

BAB 2

TINJAUAN UMUM INDUSTRI FARMASI

2.1 Sejarah Singkat PT. Otto Pharmaceutical Industries

PT. Otto Pharmaceutical Industries adalah perusahaan manufaktur farmasi, memproduksi berbagai obat berkualitas dengan tujuan melayani masyarakat secara nasional. PT. Otto Pharmaceutical Industries didirikan pada tanggal 8 April 1963 di Kabupaten Bandung Barat, Jawa Barat. Pada tahun 1981, kepemilikan perusahaan diambil alih oleh Mensa Group (Menjangan Sakti). Bidang usaha Mensa Group terdiri dari beberapa perusahaan yang beragam seperti perdagangan bahan awal obat, produksi obat, distributor obat, alat kesehatan, dan manufaktur peralatan gigi. Pada tahun 1991, PT. Otto Pharmaceutical Industries menjadi salah satu dari sedikit perusahaan farmasi perintis di negeri yang memperoleh sertifikat CPOB. Pada Juni 2005, perusahaan memperoleh sertifikasi ISO 9001: 2000 dari RWTUV GmbH Germany (ISO internasional) sebagai cerminan dari pencapaiannya dalam manajemen kualitas total. Sertifikasi ini terus ditingkatkan hingga sekarang menjadi ISO 9001: 2015 pada tahun 2018.

Pada awal tahun 2007, untuk memenuhi standar cGMP (disyaratkan oleh BPOM - kementerian Pangan dan Obat-obatan setempat dan sejalan dengan Harmonisasi Kesehatan ASEAN) dan untuk membuat produk yang memenuhi standar Internasional. PT. Otto Pharmaceutical Industries mulai berencana membangun pabrik manufaktur baru. Seluruh konstruksi pabrik baru, PT. Otto Pharmaceutical Industries menunjuk konsultan kelas dunia - NNE Pharmaplan - untuk memenuhi standar cGMP, PIC, dan UE untuk konsep desainnya.

PT. Otto Pharmaceutical Industries telah mendapatkan kebijakan halal dengan tujuan agar produk perusahaan lebih terpercaya masyarakat muslim Indonesia, dengan beberapa kebijakan halal yaitu :

1. Seluruh bahan yang digunakan telah disetujui oleh LPPOM MUI.
2. Fasilitas produksi yang digunakan bebas dari bahan babi dan turunannya, serta bahan najis lainnya.
3. Melatih, mengembangkan dan melibatkan seluruh stakeholder perusahaan yang berguna untuk memahami Sistem Jaminan Halal (SJH).
4. Menyediakan sumber daya yang diperlukan untuk penyusunan, penerapan dan perbaikan berkelanjutan Sistem Jaminan Halal (SJH).

2.2 Visi dan Misi Perusahaan

Visi PT. Otto Pharmaceutical Industries adalah menjadi salah satu perusahaan farmasi terkemuka di Indonesia dan Internasional dalam 5 tahun mendatang. Visi tersebut dituangkan dalam misi PT. Otto Pharmaceutical Industries yaitu mendukung peningkatan kualitas kesehatan dengan memproduksi dan memasarkan produk obat-obatan yang inovatif, berkualitas dan yang mempunyai nilai ekonomis bagi semua pihak.

Sebagai bagian dari *Mensa Group*, PT. Otto Pharmaceutical Industries juga menerapkan *Mensa Value* yaitu:

(M) *Meeting Commitment* yaitu menjunjung tinggi tiap komitmen

(E) *Ensuring Balance and Long Lasting Relationship* yaitu mengutamakan keseimbangan hubungan usaha dan hubungan baik jangka panjang

