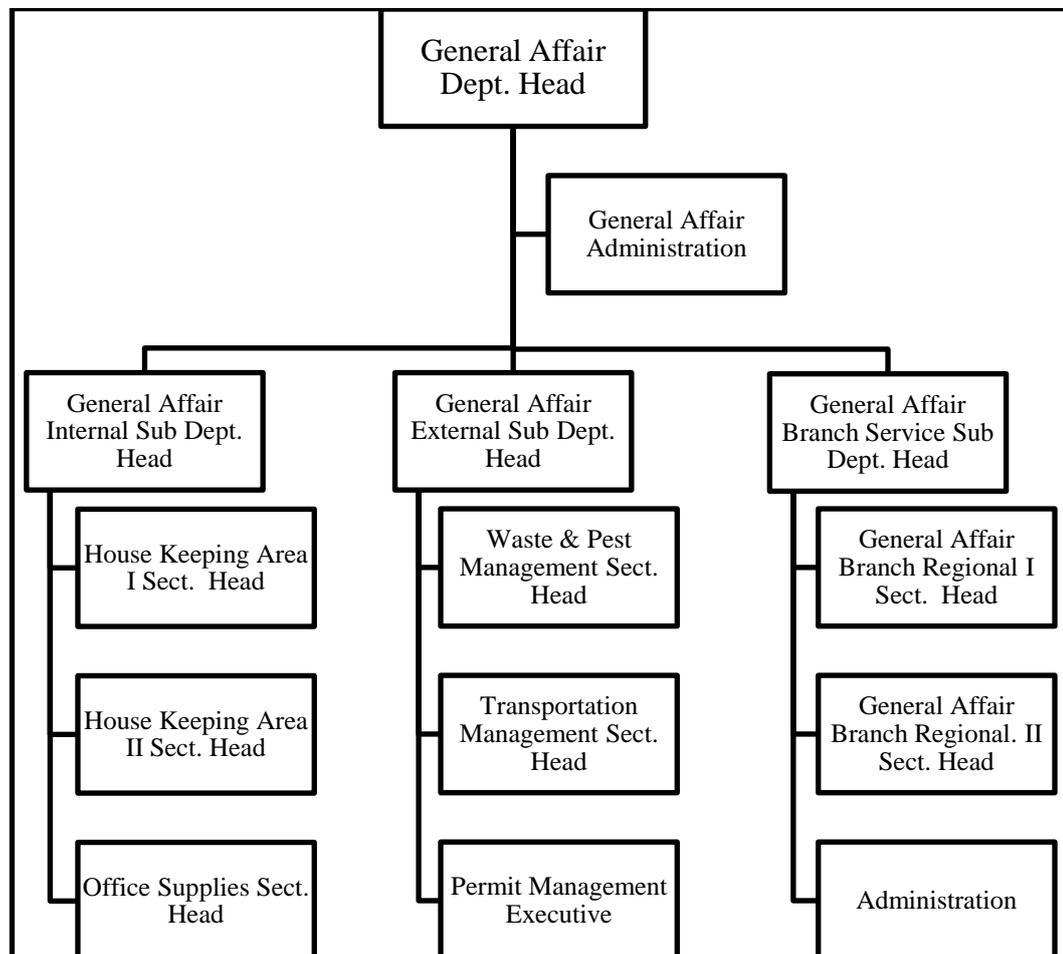
**Lampiran 9. Struktur Organisasi *Validation and Documentation Department***



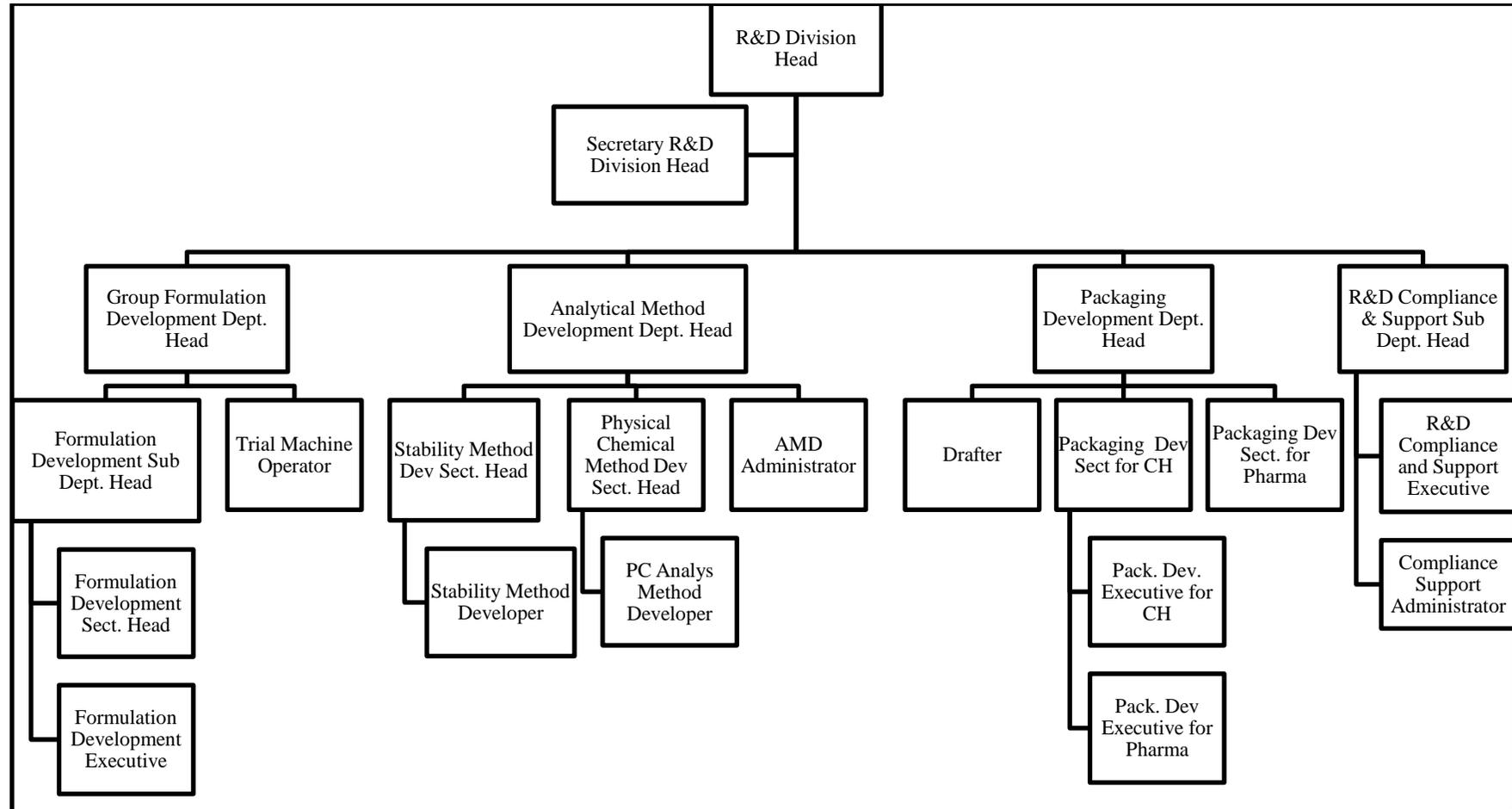
**Lampiran 10. Struktur organisasi *Technical Division***



