

PENERAPAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK (CPOB) DI INDUSTRI FARMASI PT. COMBIPHAR, PADALARANG

Apelia Candra Rini
Program Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jatinangor - Sumedang

ABSTRAK

Industri Farmasi merupakan salah satu industri yang regulasinya diatur secara ketat mulai dari proses pengelolaan bahan awal, produksi, hingga pendistribusian produk jadi. Hal ini dilakukan agar konsumen mendapatkan kualitas produk yang bermutu tinggi yakni memiliki khasiat (*efikasi*), keamanan (*safety*), dan dapat diterima oleh pengguna (*acceptable*). Di Indonesia, setiap hal yang dapat mempengaruhi mutu dari produk tersebut diatur dalam Cara Pembuatan Obat yang Baik. Oleh karena itu PT. Combiphar sebagai Industri Farmasi wajib memenuhi persyaratan CPOB dalam kegiatan proses pembuatan obat dimana CPOB sebagai salah satu pedoman dan panduan agar mampu menghasilkan produk yang bermutu tinggi.

Kata Kunci : Industri farmasi, CPOB, kualitas obat

ABSTRACT

Pharmaceutical industry is one industry that have strict regulation, ranging from the management process of starting material, production, and distribution of finished product. This is done so that consumers get the high quality products that have efficacy, safety, and can be accepted by the user. In Indonesia, every aspect which can affect the quality of the product is regulated under Good Manufacturing Practice. Therefore PT. Combiphar as a Pharmaceutical Industry must meet the requirements of GMP in the manufacturing process of the drug as the GMP are the guidelines to be able to produce a high quality product.

Key words : Pharmaceutical industry, GMP, drug quality

PENDAHULUAN

Obat merupakan bahan atau paduan bahan, termasuk produk biologi yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi, untuk manusia (Depkes RI, 2009). Pemerintah harus menjamin kualitas dan ketersediaan obat dalam rangka menyelenggarakan Sistem Kesehatan Nasional (SKN). Pemerintah melalui Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) bertugas menjamin persyaratan kualitas mutu produk sediaan farmasi sehingga memenuhi keamanan penggunaan (*safety*), persyaratan mutu khasiat (*efficacy*), dan kualitas mutu produk (*quality*). Jaminan mutu produk obat tidak cukup jika sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi mutu harus dibentuk ke dalam produk itu sendiri, mulai bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personil yang terlibat.). Salah satu langkah pemerintah adalah dengan membuat pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang dituangkan dalam Keputusan Menteri

Kesehatan No.43/Menkes/SK/11/1988 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik.

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) adalah cara pembuatan obat yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai dengan persyaratan dan tujuan penggunaan (BPOM RI, 2012). Setiap industri farmasi di Indonesia harus memenuhi persyaratan CPOB dalam pelaksanaan proses produksinya. Hal ini dibuktikan dengan sertifikat CPOB, yaitu dokumen sah yang merupakan bukti bahwa industri farmasi telah memenuhi persyaratan CPOB dalam membuat satu jenis bentuk sediaan obat yang diterbitkan oleh Kepala Badan POM.

Di dalam CPOB terdapat uraian mengenai sistem manajemen mutu, personalia, bangunan, peralatan, sanitasi dan higiene, produksi, pengawasan mutu, inspeksi diri, audit mutu, audit dan persetujuan pemasok, penanganan keluhan terhadap obat, penarikan kembali obat dan obat kembalian, dokumentasi, pembuatan analisis berdasarkan kontrak, dan validasi dan kualifikasi. Kemudian, tersedia juga pedoman teknis pelaksanaan dalam industri farmasi yang terangkum dalam Petunjuk Operasional Penerapan

CPOB. Oleh karena itu Industri Farmasi sebagai badan usaha yang memiliki izin dari Menteri Kesehatan untuk melakukan kegiatan pembuatan obat atau bahan obat wajib memenuhi persyaratan CPOB dalam kegiatan proses pembuatan obat atau bahan obat. Selain itu, industri farmasi juga wajib melakukan farmakovigilans pasca produksi, yaitu seluruh kegiatan tentang pendeteksian, penilaian (*assessment*), pemahaman, dan pencegahan efek samping atau masalah lainnya terkait dengan penggunaan obat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif. Pengambilan data dilakukan di PT. Combiphar, Padalarang selama masa Praktek Kerja Profesi Apoteker (PKPA) Industri pada tanggal 3-28 Februsri 2014.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Manajemen Mutu

Industri farmasi harus membuat obat sedemikian rupa agar sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar (registrasi) dan tidak menimbulkan risiko yang membahayakan penggunaannya karena tidak aman, mutu rendah atau tidak efektif. Manajemen bertanggung jawab untuk pencapaian tujuan ini melalui suatu kebijakan mutu, yang memerlukan partisipasi dan komitmen dari semua jajaran di semua departemen di PT. Combiphar, para pemasok dan para distributor.

Dalam menjalankan sistem pemastian mutu PT. Combiphar didukung dengan ketersediaan personil yang kompeten, bangunan dan sarana serta peralatan yang cukup dan memadai. PT. Combiphar yang mengutamakan mutu menerapkan pemastian mutu secara konsisten dan didukung oleh desain dan pengembangan produk yang baik. Dalam manajemen mutu, PT. Combiphar berpedoman pada CPOB dan standar dari PIC/S serta TGA. Combiphar juga mengadopsi standar dari ISO 9001:2000 sebagai acuan manajemen mutu.

Untuk mengawasi dan memastikan bahwa semua produk yang diproduksi konsisten sesuai persyaratan yang berlaku, PT. Combiphar telah memiliki departemen QA untuk memastikan mutu produk jadi dan departemen QC untuk mengawasi mutu bahan baku dan bahan pengemas.