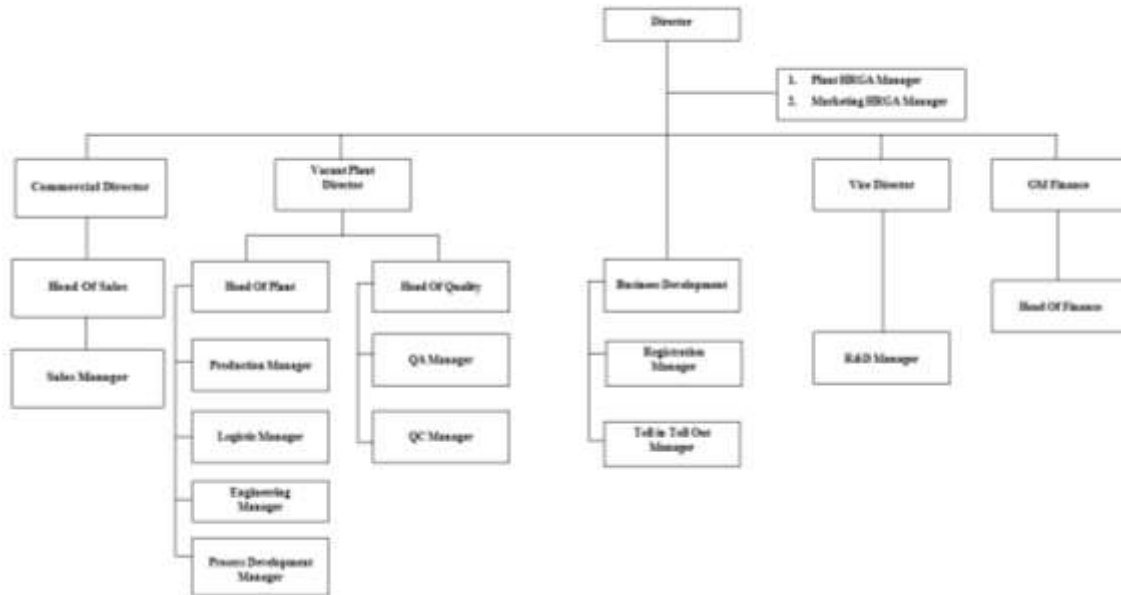
(N) *Nurturing Innovation* yaitu menumbuh kembangkan upaya-upaya inovatif

(S) *Striving for Excellence* yaitu selalu berusaha mencapai yang terbaik

(A) *Assuring continuous improvement* yaitu mengusahakan perbaikan yang berkesinambungan.

2.3 Struktur Organisasi dan Personalia

Berikut merupakan struktur organisasi dan personalia di PT. Otto Pharmaceutical Industries :



Gambar 2.1 Struktur Organisasi dan Personalia PT. Otto Pharmaceutical Industries

2.4 Bangunan dan Fasilitas serta Jenis Obat yang Diproduksi

PT. Otto Pharmaceutical Industries terletak di Jalan Dr. Setiabudhi Km. 12,1, Bandung Barat, Jawa Barat, 1000 m diatas permukaan laut. Lokasi bangunan perusahaan di sekitar daerah wisata dan agroteknologi. PT. Otto Pharmaceutical Industries memiliki luas area 29.090 m² dan luas bangunan adalah 18.234 m². PT. Otto Pharmaceutical memiliki gedung non beta laktam (NBL) dan Gedung Sefalosporin. PT. Otto Pharmaceutical Industries beroperasi di bawah dua jalur terpisah untuk menjalankan produksi Non-betalaktam (NBL) dan Cephalosporin. Jalur produksi Non-betalaktam (NBL) terdiri dari bentuk sediaan tablet, kapsul, sirup, injeksi serbuk dan injeksi cairan, serta menghasilkan obat-obatan dengan kelas terapeitik pada sistem saluran pernafasan (obat flu dan batuk, anti asma dan mukolitik), sistem saluran pencernaan (antasida/antiulcer, antiemetik, enzim pencernaan, laksan dan antidiare), sistem hepatobilier (hepatoprotektor), sistem imun dan anti alergi, sistem kardiovaskuler dan hematopietik (vasodilator, *calcium channel blocker* dan *beta blocker*), antidiabetes, antikonvulsan, sistem neuromuskular (analgesik dan *anxiolytic*), hormon, vitamin dan mineral, suplemen tulang dan sendi, topikal (kortikosteroid dan anti infeksi), sediaan untuk mulut dan obat generik. Jalur produksi sefalosporin memproduksi antibiotik golongan sefalosporin dengan bentuk sediaan kapsul, sirup kering dan injeksi serbuk.