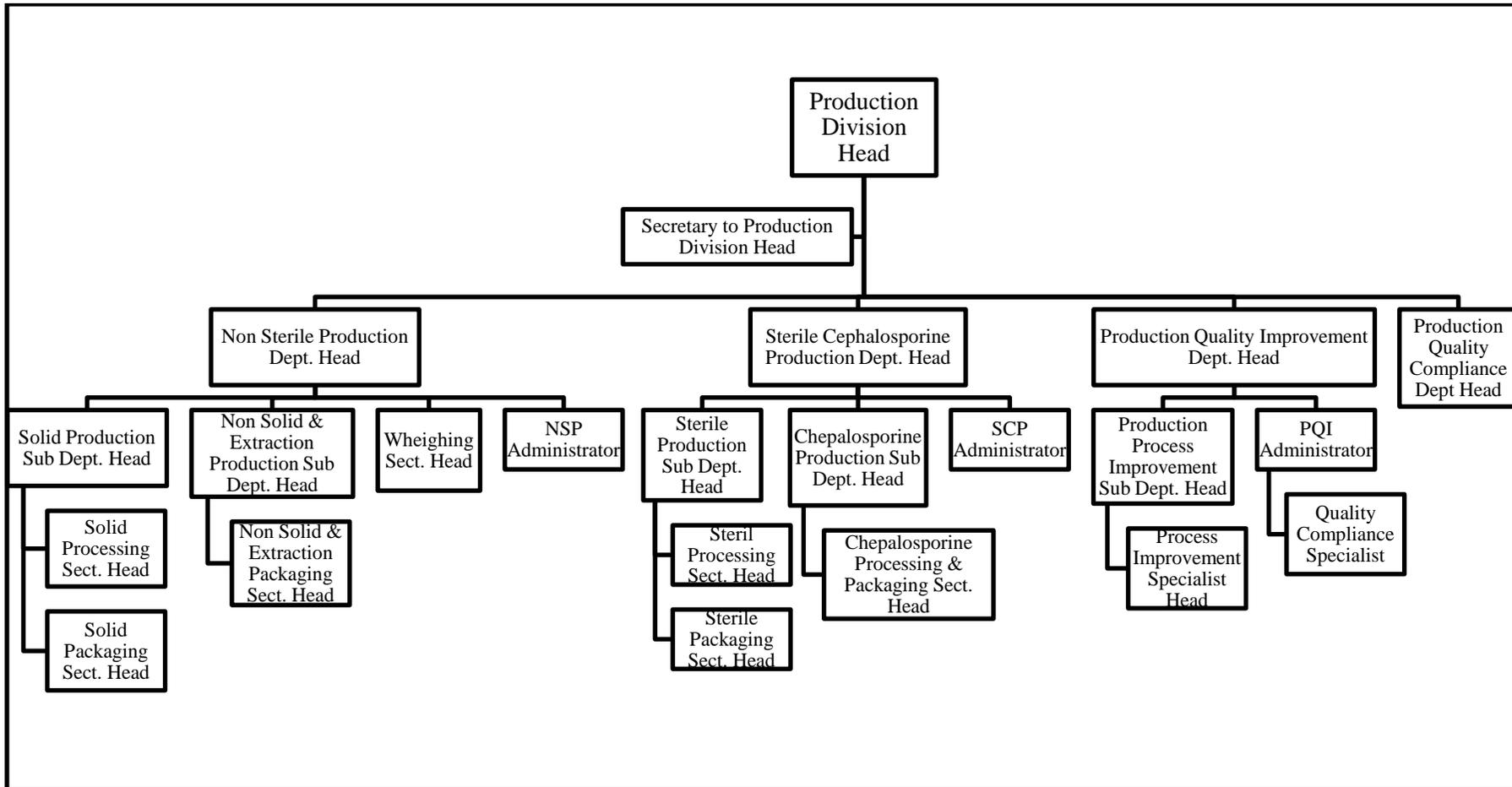
**Lampiran 11. Struktur organisasi *General Affair Department***

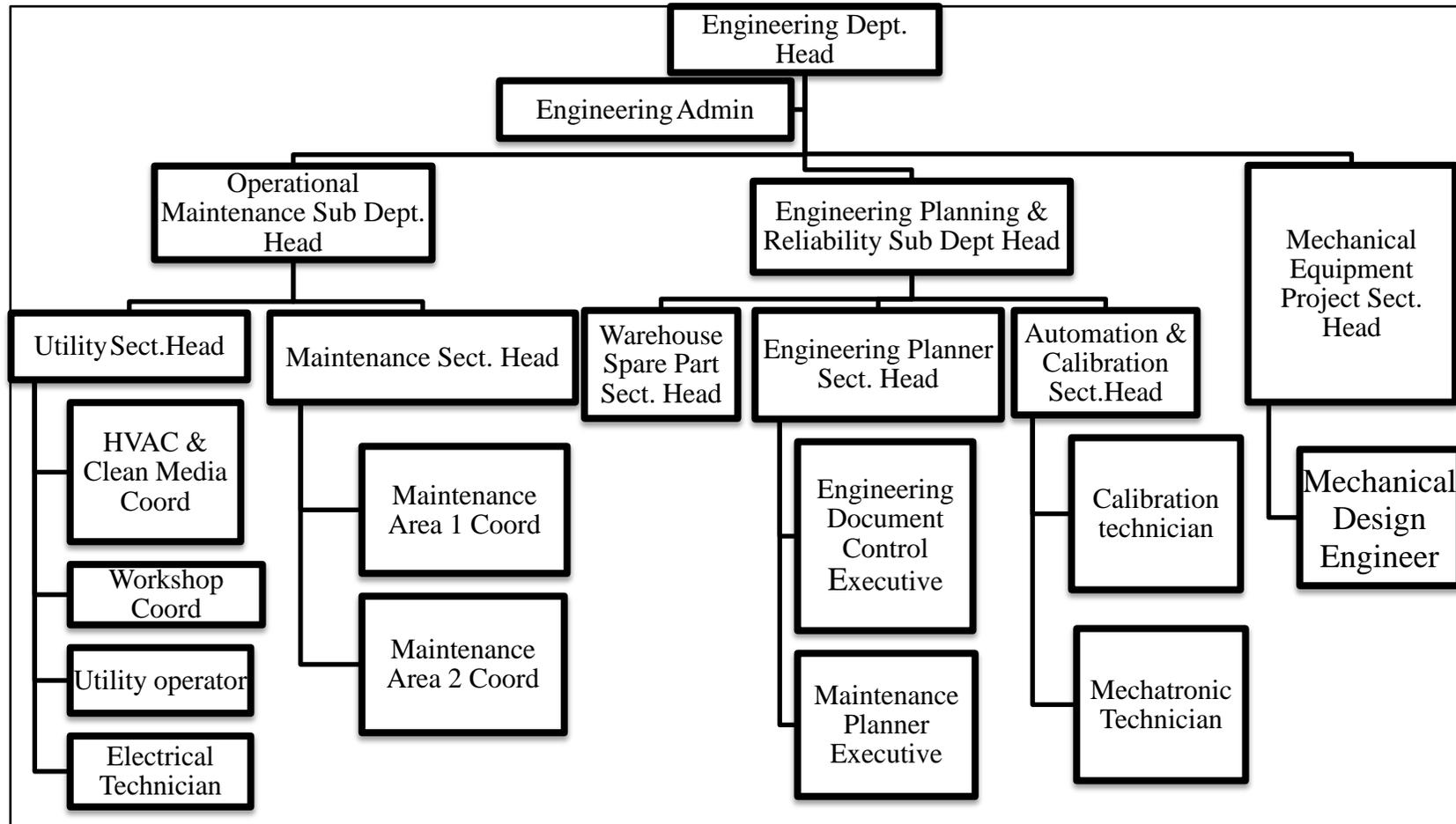


**Lampiran 12. Struktur Organisasi *Research & Development Division***



Lampiran 13. Struktur Organisasi *Production Division*



Lampiran 14. Struktur organisasi *Engineering Department*



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGUJIAN STABILITAS  
PRODUK OBAT DI  
PT. SOHO INDUSTRI PHARMASI**

**TUGAS KHUSUS PRAKTEK KERJA PROFESI APOTEKER**

**NININ KARTIKA JUWITA, S. Farm.  
1106047234**

**ANGKATAN LXXIV**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM PROFESI APOTEKER – DEPARTEMEN FARMASI  
DEPOK  
JUNI 2012**

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	iii
<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 Stabilitas .....	6
2.3 Protokol Uji Stabilitas.....	16
2.4 Laporan Uji Stabilitas.....	16
2.5 Disain Reduksi .....	17
<b>BAB 3 PEMBAHASAN.....</b>	<b>19</b>
<b>BAB 4 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>22</b>
4.1 Kesimpulan .....	22
4.2 Saran .....	22
<b>DAFTAR ACUAN.....</b>	<b>23</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kondisi penyimpanan dan frekuensi pengujian pada uji stabilitas.....	11
Table 2.2	Kondisi penyimpanan produk berdasarkan pengemas yang digunakan.....	12
Tabel 2.3	Disain pengujian stabilitas zat kimia baru.....	12
Tabel 2.4	Disain pengujian stabilitas produk obat generik.....	13
Tabel 2.5	Disain pengujian stabilitas produk obat yang disimpan dalam refrigerator.....	13
Tabel 2.6	Disain pengujian stabilitas produk obat yang disimpan dalam freezer.....	14
Tabel 2.7	Disain <i>Bracketing</i> .....	17
Table 2.8	Disain <i>Matrixing</i> .....	18

## LAMPIRAN

Lampiran 1.	Protokol stabilitas untuk Amlodipine 5 mg tablet.....	24
Lampiran 2.	Laporan stabilitas untuk Amlodipine 5 mg tablet.....	28

# BAB 1 PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Industri Farmasi merupakan industri yang bertujuan untuk menghasilkan produk obat yang harus memenuhi persyaratan mutu (*quality*), khasiat (*efficacy*), dan keamanan (*safety*). Produk memiliki mutu yang baik, jika produk mengandung bahan aktif berkhasiat dengan dosis yang tepat untuk mencapai tujuan pengobatan, dan dapat dikatakan aman, jika bebas dari bahan asing yang dapat membahayakan. Salah satu kriteria penting dari produk industri farmasi adalah diterimanya persyaratan mutu obat karena menyangkut nyawa manusia. Mutu produk obat juga harus memenuhi kebijakan industri farmasi tentang mutu produk tersebut (spesifikasi) dan persyaratan registrasi.