2.5 Tinjauan tentang Pemenuhan Aspek CPOB

2.5.1. Manajemen mutu

Manajemen Mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua aspek baik secara individual maupun secara kolektif, yang akan

mempengaruhi mutu produk (CPOB, 2018). Manajemen Mutu merupakan pengaturan yang dibuat untuk memastikan bahwa obat memiliki mutu yang sesuai tujuan penggunaan. Menurut *International Organization for Standardization* (ISO) 9001:2015 sistem manajemen mutu, merupakan sebuah kesatuan antara struktur organisasi, tanggung jawab, prosedur, proses dan sumber daya yang digunakan serta saling berkaitan dalam menerapkan manajemen kualitas. Penerapan sistem manajemen mutu bertujuan untuk suatu perusahaan industri memastikan konsistensi mutu produk dan jasa yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan perusahaan maupun pelanggan serta mencegah terjadi kegagalan mutu produk atau jasa sepanjang proses produksi.

PT. Otto Pharmaceuticals Industries memiliki kebijakan mutu yaitu memasarkan produk obat-obatan yang inovatif, berkualitas, dan mempunyai nilai ekonomis bagi semua pihak. Kebijakan mutu tersebut diaplikasikan diantaranya dengan memasarkan produk yang bersifat spesifik dan memiliki kualitas yang konsisten untuk memenuhi semua persyaratan regulasi yang relevan dan standar perusahaan agar akhirnya dapat memenuhi tujuan penggunaannya, kebutuhan dan harapan pelanggan, dan kemudian menambahkan nilai yang signifikan pada produk dan layanan. Sumber daya yang memadai dalam proses produksi untuk memastikan bahwa semua pengaturan pengawasan mutu efektif dan dapat dipercaya untuk dilakukan. Penilaian produk jadi mencakup semua faktor yang terkait termasuk kondisi produksi, hasil pengujian selama proses, evaluasi dokumentasi produksi (termasuk pengemasan), sesuai dengan spesifikasi produk jadi dan pemeriksaan produk dalam kemasan akhir. Semua pengkajian pengawasan mutu harus dilakukan

dengan metode yang telah divalidasi atau diverifikasi penggunaan alat yang telah dikalibrasi secara berkala. Dalam setiap proses produksi ditemukan penyimpangan maka harus dicatat sepenuhnya dan diselidiki oleh departemen pengawasan mutu dan dilakukan tindakan yang relevan. Seluruh proses produksi yang dijalankan di PT. Otto Pharmaceuticals Industries telah terstandar yang dibuktikan dengan adanya sertifikat CPOB dan ISO 90001. Untuk menjamin keamanan produk yang diproduksi PT. Otto Pharmaceuticals Industries menerapkan kebijakan halal yaitu seluruh bahan yang digunakan telah disetujui oleh LPPOM MUI, fasilitas produksi yang digunakan bebas dari bahan babi dan turunannya, serta bahan najis lainnya.

2.5.2. *Bangunan dan fasilitas*

Berdasarkan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tahun 2018, prinsip Bangunan-fasilitas untuk pembuatan obat harus memiliki desain, konstruksi dan letak yang memadai, serta dirawat kondisinya untuk kemudahan pelaksanaan operasi yang benar. Tata letak dan desain ruangan harus dibuat sedemikian rupa untuk memperkecil resiko terjadi penyimpangan, kontaminasi silang dan kesalahan lain, serta memudahkan pembersihan, sanitasi dan perawatan yang efektif untuk menghindari kontaminasi silang, penumpukan debu atau kotoran, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat. Bangunan-fasilitas hendaklah didesain sedemikian rupa sehingga memberikan proteksi kepada personel dan lingkungan dari radiasi dan kontaminasi serta memiliki ruangan yang memadai luasnya untuk kegiatan yang dilakukan, memungkinkan alur kerja yang efisien serta komunikasi yang efektif. Seluruh bangunan dan ruangan hendaklah bersih, higienis dan

bebas dari kontaminasi radioaktif (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2018).

Secara umum, Bangunan-fasilitas hendaklah didesain, dikonstruksi, dilengkapi dan dipelihara agar memperoleh perlindungan maksimal terhadap pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah. Bangunan fasilitas hendaklah dipelihara dengan baik, dibersihkan dan didesinfeksi sesuai prosedur tertulis dengan dilakukan pencatatan pembersihan. Seluruh bangunan-fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor dan lingkungan sekeliling bangunan hendaklah dipelihara dalam kondisi bersih dan rapi. Permukaan dinding, lantai, dan langit-langit hendaklah halus, bebas retak, dan bebas sambungan terbuka, tidak melepaskan partikulat, serta memungkinkan pelaksanaan pembersihan. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan diperbaiki bila perlu. Perbaikan serta pemeliharaan bangunan-fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak merugikan mutu obat (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2018). Pasokan listrik, pencahayaan, suhu, kelembaban dan ventilasi hendaklah tepat agar tidak mengakibatkan dampak merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap obat selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap keakuratan fungsi dari peralatan. Pipa, fitting lampu, titik ventilasi, dan instalasi sarana penunjang lain hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa untuk menghindari pembentukan ceruk yang sulit dibersihkan. Pemasangan rangka atap, pipa, dan saluran udara di dalam ruangan hendaknya dihindarkan. Saluran pembuangan air hendaklah cukup besar, didesain, dan dilengkapi dengan bak kontrol untuk mencegah alir balik (Badan

Pengawas Obat dan Makanan, 2018). Area penimbangan disediakan khusus untuk melakukan penimbangan bahan awal, dimana area ini memiliki letak yang terpisah dan didesain khusus serta dapat menjadi bagian dari area penyimpanan atau area produksi. Untuk mencegah atau memperkecil risiko terjadinya kontaminasi silang yang dapat mengakibatkan bahaya medis yang serius, maka suatu sarana khusus dan self contained harus disediakan untuk produksi obat tertentu (antibiotika, hormon, sitotoksik tertentu, preparat biologis, produk dengan kandungan bahan aktif berpotensi tinggi, dan produk non-obat) hendaknya diproduksi di bangunan terpisah (CPOB, 2018). Laboratorium hendaklah terpisah dari area produksi. Area pengujian meliputi analisis kimia, mikrobiologi, dan bahan kemasan. Desain laboratorium disesuaikan dengan kebutuhan dan luas ruangan yang memadai untuk mencegah pencampurbauran dan pencemaran silang. Desain laboratorium hendaklah memperhatikan kesesuaian bahan konstruksi yang dipakai, ventilasi, dan pencegahan terhadap asap. Pasokan udara ke laboratorium hendaklah dipisahkan dari pasokan ke area produksi (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2018). Sarana pendukung berupa ruang istirahat/kantin hendaklah dipisahkan dari area produksi dan laboratorium pengawasan mutu. Sarana mengganti pakaian kerja dan toilet hendaklah disediakan dalam jumlah yang cukup dan mudah diakses. Tempat perbaikan dan perawatan peralatan terpisah dari area produksi (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2018).

2.5.3 *Sarana penunjang kritis*

Sarana penunjang kritis industri farmasi terdiri dari sistem pengolahan air (SPA), sistem tata udara, dan sistem tata udara

bertekanan. Sistem pengolahan air adalah suatu sistem untuk memperoleh air dengan kualitas yang dibutuhkan oleh jenis obat yang dibuat dan memenuhi persyaratan monografi farmakope. Parameter yang perlu diperhatikan dalam SPA adalah tingkat kesadahan, kadar silikat, zat yang terlarut dan tidak terlarut. Jenis air yang biasanya terdapat pada industri farmasi terdiri dari air pasokan (*feed water*), air murni (*purified water*), air dengan tingkat kemurnian yang tinggi/ATPT (*Highly Purified Water*) dan air untuk injeksi (*Water For Injection*). Sistem tata udara adalah suatu sistem yang mengkondisikan lingkungan melalui pengendalian suhu, kelembaban, arah pergerakan udara termasuk pengendalian partikel dan pembuangan kontaminan yang ada di udara. Tujuan dari desain sistem tata udara adalah untuk menyediakan sistem sesuai dengan ketentuan CPOB untuk memenuhi kebutuhan perlindungan produk dan proses sejalan dengan persyaratan *Good Engineering Practice* (GEP) (seperti keandalan, perawatan, keberlanjutan, fleksibilitas, dan keamanan). Parameter kritis tata udara yang dapat mempengaruhi produk adalah suhu, kelembaban, partikel udara (*viabel* dan *nonviable*), perbedaan tekanan antar ruang dan pola aliran udara, volume alir udara dan pertukaran udara, dan sistem filtrasi udara.

Sistem udara bertekanan termasuk juga parameter kritis yang ada di industri farmasi karena berdampak langsung pada kualitas produk. Sistem udara bertekanan sangat penting untuk dikendalikan terutama yang berkontak langsung dengan produk, agar mutu obat yang diterima oleh pasien terjaga (BPOM, 2018).