Untuk memastikan produk obat memenuhi persyaratan mutu, maka dalam proses produksi harus diterapkan proses pembuatan yang berdasarkan pada Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Setiap tahap proses pembuatan harus dilakukan pengawasan mutu. Pengawasan mutu adalah bagian dari CPOB yang berkaitan dengan pengambilan contoh (sampel), spesifikasi, dan pengujian agar dapat dipastikan mutu dari produk obat. Semua pengaturan terkait produksi dan pengawasan mutu dikendalikan oleh sistem Pemastian Mutu (BPOM RI, 2006).

Salah satu hal penting yang dikendalikan oleh sistem Pemastian Mutu adalah stabilitas produk obat. Stabilitas didefinisikan sebagai kemampuan suatu produk obat untuk bertahan dalam batas spesifikasi yang diterapkan sepanjang periode penyimpanan dan penggunaan untuk menjamin identitas, kekuatan, kemurnian, dan bioavailabilitas produk (Carstensen, 2000). Produk obat harus stabil hingga tiba masa daluarsa (*expiration date*). Akan tetapi, kondisi temperatur dan kelembaban lingkungan tiap hari bersifat fluktuatif yang dapat mempengaruhi kestabilan obat sehingga obat lebih cepat terurai dan rusak selama produk obat disalurkan, disimpan, dan digunakan. Oleh karena itu, diperlukan pengujian stabilitas secara berkala (*follow – up stability*) pada semua produk obat yang telah diedarkan ke masyarakat. Hal ini dilakukan untuk menjamin bahwa produk obat di pasar masih berada dalam batas spesifikasi yang diinginkan. Jenis – jenis

pengujian stabilitas dari produk obat yang harus dilakukan dibedakan atas bentuk sediaannya. Bentuk produk obat yang diproduksi oleh PT. SOHO Industri Pharmasi adalah padat (solid), cairan (liquid), dan setengah padat (semisolid).

Dalam tugas khusus ini akan dibahas mengenai sistem pengujian stabilitas yang diterapkan oleh industri farmasi dimulai dari bagaimana pembuatan protokol stabilitas, disain pengujian stabilitas, hingga laporan hasil uji stabilitas.

## **1.2 Tujuan**

- a. Mengetahui sistem pengujian stabilitas yang diterapkan oleh PT. SOHO Industri Pharmasi.
- b. Mengetahui pembuatan protokol stabilitas produk obat yang dilaksanakan oleh PT. SOHO Industri Pharmasi.
- c. Mengetahui disain pengujian stabilitas produk obat yang dilaksanakan oleh PT. SOHO Industri Pharmasi.
- d. Mengetahui cara pembuatan laporan hasil pengujian stabilitas produk obat PT. SOHO Industri Pharmasi yang telah beredar di masyarakat.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Manajemen Mutu (BPOM RI, 2006)**

Prinsip manajemen mutu di suatu industri farmasi adalah untuk mencapai tujuan mutu secara konsisten dan dapat diandalkan, diperlukan sistem pemastian mutu yang didisain secara menyeluruh dan diterapkan secara benar serta menginkorporasi cara pembuatan obat yang baik termasuk pengawasan mutu dan manajemen risiko mutu. Terdapat 4 aspek penting yang saling terkait didalam manajemen mutu, yaitu pemastian mutu, cara pembuatan obat yang baik, pengawasan mutu, dan manajemen risiko mutu.

Unsur dasar manajemen mutu adalah suatu struktur dan infrastruktur yang tepat mencakup struktur organisasi, prosedur, proses, dan sumber daya. Unsur manajemen lainnya adalah tindakan sistematis yang diperlukan untuk mendapatkan kepastian dengan tingkat kepercayaan tinggi, sehingga produk (atau jasa pelayanan) yang dihasilkan akan selalu memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan tersebut disebut pemastian mutu. Semua bagian sistem pemastian mutu hendaklah didukung dengan tersedianya bangunan dan fasilitas yang memadai, prosedur yang menerapkan CPOB, dan personil yang kompeten.

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 merupakan totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat dihasilkan dengan mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaannya. Sistem pemastian mutu yang benar dan tepat bagi industri farmasi harus memastikan bahwa :

- a. disain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memperhatikan persyaratan CPOB dan cara berlaboratorium yang baik;
- b. tanggung jawab manajerial diuraikan dengan jelas dalam uraian jabatan;
- c. pemasok bahan awal dan pengemas diaudit, dievaluasi, dan disetujui;
- d. proses produksi dikendalikan, diuraikan secara jelas, dan diterapkan sesuai dengan CPOB;

- e. pengawasan dan pengendalian produksi;
- f. pengesahan pelulusan untuk distribusi sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam izin edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan mutu, dan pelulusan produk;
- g. penyimpanan dan distribusi diatur untuk menjaga mutu produk selama masa simpan;
- h. inspeksi diri / audit mutu dilakukan secara berkala untuk mengevaluasi efektifitas penerapan sistem pemastian mutu;
- i. penanganan penyimpangan dilaporkan, diselidiki, dan didokumentasikan;
- j. pengendalian perubahan untuk mengantisipasi perubahan yang berdampak pada mutu produk;
- k. prosedur pengolahan ulang dievaluasi dan disetujui; dan
- l. evaluasi mutu produk dilakukan secara berkala untuk memastikan perbaikan proses yang berkesinambungan.

Cara pembuatan obat yang baik adalah bagian dari pemastian mutu yang memastikan bahwa obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaannya dan dipersyaratkan dalam izin edar dan spesifikasi produk. CPOB mencakup proses produksi dan pengawasan mutu. Persyaratan dasar CPOB meliputi :

- a. semua proses pembuatan dijabarkan dengan jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu secara konsisten menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang telah ditetapkan;
- b. tahap proses yang kritis dalam pembuatan, pengawasan proses, dan sarana penunjang serta perubahannya yang signifikan hendaklah divalidasi;
- c. tersedia semua sarana yang diperlukan dalam CPOB, termasuk personil yang terqualifikasi, bangunan dengan luas yang memadai, peralatan yang sesuai, bahan, wadah dan label yang benar, prosedur dan instruksi yang telah disetujui, dan tempat penyimpanan dan transportasi yang memadai;
- d. prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa yang jelas dan tidak bermakna ganda;
- e. operator memperoleh pelatihan untuk menjalankan prosedur secara benar;

- f. pencatatan dilakukan secara manual yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan;
- g. catatan pembuatan yang memungkinkan penelusuran riwayat bets secara lengkap disimpan dalam bentuk yang mudah diakses;
- h. penyimpanan dan distribusi obat hendaklah dapat memperkecil risiko terhadap mutu obat;
- i. tersedia sistem penarikan kembali bets obat dari peredaran; dan
- j. keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, diselidiki, dilakukan tindakan perbaikan yang tepat, serta pencegahan pengulangan kembali keluhan.

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 harus memiliki fungsi pengawasan mutu, fungsi ini harus independen dari bagian yang lain, dan sumber daya yang memadai harus tersedia untuk memastikan bahwa semua fungsi pengawasan mutu dapat dilaksanakan secara efektif dan dapat diandalkan. Tugas dari pengawasan mutu antara lain :

- a. menetapkan, memvalidasi, dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu;
- b. mengevaluasi, mengawasi, dan menyimpan baku pembanding;
- c. memastikan kebenaran label wadah bahan dan produk;
- d. memastikan bahwa stabilitas dari zat aktif dan obat jadi dipantau;
- e. mengambil bagian dalam penyelidikan keluhan yang terkait mutu produk; dan
- f. ikut mengambil bagian dalam pemantauan lingkungan.