2.5.4 Alur proses produksi

Produksi dalam suatu industri farmasi merupakan suatu proses atau kegiatan dari menyiapkan bahan baku kemudian mengolah atau membuatnya menjadi suatu produk hingga pengemasan, menghasilkan dan/atau mengubah bentuk suatu produk sediaan farmasi. Kegiatan produksi hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan dan memenuhi ketentuan CPOB yang menjamin senantiasa menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu serta memenuhi ketentuan izin pembuatan dan izin edar. Seluruh pelaksanaan kegiatan produksi seperti penanganan bahan dan produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi oleh personil yang kompeten (CPOB, 2018). Departemen yang bertanggung jawab pada terhadap proses produksi adalah departemen produksi. Secara umum alur proses produksi di PT. Otto Pharmaceuticals Industries diawali dengan departemen Produksi akan menerima rencana produksi yang dibuat oleh departemen logistik bagian *Production Planning* untuk 1 minggu kedepan. Proses produksi yang dilakukan meliputi produksi sediaan solid, liquid, dan sediaan steril injeksi. Sebelum proses produksi dimulai terlebih dahulu dilakukan *line clearance* dengan tujuan untuk memastikan kondisi ruangan produksi telah sesuai, sehingga tidak ada potensi kontaminasi silang yang terjadi selama proses produksi.

Proses produksi sediaan solid dimulai dengan penimbangan bahan baku yang dilakukan oleh departemen logistik bagian gudang (*warehouse*). Setelah proses penimbangan, bagian gudang akan melakukan serah terima bahan baku dengan personil

produksi di *raw material room* Personil produksi akan melakukan pemeriksaan terhadap bahan baku meliputi nomor batch, jumlah bahan, nama bahan, kode bahan, ED bahan, dll. Proses selanjutnya adalah proses granulasi. Terdapat 2 metode granulasi, yaitu granulasi basah yang dilakukan untuk material yang tahan terhadap pemanasan dan granulasi kering digunakan untuk bahan yang tidak tahan akan pemanasan. Granulasi basah dilakukan dengan mencampur bahan aktif pada larutan binder, sedangkan granulasi kering dilakukan dengan menggunakan mesin kompaktor. Setelah granulasi dilanjutkan dengan proses pengayakan, proses ini bertujuan untuk membentuk granul dengan ukuran yang seragam. Setelah pengayakan dilakukan campur massa, pada proses ini, semua granul dicampur hingga homogen dan siap cetak. Selama proses pencetakan dilakukan *in process control* (IPC) yaitu dilakukan pemeriksaan terhadap kekerasan, waktu hancur, kerapuhan, keseragaman ukuran, keragaman bobot, keseragaman kandungan, dan disolusi. Untuk tablet *coating*, proses *coating* diawali dengan pembuatan larutan coating. Tablet yang akan di coating perlu dipanaskan terlebih dahulu, hal ini bertujuan agar saat penyemprotan, larutan coating dapat menempel dengan baik dan tablet tidak saling menempel. Alasan tablet dilakukan proses coating yaitu untuk menutupi rasa dan bau yang tidak enak, menunda pelepasan obat, estetika, dan stabilitas. *In process control* (IPC) setelah tablet di *coating* yaitu pengukuran kenaikan bobot tablet. Tablet yang telah dicetak akan melewati proses pengecekan kandungan metal dalam tablet dengan cara melewati tablet pada *metal detector*. Kandungan metal yang dicek diantaranya besi (Fe), non-ferous, dan *stainless steel*. Selanjutnya

dilakukan proses pengemasan primer menggunakan strip dan pengemasan sekunder serta tersier. IPC yang dilakukan selama proses pengemasan diantara tes kebocoran, penandaan, dan kelengkapan.

PT. Otto Pharmaceuticals Industries juga memproduksi sediaan liquid yang dibuat *closed system machine* yang terintegrasi dengan pipa-pipa dan di dalamnya terdapat *cleaning in process* (CIP). Tahapan awal proses produksinya hampir sama seperti pada produksi sediaan solid. Dimulai dari serah terima bahan atau material dari gudang ke bagian produksi. Kemudian personil produksi akan melakukan pengecekan kesesuaian material atau bahan yang meliputi nomor batch, jumlah bahan, nama bahan, kode bahan, ED bahan, dll. Selanjutnya dimulai dengan proses *mixing*. Proses *mixing* merupakan proses mencampur dua atau lebih bahan atau campuran bahan menjadi satu larutan. Selama proses *mixing*, yang menjadi IPC yaitu viskositas, homogenitas, densitas, dan pH. Selanjutnya melakukan proses *filling* dan pengemasan primer. Botol yang akan digunakan sebagai kemasan primer sediaan *liquid* terlebih dahulu dibersihkan dengan teknik *blowing* yaitu membersihkan botol menggunakan udara bersih. Selama proses *filling* dilakukan IPC, yaitu tes kebocoran dan kontrol volume sediaan. Selanjutnya produk dilakukan proses pengemasan sekunder yaitu *cartooning*. IPC yang dilakukan selama proses pengemasan diantara tes kebocoran, penandaan, dan kelengkapan.

PT. Otto Pharmaceuticals Industries juga memproduksi sediaan steril injeksi. Proses produksi sediaan steril dilakukan di kelas A dengan *background* kelas B. Setelah proses produksi dilakukan proses pengemasan primer menggunakan vial dan ampul. Setelah proses

pengemasan primer dilakukan visual *inspection* yang dilakukan dibawah pencahayaan dengan latar belakang hitam dan putih. Parameter yang diinspeksi selama proses ini adalah volume dan ada tidaknya partikel dalam sediaan. Proses ini dilakukan di kelas F. Setelah proses visual *inspection* dilakukan proses pengemasan primer, sekunder, dan tersier.

2.5.5 Kegiatan Pemastian Mutu

Pemastian Mutu merupakan tindakan sistematis yang dilakukan untuk mendapat kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi sehingga produk yang dihasilkan selalu memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2018). Sistem Mutu yang diterapkan di suatu Industri Farmasi hendaknya dapat menjamin:

1. Realisasi produk diperoleh dengan mendesain, merencanakan, mengimplementasikan, memelihara dan memperbaiki sistem secara berkesinambungan sehingga secara konsisten menghasilkan produk dengan atribut mutu yang tepat;
2. Pengetahuan mengenai produk dan proses dikelola pada seluruh tahapan siklus hidup;
3. Desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memperhatikan ketentuan CPOB;
4. Kegiatan produksi dan pengawasan diuraikan secara jelas dan mengacu pada ketentuan CPOB;
5. Tanggung jawab manajerial diuraikan secara jelas;
6. Pengaturan ditetapkan untuk pembuatan, pemasok dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar; seleksi dan

- pemantauan pemasok, dan untuk memverifikasi setiap pengiriman bahan berasal dari pemasok yang disetujui;
7. Proses tersedia untuk memastikan manajemen kegiatan alih daya;
 8. Kondisi pengawasan ditetapkan dan dipelihara dengan mengembangkan dan menggunakan sistem pemantauan
 9. Pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, sedapat mungkin, produk disimpan, didistribusikan dan selanjutnya ditangani agar mutu tetap dipertahankan selama masa kadaluarsa obat; dan
 10. Tersedia proses inspeksi diri dan/atau audit mutu yang mengevaluasi efektivitas dan penerapan Sistem Mutu Industri Farmasi secara berkala.

Sistem manajemen mutu perlu dilakukan pengkajian secara berkala untuk mengidentifikasi peluang perbaikan produk, proses dan sistem yang berkelanjutan. kegiatan sistem manajemen mutu juga hendaknya ditetapkan serta didokumentasikan. Dokumentasi yang dilakukan juga perlu mendeskripsikan sistem manajemen mutu termasuk tanggung jawab manajemen.

Menurut peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tahun 2018, Industri Farmasi wajib mengendalikan aspek kritis kegiatan salah satunya melalui Validasi dan Kualifikasi selama siklus hidup produk dan proses. Apabila terdapat rencana perubahan pada fasilitas, peralatan, ataupun sarana penunjang lain yang dapat mempengaruhi mutu dari suatu produk maka perlu didokumentasikan dan dilakukan validasi. Tujuan dari dilakukannya Validasi dan Kualifikasi adalah untuk

menjamin proses produksi yang berulang memberikan hasil yang konsisten dan sesuai spesifikasi.