Hal yang umum menjadi keluhan konsumen/pasien dalam penggunaan obat adalah stabilitas obat. Selama distribusi dan penyimpanan, produk obat dapat mengalami ketidakstabilan, seperti warna obat berubah. Oleh karena itu, perlu dilakukan program pemantauan stabilitas dan pengkajian mutu terhadap

penyimpangan/ketidaksesuaian yang signifikan sehingga keluhan, produk kembalian, dan penarikan obat dapat diminimalkan.

## **2.2 Stabilitas (ASEAN GUIDELINE, 2005; ICH, 2003)**

Sasaran dari uji stabilitas adalah untuk menentukan waktu simpan, yaitu jangka waktu penyimpanan pada kondisi tertentu, dimana produk obat masih berada dalam batas spesifikasi. Stabilitas merupakan faktor penting dari mutu, keamanan, dan khasiat dari produk obat. Produk obat yang tidak cukup stabil dapat menyebabkan timbulnya perubahan secara fisik (seperti kekerasan, laju disolusi, pemisahan fase, dan sebagainya) dan secara kimia (terbentuknya hasil urai yang berisiko tinggi). Ketidakstabilan mikrobiologi pada produk obat dapat juga berbahaya. Uji stabilitas terdiri dari serangkaian uji untuk memastikan bahwa produk obat stabil, dapat mempertahankan spesifikasi jika dikemas dengan bahan pengemas tertentu dan disimpan pada kondisi penyimpanan tertentu selama masa simpan.

### **2.2.1 Disain**

#### **2.2.1.1 Umum**

Disain dalam pengujian stabilitas produk obat didasarkan pada pengetahuan dan sifat dari zat aktif dan bentuk sediaan.

#### **2.2.1.2 Uji Fotostabilitas**

Uji fotostabilitas dilakukan pada minimal 1 betas produk obat. Sumber cahaya yang digunakan adalah sinar yang menghasilkan emisi mirip dengan D65/ID65. D65 adalah standar cahaya/sinar yang diakui secara internasional untuk siang hari di luar ruangan, sedangkan ID65 adalah standar cahaya/sinar untuk siang hari di dalam ruangan, seperti lampu neon yang menggabungkan sinar tampak dan ultraviolet (UV) dan lampu xenon. Uji dilakukan secara langsung pada produk obat ataupun secara tidak langsung dengan menggunakan bahan pengemas produk obat.

### 2.2.1.3 Pemilihan Bets

Pada waktu yang telah ditentukan, pengambilan data stabilitas harus dilakukan pada beberapa bets, dimana formulasi dan bentuk sediaannya sama dalam sistem wadah tertutup. Untuk obat generik dan variasinya harus mengikuti ketentuan :

1. Untuk bentuk sediaan konvensional (seperti bentuk sediaan lepas cepat, larutan) dan bila zat aktif diketahui stabil, maka yang diperlukan data stabilitas bets, minimal 2 bets (*production batch*).
2. Untuk bentuk sediaan kritis (seperti bentuk pelepasan diperlama/diperpanjang) atau kestabilan zat aktif tidak diketahui, maka yang diperlukan data stabilitas 3 bets pertama (*production batch*).

### 2.2.1.4 Spesifikasi (Parameter Pengujian)

Spesifikasi adalah parameter pengujian, referensi prosedur analisis, dan ditujukan sebagai kriteria penerimaan, mencakup konsep kriteria penerimaan untuk meluluskan dan spesifikasi waktu simpan. Pengujian harus mencakup pengujian fisik, kimia, dan mikrobiologi. Pemeriksaan fisik diperlukan pada uji stabilitas untuk mengetahui apakah produk dapat mempertahankan sifat fisik yang dimilikinya, seperti pemerian. Adanya perubahan pada sifat fisik suatu produk dapat mengindikasikan bahwa obat tidak stabil, sehingga mempengaruhi penerimaan pada pasien. Tujuan pemeriksaan kimia pada uji stabilitas adalah untuk mengetahui apakah produk obat dapat mempertahankan keutuhan kimiawi dan potensi zat aktif yang tertera pada etiket dalam batasan spesifikasi, sedangkan tujuan uji mikrobiologi adalah untuk mengetahui ketahanan produk obat terhadap pertumbuhan mikroba agar masih berada dalam batasan spesifikasi. Penggunaan antimikroba harus dapat mempertahankan efektivitas produk dengan menghambat pertumbuhan mikroba.

Tidak semua parameter pengujian dilakukan pada uji stabilitas karena beberapa parameter tidak mengalami perubahan yang signifikan hingga masa daluarsanya, seperti kode/penandaan tablet, keseragaman kandungan, dan keseragaman bobot.

1. Tablet  
Evaluasi terhadap tablet meliputi : pemerian, penetapan kadar, degradasi obat, disolusi, kadar air, dan kekerasan/keregasan.
2. Kapsul  
Evaluasi terhadap kapsul cangkang keras meliputi : pemerian, penetapan kadar, degradasi obat, disolusi, dan mikroba dari isi kapsul. Evaluasi terhadap kapsul cangkang lunak meliputi : pemerian, penetapan kadar, disolusi, kandungan mikroba, pH, dan kebocoran.
3. Emulsi  
Evaluasi terhadap emulsi meliputi : pemerian, penetapan kadar, pH, viskositas, dan batas mikroba.
4. Larutan oral dan Suspensi  
Evaluasi terhadap larutan dan suspensi meliputi : pemerian, penetapan kadar, degradasi obat, pH, viskositas, kandungan pengawet, dan batas mikroba. Tambahan untuk suspensi, redispersibility (terdispersi kembali), sifat reologi, besar ukuran dan distribusi globul. Setelah disimpan, sampel suspensi yang akan dilakukan pengujian harus dilabel terlebih dahulu (seperti kocok sebelum digunakan).
5. Serbuk oral untuk rekonstitusi  
Evaluasi terhadap serbuk oral meliputi : pemerian, penetapan kadar, degradasi obat, kadar air, dan waktu rekonstitusi. Produk rekonstitusi (larutan dan suspensi) dievaluasi sama dengan larutan oral dan suspensi diatas, setelah preparasi hendaklah dilabel jangka waktu maksimum obat masih dapat digunakan untuk pengujian.
6. Inhalasi dosis terukur dan Aerosol nasal  
Evaluasi terhadap inhalasi dosis terukur dan aerosol nasal meliputi : pemerian (termasuk kandungan, wadah, katup/klep, dan komponennya), penetapan kadar, degradasi obat, penetapan kadar kosolven (jika memungkinkan), keseragaman dosis, label dosis pengobatan tiap wadah, distribusi ukuran partikel aerodinamik, evaluasi mikroskopik, kadar air, uji kebocoran, batas mikroba, katup penyemprot, kemungkinan pelepasan komponen lain dari plastik dan elastomer.

7. Nasal *spray* : Larutan dan suspensi

Evaluasi terhadap nasal *spray* meliputi : pemerian, penetapan kadar, degradasi obat, kandungan pengawet dan antioksidan, batas mikroba, pH, bahan partikulat, keseragaman dosis semprot, droplet/distribusi ukuran partikel, kehilangan bobot, penghantaran pompa, evaluasi mikrobiologi (untuk suspensi), adanya partikulat asing, kemungkinan pelepasan komponen lain dari plastik dan elastomer, sistem penutup dan pompa.

8. Topikal, Ophtalmik, dan Preparasi Otik

Termasuk didalam kategori ini adalah salep, krim, losio, pasta, gel, larutan, dan aerosol non-metered yang diaplikasikan pada kulit. Evaluasi terhadap sediaan topikal meliputi : pemerian, homogenitas, pH, resuspendabilitas (untuk losio), konsistensi, viskositas, distribusi ukuran partikel, penetapan kadar, degradasi obat, kandungan pengawet dan antioksidan (jika ada), batas mikroba. Evaluasi terhadap sediaan ophtalmik dan otik (seperti krim, salep, larutan, dan suspensi) sama dengan pengujian pada sediaan topikal, dengan penambahan sterilitas, bahan partikulat, dan kemungkinan pelepasan komponen dari wadah. Evaluasi terhadap aerosol untuk topikal meliputi : pemerian, penetapan kadar, degradasi obat, tekanan, hilangnya bobot, berat bersih, laju penghantaran obat, batas mikroba, pola penyemprotan, kadar air, dan distribusi ukuran partikel (untuk suspensi).

9. Suppositoria

Evaluasi terhadap suppositoria meliputi : pemerian, penetapan kadar, degradasi obat, ukuran partikel, derajat lunak, disolusi (pada suhu 37° C), dan batas mikroba.

10. *Small Volume Parenterals/SVPs*

SVPs mencakup produk injeksi seperti injeksi obat serbuk rekonstitusi, suspensi, injeksi obat larutan, dan injeksi obat emulsi. Evaluasi terhadap produk obat injeksi meliputi : pemerian, penetapan kadar, kandungan pengawet (jika ada), degradasi obat, bahan partikulat, pH, sterilitas, dan endotoksin/pirogen. Uji stabilitas untuk injeksi obat harus dapat memonitor pemerian, waktu rekonstitusi, dan kadar air residu. Parameter tertentu untuk produk obat injeksi rekonstitusi dengan label (seperti jangka waktu

maksimum obat masih dapat digunakan untuk pengujian, disimpan pada kondisi tertentu) meliputi : pemerian, pH, penetapan kadar, pengawet (jika ada), degradasi obat/terbentuk agregat), sterilitas, pirogen/endotoksin, dan bahan partikulat. Uji stabilitas untuk sediaan injeksi suspensi dan injeksi rekonstitusi suspensi meliputi : distribusi ukuran partikel, redispersibilitas, dan sifat reologi, sebagai tambahan parameter produk obat injeksi diatas. Uji stabilitas untuk sediaan injeksi emulsi meliputi : parameter yang terdapat pada produk obat injeksi, pemisahan fase, viskositas, besar ukuran dan distribusi globul.

11. *Large Volume Parenterals (LVPs)*

Evaluasi terhadap LVPs meliputi : pemerian, penetapan kadar, kandungan pengawet (jika ada), degradasi obat, bahan partikulat, pH, sterilitas, pirogen/endotoksin, kejernihan, dan volume.

12. *Drug admixture*

Bagi sebagian besar obat, penambahan dan pencampuran dengan pengisi atau produk obat lain, dapat menimbulkan ketidakcocokan/ketidaksesuaian secara potensial. Pada beberapa kasus, produk obat biasanya dilabel jika diberikan dengan penambahan produk obat yang lain (seperti parenteral), harus diuji stabilitas dan kompatibilitasnya bila dilakukan pencampuran (*admixture*) dengan produk obat yang lain atau dengan pengisi. Hal ini dapat dilakukan jika dibenarkan. Protokol stabilitas harus menjelaskan mengenai pengujian yang tepat selama waktu yang tertentu dalam periode waktu simpan. Pengujian stabilitas meliputi : pemerian, penetapan kadar, degradasi obat, bahan partikulat, interaksi dengan wadah/penutup/pembawa, dan sterilitas.

13. *Transdermal Patch*

Uji stabilitas untuk alat/pembawa yang diaplikasikan langsung pada kulit dengan tujuan menghantarkan obat secara *continous* ke dalam dermis melalui epidermis yang diuji meliputi : pemerian, penetapan kadar/potensi, degradasi obat, laju pelepasan/pengantaran *in-vitro*, batas mikroba/sterilitas, kekuatan rekat dan lepas dari kulit, dan laju pelepasan obat.

#### 14. *Freeze – dried Product*

Evaluasi produk tersebut meliputi : pemerian, waktu rekonstitusi, penetapan kadar, pH, kadar air, dan kecepatan melarut.

##### 2.2.1.5 Frekuensi Pengujian

Untuk uji stabilitas jangka panjang, frekuensi pengujian harus cukup untuk menampilkan profil stabilitas dari produk obat. Frekuensi pengujian pada kondisi penyimpanan yang sebenarnya dilakukan setiap 3 bulan pada tahun pertama, setiap 6 bulan pada tahun kedua, dan setiap tahun hingga masa simpan berakhir.

Pada kondisi penyimpanan dipercepat (*accelerated*), minimal dilakukan 3 kali pengujian, mencakup pengujian di awal hingga pengujian di akhir (seperti 0, 3, dan 6 bulan). Jika pada uji dipercepat ditemukan adanya perubahan kriteria yang signifikan, maka hendaklah dilakukan pengujian tambahan dengan penambahan sampel sehingga pengujian dilakukan sebanyak 4 kali waktu.

Tabel 2.1 Kondisi penyimpanan dan frekuensi pengujian pada uji stabilitas

Kondisi penyimpanan	Produk	Frekuensi pengujian
Kondisi sebenarnya	Zat kimia baru, obat generik, dan obat variasi	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 bulan dan dilanjutkan tiap tahun hingga masa daluarsa habis
Dipercepat	Zat kimia baru, obat generik, dan obat variasi	0, 3, dan 6 bulan

##### 2.2.1.6 Kondisi Penyimpanan

Kondisi penyimpanan pada uji stabilitas dapat dipengaruhi oleh pengemas yang digunakan oleh produk obat. Kemampuan dari pengemas terutama pengemas primer untuk melindungi obat dapat menentukan stabilitas produk obat. Kondisi penyimpanan berdasarkan tipe pengemas dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2. Kondisi penyimpanan produk berdasarkan pengemas yang digunakan

Tipe Pengemas	Kondisi Penyimpanan
Produk dalam pengemas primer yang permeable dengan uap air	$30^{\circ} \text{ C} \pm 2^{\circ} \text{ C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$
Produk dalam pengemas primer yang impermeable dengan uap air	$30^{\circ} \text{ C} \pm 2^{\circ} \text{ C}$
Uji dipercepat	$40^{\circ} \text{ C} \pm 2^{\circ} \text{ C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$

Pengujian jangka panjang dilanjutkan lebih dari 12 bulan hingga mencapai akhir masa simpan. Data stabilitas dari penyimpanan dipercepat dapat digunakan untuk mengevaluasi pengaruh penyimpangan diluar kondisi penyimpanan yang seharusnya dalam waktu yang singkat.

Produk yang sensitif terhadap panas harus disimpan pada kondisi suhu yang rendah yang kemudian dijadikan sebagai suhu penyimpanan jangka panjang, contoh suppositoria. Selain itu, diperlukan pertimbangan khusus pada produk obat yang dapat berubah secara fisik maupun secara kimia jika disimpan pada suhu yang rendah, seperti suspensi dan emulsi, karena dapat meningkatkan viskositas sediaan.

Untuk produk yang mengandung zat kimia baru, maka kondisi penyimpanan untuk uji stabilitas dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3. Disain pengujian stabilitas zat kimia baru

Uji	Kondisi penyimpanan	Jangka waktu minimal pengujian	Jumlah bets
Jangka panjang	$25^{\circ} \text{ C} \pm 2^{\circ} \text{ C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$ Atau $30^{\circ} \text{ C} \pm 2^{\circ} \text{ C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	12 bulan	Minimal 3 bets
Dipercepat	$40^{\circ} \text{ C} \pm 2^{\circ} \text{ C} / 75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 bulan	Minimal 3 bets

Untuk produk obat generik, maka kondisi penyimpanan untuk uji stabilitas dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4. Disain pengujian stabilitas produk obat generik

Uji	Kondisi penyimpanan	Jangka waktu minimal uji	Jumlah bets
Jangka panjang	25° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH Atau 30° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH	12 bulan  12 bulan	Minimal 2 bets untuk sediaan konvensional dan substansi obat stabil Minimal 3 bets untuk sediaan kritis atau substansi obat tidak stabil
Dipercepat	40° C ± 2° C / 75% RH ± 5% RH	6 bulan	Minimal 2 bets

Untuk produk obat yang disimpan di dalam refrigerator, maka kondisi penyimpanan untuk uji stabilitas dapat dilihat pada Tabel 2.5.

Tabel 2.5. Disain pengujian stabilitas produk obat yang disimpan dalam refrigerator

Uji	Kondisi penyimpanan	Jangka waktu minimal pengujian	Jumlah bets
Jangka panjang	5° C ± 3° C	12 bulan	Minimal 3 bets
Dipercepat	25° C ± 2° C / 60% RH ± 5% RH	6 bulan	Minimal 3 bets

Jika ditemukan adanya “perubahan signifikan” antara bulan ke- 3 dan ke-6 penyimpanan pada uji dipercepat, maka masa simpan harus didasarkan pada hasil uji stabilitas jangka panjang. Secara umum, “perubahan signifikan” produk obat didefinisikan sebagai :

1. Terjadi perubahan kadar zat aktif dari nilai awalnya sebesar 5% atau kegagalan dalam mencapai kriteria penerimaan,
2. Terjadi degradasi produk melebihi kriteria penerimaan,

3. Gagal dalam memenuhi kriteria penerimaan dalam hal pemerian, sifat fisik, dan uji fungsional (seperti pemisahan fase),
4. Gagal dalam memenuhi kriteria penerimaan pH,
5. Gagal dalam memenuhi kriteria penerimaan disolusi untuk 12 unit dosis (kapsul atau tablet).