Validasi dan kualifikasi merupakan aspek yang termasuk dalam manajemen risiko mutu, oleh karena itu cakupan validasi dan kualifikasi fasilitas, peralatan, sarana penunjang, serta proses harus didasarkan pada penilaian risiko yang perlu dijustifikasi dan didokumentasikan. Kegiatan ini juga hendaknya dilakukan oleh personel yang telah terlatih dan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan. Dalam rangka memudahkan kegiatan validasi, elemen kunci dalam program kualifikasi dan validasi ditetapkan dan didokumentasikan dalam bentuk Rencana Induk Validasi (RIV). Isi dari dokumen tersebut sedikitnya mencakup :

- a. kebijakan kualifikasi dan validasi;
- b. struktur organisasi termasuk peran dan tanggung jawab pada kegiatan kualifikasi dan validasi;
- c. ringkasan fasilitas, peralatan, sistem, dan proses dan status kualifikasi dan validasi;
- d. pengendalian perubahan dan penanganan penyimpangan pada kualifikasi dan validasi;
- e. pedoman dalam pengembangan kriteria keberterimaan;
- f. acuan dokumen yang digunakan;
- g. strategi kualifikasi dan validasi, termasuk rekualifikasi, bila diperlukan.

Selain itu dapat membuat protokol validasi untuk menetapkan sistem, atribut, dan parameter kritis, serta kriteria keberterimaan agar setiap proses yang dilakukan memiliki hasil yang konsisten (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2018). Protokol validasi tertulis harus

dibuat untuk merinci kualifikasi dan validasi yang akan dilakukan dan disetujui oleh Kepala Bagian Pemastian Mutu. Dokumen-dokumen yang digunakan untuk proses validasi dan kualifikasi hendaklah disahkan oleh personel dengan wewenang yang sesuai. Apabila terdapat pergantian dari protokol validasi maka perubahan tersebut harus dijustifikasi secara ilmiah. selain itu, apabila hasil dari proses validasi tidak memenuhi kriteria keberterimaan yang telah ditetapkan, maka penyimpangan tersebut perlu dilakukan pencatatan dan investigasi secara menyeluruh kemudian dibuat dalam bentuk laporan.

Pengambilan hasil dan kesimpulan dari proses validasi harus dibandingkan dengan kriteria keberterimaan yang telah disetujui sebelumnya. Pelulusan kualifikasi dan validasi proses hendaklah disahkan oleh personel yang bertanggung jawab baik sebagai bagian dari persetujuan laporan validasi maupun sebagai dokumen ringkasan terpisah. Persetujuan bersyarat untuk melanjutkan ke tahap kualifikasi berikutnya dapat diberikan jika kriteria keberterimaan tertentu atau penyimpangan belum sepenuhnya ditangani namun tersedia penilaian yang terdokumentasi bahwa tidak ada dampak signifikan pada kegiatan selanjutnya (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2018). Terdapat beberapa macam Validasi yang ditetapkan di COPB tahun 2018 yakni validasi proses (Validasi prospektif dan validasi konkuren), validasi metode analisa, dan validasi pembersihan. Validasi proses terdiri dari validasi proses prospektif yang dilakukan sebelum suatu produk dipasarkan. Validasi Konkuren merupakan validasi yang dilakukan selama proses produksi rutin. Selanjutnya yaitu validasi metode analisa. memiliki tujuan untuk menunjukkan bahwa metode analisis yang

digunakan sesuai dengan tujuannya. Metode analisis yang perlu divalidasi yaitu uji disolusi untuk obat, uji identifikasi, pengujian impuritas, dan prosedur penetapan kadar. Karakteristik validasi yang menjadi perhatian yakni akurasi, presisi, ripitabilitas, spesifisitas, batas deteksi, linearitas, dan rentang.

Validasi pembersihan dilakukan untuk mengkonfirmasi efektivitas dari prosedur pembersihan. Poin penting yang diperhatikan seperti penentuan batas kandungan residu, bahan pembersih, dan pencemaran mikroba. Batas yang ditentukan hendaklah dapat dicapai dan diverifikasi. Interval waktu antara penggunaan alat dan pembersihan juga perlu divalidasi begitu pula dengan antara pembersihan dan penggunaan kembali. Validasi prosedur pembersihan setidaknya dilakukan 3 (tiga) kali berurutan dengan hasil yang memenuhi syarat untuk mengkonfirmasi bahwa prosedur tersebut telah tervalidasi.

Kualifikasi hendaklah mempertimbangkan semua tahap mulai dari pengembangan awal sesuai spesifikasi penggunaan sampai akhir penggunaan. Menurut PerBPOM Nomor 13 tahun 2018 kualifikasi yang perlu dilakukan yakni kualifikasi desain, kualifikasi instalasi, kualifikasi operasional, kualifikasi kinerja, dan kualifikasi ulang.