Jika terdapat “perubahan signifikan” yang terjadi pada 3 bulan pertama pengujian stabilitas pada kondisi penyimpanan dipercepat, maka hendaklah didiskusikan mengenai pengaruh jangka pendek penyimpanan diluar kondisi yang seharusnya. Diskusi ini dapat didukung dengan pengujian tambahan pada bets produk obat dengan periode waktu yang lebih pendek daripada 3 bulan, tetapi frekuensi pengujian yang lebih sering. Selain itu, tidak diperlukan pengujian produk obat selama 6 bulan, jika “perubahan signifikan” telah terjadi pada 3 bulan pertama.

Untuk produk obat yang disimpan di dalam *freezer*, maka kondisi penyimpanan untuk uji stabilitas dapat dilihat pada Table 2.6.

Tabel 2.6. Disain pengujian stabilitas produk obat yang disimpan dalam *freezer*

Uji	Kondisi penyimpanan	Jangka waktu minimal pengujian
Jangka panjang	-20° C ± 5° C	12 bulan

Untuk produk obat yang disimpan dibawah suhu -20°C, maka seharusnya diperlakukan berdasarkan pada kasus yang telah terjadi.

#### 2.2.1.7 Sistem penutup wadah

Pengujian stabilitas dilakukan pada bentuk sediaan yang telah dikemas, lengkap dengan sistem penutup wadah. Ketika digunakan pengemas yang bersifat permeable dengan uap air, maka seharusnya pertimbangkan stabilitas isi obat pada kondisi kelembaban yang tinggi. Adanya uap air dapat memberikan efek yang tidak diinginkan pada stabilitas kimia (seperti beberapa antibiotik mengalami hidrolisis) dan stabilitas fisik (seperti berubahnya profil disolusi). Perbedaan

permeabilitas dari jenis bahan pengemas dapat berpengaruh terhadap stabilitas, sehingga diperlukan parameter tertentu untuk bahan pengemas, seperti ketebalan bahan dan koefisien permeabilitas. Namun, kecocokan bahan pengemas yang digunakan untuk produk obat ditentukan oleh karakteristik dari obat tersebut.

#### 2.2.1.8 Evaluasi

Data yang sistematis dalam pelaksanaan dan evaluasi stabilitas produk obat harus dapat menjelaskan hasil dari pengujian fisik, kimia, dan mikrobiologi pada bentuk sediaan. Evaluasi data yang berasal dari uji stabilitas yang tepat, mendukung data yang akan digunakan untuk menentukan mutu dan kinerja produk obat.

Ekstrapolasi adalah cara yang digunakan untuk mendapatkan informasi data masa depan dengan menggunakan data yang diketahui saat ini. Ekstrapolasi digunakan untuk memperpanjang masa simpan dari produk obat melalui uji stabilitas dipercepat. Ekstrapolasi data stabilitas bergantung pada pola perubahan yang terjadi selama uji stabilitas berlangsung. Ekstrapolasi data stabilitas mengasumsikan pola perubahan yang sama terjadi terus menerus hingga melewati data uji stabilitas jangka panjang melalui analisis regresi. Akan tetapi, pola perubahan tidak selalu terjadi terus menerus sehingga diperlukan data uji stabilitas jangka panjang untuk mendukung kebenaran analisis regresi.

Jika data hasil uji stabilitas jangka panjang dan data dipercepat menunjukkan tidak adanya/sedikit perubahan/variabilitas, dapat dikatakan bahwa produk obat akan tetap baik berada dalam kriteria penerimaan selama masa penyimpanan. Jika data hasil uji stabilitas dipercepat menunjukkan bahwa terjadi perubahan yang signifikan, maka lamanya masa simpan atau masa daluarsanya bergantung/ditentukan pada uji stabilitas jangka panjang. Jika data hasil uji stabilitas dipercepat tidak menunjukkan adanya perubahan yang signifikan, maka ekstrapolasi data stabilitas dapat digunakan untuk menentukan masa daluarsa suatu produk obat, dengan pengecualian bahwa ekstrapolasi hanya pada batas waktu tertentu saja, seperti ekstrapolasi hanya sampai 2 tahun ke depan.

Evaluasi tidak hanya mempertimbangkan penetapan kadar, tetapi juga degradasi produk dan sifat lainnya. Metode stabilitas menggunakan data analisis

regresi yang diambil dari disain uji stabilitas untuk memberikan hasil statistik yang valid dalam memperkirakan waktu simpan.

### **2.3 Protokol Uji Stabilitas**

Protokol uji stabilitas adalah dokumen kunci yang digunakan untuk merinci bagaimana suatu proses pengujian stabilitas akan dilaksanakan. Protokol ini berisi paparan pokok mengenai pengambilan sampel, analisa sampel, serta kriteria penerimaan yang menuju pada suatu kesimpulan (BPOM RI, 2006).

Isi dari protokol uji stabilitas yaitu lembar pengesahan, tujuan, alasan, detail produk, bahan pengemas, komposisi produk per tablet, spesifikasi, kondisi penyimpanan dan rencana pengujian, disain pengujian, prosedur pemeriksaan, laboratorium pengujian, catatan, dan dokumentasi. Lembar pengesahan disusun oleh bidang yang menangani masalah stabilitas di dalam Departemen Pemastian Mutu (*Quality Assurance/QA Department*), kemudian diperiksa oleh Kepala Departemen QA, dan disetujui oleh Kepala Divisi Operasi Mutu (*Quality Operation/QO Division*). Tujuan dilakukan pengujian stabilitas adalah untuk mengevaluasi stabilitas produk obat yang dihasilkan tetap konsisten memenuhi persyaratan sesuai spesifikasi produk tersebut selama waktu simpannya. Disain pengujian berisi gambaran pengujian stabilitas, mulai dari frekuensi/jadwal pengambilan sampel, pengujian dan kriteria penerimaannya, beserta jumlah sampel yang diperlukan selama uji stabilitas. Prosedur pemeriksaan hendaklah tersedia di dalam dokumen yang terpisah. Catatan dibuat untuk memberikan informasi terkait pelaksanaan uji stabilitas, dan hasil pengujian akan didokumentasikan dalam bentuk laporan stabilitas.

### **2.4 Laporan Uji Stabilitas**

Menurut Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM RI), yang dimaksud dengan laporan adalah mendokumentasikan aktivitas, temuan, analisa data, dan evaluasi penyimpangan terhadap protokol atau kriteria penerimaan serta menyajikan kesimpulan (BPOM RI, 2006). Laporan stabilitas merupakan kegiatan mendokumentasikan aktivitas pengujian stabilitas, hasil pengujian, analisa data, dan evaluasi penyimpangan terhadap protokol stabilitas/kriteria penerimaan, serta

memberikan kesimpulan stabil atau tidaknya produk obat selama waktu tertentu. Isi laporan stabilitas yaitu lembar pengesahan, detail produk, hasil pemeriksaan/pengujian, kesimpulan, dan catatan bila diperlukan. Hasil pemeriksaan dibuat dalam bentuk tabel dengan parameter pengujian beserta spesifikasinya.

## 2.5 Disain reduksi

Disain pengujian lengkap dilakukan pada semua sampel yang berbeda pada semua titik waktu. Disain reduksi tidak dilakukan pada semua sampel pada semua titik waktu. Jika diperlukan, disain reduksi dapat berubah menjadi desain lengkap ataupun dikurangi. Ada 2 disain pengujian reduksi, yaitu *bracketing* dan *matrixing*.

Bracketing adalah disain jadwal stabilitas yang dilakukan hanya pada sampel dengan posisi ekstrim, misalnya dosis, ukuran, isi wadah, yang diuji pada semua titik waktu seperti pada disain lengkap. Disain ini menganggap bahwa tingkat stabilitas telah terwakili oleh stabilitas sampel ekstrim yang diuji.