2.5.6 *Kegiatan Pengawasan Mutu*

Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOB yang mencakup pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta mencakup organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan. Bahan tidak boleh diluluskan untuk digunakan dan produk tidak boleh diluluskan untuk dijual atau didistribusi sampai mutunya dinilai memuaskan

(CPOB, 2018). Pengawasan mutu tidak terbatas pada kegiatan laboratorium tetapi juga terlibat dalam semua keputusan yang berkaitan dengan mutu produk. Bagian pengawasan mutu harus *independent* (tidak bergantung) dengan bagian produksi dan dibawah tanggung jawab dan wewenang seorang dengan kualifikasi dan pengalaman yang sesuai, yang membawahi satu atau beberapa laboratorium, serta merupakan bagian dari sistem manajemen mutu (*Quality Management System*) dalam upaya menjamin mutu setiap produk yang dihasilkan (CPOB, 2018).

Pengawasan mutu di industri menjadi tanggung jawab departemen QC (*Quality Control*). Tugas utama departemen QC adalah memastikan bahan awal untuk produksi obat memenuhi spesifikasi yang ditetapkan untuk identitas, kekuatan, kemurnian, kualitas, dan keamanannya, memastikan bahwa tahapan-tahapan proses produksi obat telah dilaksanakan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan, memastikan bahwa semua pengawasan selama proses produksi (*In Process Control/IPC*) dan pemeriksaan laboratorium terhadap suatu *batch* obat telah dilaksanakan dan *batch* tersebut memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan, dan melakukan program uji stabilitas. Pada PT. Otto Pharmaceuticals Industries, terdapat 2 laboratorium yang digunakan untuk kontrol kualitas yaitu laboratorium kimia dan mikrobiologi. Pada laboratorium kimia dilakukan pengujian terhadap bahan baku, bahan kemas, produk ruahan/antara, penyimpanan sampel pertinggal, verifikasi metode analisa, dan pengujian air. Pada laboratorium mikrobiologi dilakukan uji sterilitas dan uji endotoksin untuk sediaan steril injeksi dan bahan baku steril. Untuk sediaan *liquid injection* dilakukan uji

bioburden. Untuk sampel non steril dilakukan uji batas cemaran mikroba. Laboratorium mikrobiologi juga rutin melakukan monitoring ruang secara mikrobiologi selama proses produksi sediaan steril dan non steril dilakukan.

Secara umum proses pengujian atau analisis oleh departemen QC dimulai ketika terdapat permintaan analisa (*request for analysis*) yang masuk. Permintaan analisa dapat datang dari bagian gudang untuk pemeriksaan bahan baku dan bahan kemasan, bagian produksi untuk sampel rutin seperti IPC, dan departemen QA untuk sampel validasi. Untuk bahan awal, setelah LPB (Laporan Penerimaan Barang) diterima oleh departemen QC, maka analis *sampling* akan melakukan *sampling* berdasarkan instruksi pengambilan sampel dan menempelkan label bahwa sampel telah diambil. Analis akan memeriksa kesesuaian identitas yang tertera pada wadah sampel dengan *form* permintaan analisa dan form pengambilan sampel. Selanjutnya analis melakukan serangkaian pengujian berdasarkan metode analisa dan mencatat tiap data pada lembar kerja laboratorium. Setelah proses analisa selesai, analis akan membuat laporan hasil analisa. Pada analisa bahan baku dan bahan kemasan bila hasil uji memenuhi spesifikasi maka personil QC akan menempelkan label "*release*", atau label "*reject*" pada wadah bahan awal dan produk antara yang ditolak. Sedangkan untuk pengawasan selama proses baik pengolahan dan pengemasan, hasil analisa yang dituangkan dalam laporan analisa nantinya diberikan kepada departemen QA untuk dimasukkan dalam catatan pengolahan bens dan diperiksa untuk meluluskan produk jadi. Bila selama pengujian terdapat hasil uji di luar spesifikasi (HULS), maka harus dilakukan investigasi sesuai SOP

HULS. Apabila tidak ditemukan kesalahan laboratorium yang jelas, harus dibuat laporan penyimpangan sesuai dengan SOP Penanganan Deviasi. Kejadian HULS harus dicatat pada *form* HULS.