Matrixing adalah disain jadwal stabilitas yang dilakukan pada sebagian sampel pada suatu titik tertentu, pada waktu yang lain sebagian sampel lain yang diuji. Disain ini menganggap bahwa pada titik waktu tersebut stabilitas sebagian sampel telah mewakili semua sampel. Dilakukan pada produk yang sama dengan dosis dan nomor bets yang berbeda.

Tabel 2.7. Disain *Bracketing*

Dosis		50 mg			75 mg			100 mg		
Bets		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Ukuran wadah	15 ml	T	T	T				T	T	T
	100 ml									
	500 ml	T	T	T				T	T	T

T = sampel uji

Tabel 2.8. Disain *Matrixing*

Waktu (bulan)			0	3	6	9	12	18	24
D O S I S	S1	Bets 1	T	T		T	T		T
		Bets 2	T	T	T		T	T	
		Bets 3	T		T	T	T	T	T
	S2	Bets 1	T		T	T	T	T	T
		Bets 2	T	T		T	T		T
		Bets 3	T	T	T		T	T	

T = sampel uji

### **BAB 3**

### **PEMBAHASAN**

Stabilitas obat menjadi salah satu kriteria penting yang harus dicapai oleh suatu industri Farmasi karena merupakan tolak ukur mutu obat. Untuk mencapai stabilitas obat, diperlukan suatu rangkaian kegiatan yang saling berkaitan satu dengan lainnya, dimulai dari kegiatan *trial* formulasi hingga obat masuk ke dalam proses produksi. Dalam memformulasikan suatu obat, hendaklah mempertimbangkan stabilitas zat aktif. Hindari zat-zat lain yang dapat berinteraksi dengan zat aktif. Umumnya dipilih zat tambahan yang bersifat inert. Selain itu, proses produksi juga harus menjamin stabilitas zat aktif, misalnya zat aktif mudah terhidrolisis dengan adanya air maka selama proses produksi hindari kontak dengan air. Faktor lain yang harus diperhatikan terkait dengan stabilitas zat aktif yaitu suhu, kelembaban, higroskopisitas, cahaya, dan udara.

Penyimpanan obat sesuai dengan petunjuk penyimpanan dapat menjamin stabilitas obat selama masa simpannya. Akan tetapi, kondisi lingkungan yang berubah dengan cepat dan distribusi obat yang tidak memungkinkan obat disimpan pada suhu yang seharusnya dapat mempengaruhi stabilitas obat. PT. SOHO Industri Pharmasi khusus menangani masalah stabilitas obat dibawah pengawasan Pelaksana Pemenuhan Mutu (*Quality Compliance Executive*). Bidang ini bertugas dalam penanganan *Follow up Stability* (FUS) yaitu uji stabilitas untuk produk-produk yang sudah beredar di pasaran. Uji stabilitas ini dimaksudkan untuk menjamin stabilitas produk obat yang beredar di pasaran, yang mengacu pada protokol stabilitas dari masing – masing obat. Selain digunakan sebagai acuan dalam pengujian stabilitas, protokol stabilitas diperlukan dalam persyaratan registrasi obat ke Badan POM (BPOM). Uji stabilitas dilakukan pada semua produk obat yang telah diluluskan. Pelaksanaan uji stabilitas harus sesuai dengan yang tertulis didalam protokol stabilitas, seperti jadwal pengujian stabilitas. Contoh protokol stabilitas dapat dilihat pada Lampiran 1.

Semua hasil uji stabilitas yang dilakukan hendaklah dicatat dan ditulis secara rapih didalam lembar FUS. PT. SOHO Industri Pharmasi melaksanakan *follow up stability* hingga ED+1. Tujuannya adalah untuk mengetahui stabilitas

obat bila masa daluarsa obat diperpanjang, kecuali produk yang masa daluarsanya 5 tahun uji stabilitasnya hanya dilakukan hingga tahun ke – 5. Perpanjangan masa daluarsa ini dilakukan pada produk yang masih memenuhi persyaratan spesifikasi sampai ED+1. Dari lembar FUS akan didapatkan informasi *trend analysis* stabilitas obat tersebut, seperti pemerian, pH, waktu hancur, disolusi, dan kadar zat aktif. Informasi ini kemudian digunakan untuk membuat laporan stabilitas. Laporan ini hendaklah dibuat segera setelah semua analisa dilakukan. Laporan stabilitas menyimpulkan obat tersebut masih dapat stabil atau tidak dalam periode waktu tertentu. Jika ternyata obat tidak stabil sebelum masa simpannya berakhir atau dalam pengujian stabilitas ditemukan data yang tidak memenuhi persyaratan (TMP), maka data tersebut dikategorikan sebagai *Out of Specification (OOS)*, selanjutnya perlu dilakukan penyelidikan dari formula atau dan catatan bets (*batch record*) produk karena mungkin obat menjadi tidak stabil akibat adanya penyimpangan/deviasi pada saat proses produksi atau adanya kesalahan petunjuk penyimpanan obat yang tertera pada pengemas. Contoh laporan stabilitas dapat dilihat pada Lampiran 2.

Uji stabilitas yang dilakukan harus disesuaikan dengan kondisi sediaan obat tersebut, seperti suhu penyimpanan dan kelembaban relatifnya. Kedua uji stabilitas, baik uji stabilitas jangka panjang maupun dipercepat, sama saja, artinya semua produk diuji stabilitasnya dengan uji stabilitas jangka panjang dan dipercepat, hanya disesuaikan dengan kebutuhan, misalnya BPOM meminta data stabilitas sediaan selama 2 tahun sesegera mungkin untuk proses registrasi, maka dapat dipilih uji stabilitas dipercepat untuk mempersingkat waktu. Uji stabilitas dipercepat dilakukan untuk menggambarkan profil stabilitas hingga masa daluarsanya hanya pada sampai 6 bulan.

Dalam menjamin stabilitas produk obat yang dikirim ke daerah–daerah di Indonesia, PT. SOHO Industri Pharmasi juga membuat protokol stabilitas sediaan obat setelah pengiriman ke daerah tertentu. Daerah ini dipilih berdasarkan rute yang ditempuh paling sulit ataupun waktu pengiriman yang paling lama sehingga paling dapat berpotensi membuat produk menjadi tidak stabil. Tujuannya adalah memastikan obat stabil/tetap berada pada rentang kriteria penerimaan yang telah ditentukan walaupun diberikan *stress* yang cukup besar yang dapat membuat obat

rusak. Industri farmasi hendaklah memastikan bahwa produk obat yang sampai ke tangan konsumen/pasien merupakan produk obat yang bermutu baik/berkualitas. Pelaksanaan uji stabilitas harus disesuaikan dengan jadwal pengujian yang terdapat di dalam protokol stabilitas. Hal ini menjadi penting karena jika pengujian stabilitas terlambat dilakukan, dan baru dapat dilaksanakan setelah lebih dari 2 minggu, maka hasil yang didapatkan dari pengujian kurang akurat dan hendaklah membuat laporan deviasi. Oleh karena itu, diperlukan ketertiban dalam pelaksanaan uji stabilitas sesuai dengan jadwal yang telah ditentukan agar didapatkan hasil pengujian yang akurat, dimana mendukung pengambilan keputusan stabil atau tidaknya produk tersebut.

## **BAB 4**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **4.1 Kesimpulan**

- a. Sistem pengujian stabilitas obat di PT. SOHO Industri Pharmasi berada di bawah pengawasan bagian *Quality Compliance Executive*, departemen *Quality Assurance*, dilaksanakan secara berkala yang dikenal dengan *Follow Up Stability (FUS)*.
- b. Dalam uji stabilitas diperlukan protokol stabilitas setiap produk untuk merinci bagaimana suatu proses pengujian stabilitas akan dilaksanakan.
- c. Disain pengujian stabilitas obat dilakukan sesuai dengan protokol stabilitas yang telah dibuat berdasarkan jenis sediaan, parameter pengujian, suhu penyimpanan, dan waktu simpan obat.
- d. Laporan stabilitas dibuat untuk mendokumentasikan hasil uji stabilitas obat (*follow up stability/FUS*) sehingga mempermudah menilai mutu suatu produk obat.

#### **4.2 Saran**

Dalam pelaksanaan uji stabilitas, diperlukan pengawasan yang ketat agar prosedur pelaksanaannya sesuai dengan yang tertera di dalam protokol stabilitas. Selain itu, jadwal pengujian stabilitas juga perlu diawasi agar dapat dilaksanakan tepat waktu karena adanya keterlambatan dalam jadwal uji stabilitas dapat mempengaruhi ketelitian hasil uji. Laporan stabilitas obat perlu dikumpulkan dan disusun secara rapih untuk memudahkan pemeriksaan kembali stabilitas obat.

## DAFTAR ACUAN

- ACCSQ – PPWG Meeting. (2005). ASEAN Guideline on Stability Study of Drug Product. 9th ACCSQ – PPWG Meeting, Filipina.
- Badan POM RI. (2006). *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Badan POM RI. Jakarta.
- Badan POM RI. (2006). *Petunjuk Operasional Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Badan POM RI. Jakarta.
- Carstensen, J.T. and Rodes, C.T. (2000). *Drug stability*. 3<sup>rd</sup> edition. New York: Marcel Dekker
- ICH Working Group. (2003). *Stability Testing of New Drug Substances and Products*, guideline Q1A (R2)
- ICH Working Group. (2003). *Evaluation for Stability Data*, guideline Q1E

# LAMPIRAN

## Lampiran 1. Protokol stabilitas untuk Amlodipine 5 mg tablet

### 1. LEMBAR PENGESAHAN

### 2. TUJUAN

Untuk menjamin produk yang dihasilkan secara konsisten tetap stabil dan memenuhi persyaratan sesuai spesifikasi produk tersebut selama waktu daluwarsanya.

### 3. ALASAN

Karena uji stabilitas rutin dilakukan untuk setiap produk sebanyak minimal 1 batch per tahun.

### 4. DETAIL PRODUK

Kategori	: Antihipertensi
Nama Produk	: Amlodipine 5 mg Tab
Lokasi produksi	: PT SOHO Industri Pharmasi
Bentuk Sediaan	: Tablet
Kandungan tiap Tablet	: Amlodipine 5 mg
Kemasan	: Strip
Isi	: 1 box @ 3 strip @ 10 tablet
Besar Batch	: Skala Produksi 100,160 tablet
Masa daluwarsa	: 2 tahun

### 5. BAHAN PENGEMAS

Primer : Alufoil Printed; Alufoil Blank

Sekunder : Box Strip

## 6. KOMPOSISI PRODUK PER TABLET

Tidak dapat dilampirkan

## 7. SPESIFIKASI

<b>Parameter Pengujian</b>	<b>Spesifikasi</b>	<b>Metode Pengujian</b>
Pemerian	Tablet bundar cembung warna putih	Visual
Kode Tablet	Muka Atas : Garis Pemisah Muka Bawah : LOGO SOHO	Visual
Waktu hancur	Tidak lebih dari 15 menit	Disintegration tester
Keragaman Bobot	Keragaman Bobot 90%: 118.8 – 131.2 mg/tablet Keragaman Bobot 100%: 112.5 – 137.5 mg/tablet	Analitical balance
Disolusi	Tidak kurang dari 70 % (Q) dalam waktu 45 menit	Disolution tester
Kadar Amlodipine	4.5 – 5.5 mg/tab	HPLC
Keseragaman kandungan	4.2 – 5.8 mg/tab RSD < 6.0 %	HPLC

## 8. KONDISI PENYIMPANAN DAN RENCANA PENGUJIAN

### 8.1 Kondisi Penyimpanan yang Tertera pada Kemasan :

Simpan dibawah suhu 30°C dan terlindung dari cahaya

### 8.2 Rencana Pengujian

Stabilitas Jangka Panjang : Penyimpanan pada suhu 30± 2°C, RH 75± 5%

Titik pengujian (bulan) : 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 (ED), 36 (ED+1) atau

(tahun) : 0, 1, 2 (ED), 3 (ED+1)

## 9. DISAIN PENGUJIAN

## 9.1

<b>Uji Stabilitas Jangka Panjang</b>									
<b>Parameter Pemeriksaan</b>	<b>Jumlah Sampel (Tablet)</b>	<b>Bulan</b>							
		<b>0</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>36</b>
Pemerian	0*	√	√	√	√	√	√	√	√
Kode Tablet	0*	√	-	-	-	-	-	-	-
Waktu hancur	6	√	√	√	√	√	√	√	√
Keragaman Bobot	20	√	-	-	-	-	-	-	-
Disolusi	0*	√	√	√	√	√	√	√	√
Kadar Amlodipine	0*	√	√	√	√	√	√	√	√
Keseragaman kandungan	0*	√	-	-	-	-	-	-	-
Jumlah sampel per titik uji = 26 tablet (dibulatkan menjadi 3 strip)									
Total sampel seluruhnya (7 titik uji) = 21 strip									
Keterangan : * Pemeriksaan dilakukan menggunakan sampel parameter keragaman bobot									

## 9.2

<b>Uji Stabilitas Jangka Panjang</b>					
<b>Parameter Pemeriksaan</b>	<b>Jumlah Sampel (Tablet)</b>	<b>Tahun</b>			
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Pemerian	0*	√	√	√	√
Kode Tablet	0*	√	-	-	-
Waktu hancur	6	√	√	√	√
Keragaman Bobot	20	√	-	-	-
Disolusi	0*	√	√	√	√
Kadar Amlodipine	0*	√	√	√	√
Keseragaman kandungan	0*	√	-	-	-
Jumlah sampel per titik uji = 26 tablet (dibulatkan menjadi 3 strip)					

Total sampel seluruhnya (3 titik uji) = 9 strip
Keterangan : * Pemeriksaan dilakukan menggunakan sampel parameter keragaman bobot

#### 10. PROSEDUR PEMERIKSAAN

Sesuai dengan prosedur pemeriksaan PK PS/P/S/12/XX

#### 11. LABORATORIUM PENGUJIAN

Tempat pengujian : Laboratorium *Quality Control* PT SOHO Industri  
Pharmasi Jl. Pulogadung No. 6 Jakarta

#### 12. CATATAN

- 12.1 Bila terjadi penyimpangan, maka hasil yang didapat harus dilaporkan kepada atasan yang bersangkutan sehingga dapat dilakukan penyelidikan lebih lanjut.
- 12.2 Data 0 bulan (initial) berasal dari data saat produk tersebut diluluskan.
- 12.3 Pemeriksaan Kode tablet, Keragaman Bobot, dan keseragaman kandungan tidak dilakukan uji stabilitas, kecuali pada initial (0 bulan) karena tidak akan mengalami perubahan signifikan hingga waktu kadaluwarsa.
- 12.4 Untuk pemeriksaan stabilitas rutin, 3 batch pertama menggunakan disain pengujian 9.1. Untuk batch ke-4 dan selanjutnya bila tidak ada perubahan, pemeriksaan stabilitas dilakukan sesuai disain pengujian 9.2.

#### 13. DOKUMENTASI

Semua hasil analisa akan dibuat laporan stabilitas setelah analisa selesai dilakukan.

## Lampiran 2. Laporan stabilitas untuk Amlodipine 5 mg tablet

### 1. LEMBAR PENGESAHAN

### 2. DETAIL PRODUK

Nama Produk	: Amlodipine 5 mg Tab
Batch Number	: 810500
Tanggal Mulai Produksi	: Agustus 2008
Kadaluarsa	: Agustus 2010
Kandungan tiap Tablet	: Amlodipine 5 mg
Suhu Penyimpanan	: $30 \pm 2^\circ\text{C}/\text{RH } 75 \pm 5\%$

### 3. HASIL PEMERIKSAAN

Parameter	Spesifikasi	Tahun		
		0	1	2
Pemerian	Tablet bundar cembung warna putih	Tablet bundar cembung, warna putih	Tablet bundar cembung, warna putih	Tablet bundar cembung, warna putih
Disolusi	Tidak kurang dari 70 % (Q) dalam waktu 45 menit	87%	84%	84%
Waktu Hancur	Tidak lebih dari 15 menit	4 menit	3 menit	3 menit
Kadar Amlodipine	4.5 – 5.5 mg/tab	5.1 mg/tab	5.1 mg/tab	4.7 mg/tab

### 4. KESIMPULAN

Dari hasil pemeriksaan produk Amlodipine 5 mg Tab masih stabil sampai dengan tahun ke-2.

## 5. CATATAN

- 5.1 Pemeriksaan stabilitas mengikuti disain pengujian 9.2 pada protokol stabilitas.
- 5.2 Lanjutkan pemeriksaan hingga ED+1 tahun (tahun ke-3), jika hasil baik dapat ditinjau untuk penambahan masa daluwarsanya.