PT. Combiphar melakukan pengkajian mutu produk yang telah diproduksi selama satu tahun melalui *Annual Product Review* (APR). APR ini merupakan tanggung jawab bagian *Quality Assurance* (QA) yang dalam pelaksanaannya melibatkan seluruh bagian dalam divisi pabrik yang terkait dengan mutu produk, terutama bagian produksi dan *product development*. Melalui APR,

PT. Combiphar melakukan pengkajian terhadap seluruh produk yang telah dihasilkan dan dievaluasi secara menyeluruh untuk menentukan apakah perlu dilakukan tindakan perbaikan atau pencegahan terkait dengan proses pembuatan obat.

B. Personalia

PT. Combiphar telah melakukan pembagian tanggung jawab dan wewenang yang jelas dalam struktur organisasinya agar dapat dihasilkan kinerja perusahaan yang optimal. Pembagian tugas setiap departemen, unit, hingga seksi telah ditetapkan dan hal ini tergambar pada *job description* untuk masing-masing posisi. Hal tersebut sesuai dengan ketentuan CPOB agar masing-masing bagian dapat menjalankan tugasnya secara efektif, dan tidak tumpang tindih.

Di PT. Combiphar, posisi kepala departemen produksi, kepala departemen pemastian mutu (QA), kepala unit *Quality Control* (QC), kepala departemen *Supply Chain Management*, kepala departemen pengembangan produk dijabat oleh apoteker, dimana apoteker merupakan personil kunci yang tepat pada posisi tersebut dan merupakan seorang apoteker yang terdaftar dan terqualifikasi.

Untuk memenuhi personil yang memiliki kualifikasi dan pengalaman praktis, PT. Combiphar juga secara bertahap menyelenggarakan *training*. Terdapat dua jenis *training* yakni *training GMP* (*Good Manufacturing Practice*) dan *training non-GMP*. *Training GMP* yakni *training* yang diselenggarakan oleh unit GMP Compliance untuk karyawan baru maupun lama yang membutuhkan *training* berkaitan dengan penerapan CPOB. *Training non-GMP* diselenggarakan oleh masing-masing Bagian/Departemen.

Industri farmasi merupakan industri yang berhubungan langsung dengan bahan obat, pelarut kimia, dan zat berbahaya sehingga beresiko tinggi terhadap karyawannya. Oleh karena itu, PT. Combiphar memberikan perhatian terhadap kesehatan para karyawan dengan melakukan *General Check Up* yang dilakukan rutin setiap tahun bagi seluruh karyawan. PT. Combiphar juga memberikan tunjangan kesehatan serta melengkapi fasilitas pabrik dengan klinik kesehatan, alat-alat keselamatan kerja, dan peralatan P3K untuk mengantisipasi gangguan kesehatan yang mungkin dialami oleh para karyawan.

C. Bangunan dan Fasilitas

Bangunan di PT. Combiphar sudah disesuaikan dengan ketentuan CPOB. Di dalam CPOB dijelaskan bahwa bangunan pengawasan mutu, pemastian mutu, departemen teknik dan sarana pendukung lain seperti generator dan instalasi pengolahan limbah harus terpisah dari bangunan produksi. Bangunan di PT. Combiphar memiliki desain, konstruksi, serta letak yang

memadai agar memudahkan pelaksanaan kerja, pembersihan, dan pemeliharaan. Lokasi bangunan dibuat sedemikian rupa untuk menghindari pencemaran dari lingkungan sekitarnya, seperti pencemaran dari udara, tanah dan air, serta dari kegiatan industri lain yang berdekatan. Selain itu, lokasi gedung terlindung dari pengaruh cuaca, banjir maupun rembesan melalui tanah dan terbebas dari masuk dan bersarangnya binatang pengerat, kutu atau serangga.

Bangunan berada di lingkungan industri, cukup berdekatan dengan lingkungan penduduk tetapi memiliki sistem Instalasi Pengolahan Air limbah (IPAL) yang baik sehingga tidak mempengaruhi lingkungan penduduk sekitar serta selalu dilakukan pemantauan lingkungan dengan parameter BOD, COD, TSS dan pH sesuai SK Gubernur Jawa Barat No. 6 tahun 1999 tentang Baku Mutu Limbah Cair bagi Kegiatan Industri di Jawa Barat.

Konstruksi dan desain bangunan PT. Combiphar sesuai dengan ketentuan CPOB, seperti:

- Sudut-sudut di ruang produksi berbentuk lengkungan dengan lantai dan dinding dilapisi epoksi sehingga permukaannya licin, rata, dan mudah dibersihkan.
- Penutup *fitting* lampu, ventilasi, dan instalasi lainnya dibuat rata dengan langit-langit sehingga meminimalkan adanya celah yang dapat menyebabkan penumpukan debu.
- Pemasangan pipa di ruangan produksi dengan cara digantungkan dengan menggunakan siku pada jarak tertentu dari dinding sehingga memudahkan pembersihan serta sudah dilengkapi dengan arah aliran.
- Sarana penunjang produksi, seperti *air handling unit* (AHU), pipa saluran air, kabel listrik diletakkan di luar ruangan produksi.
- Adanya *dust collector* di beberapa ruangan produksi untuk mencegah terjadinya kontaminasi silang dan mengendalikan jumlah partikel sesuai dengan kelas ruangan.

Terdapat dua jenis ruangan di bangunan produksi yaitu *black area* dan *grey area*. Masing-masing area memiliki tekanan udara berbeda untuk mencegah terjadinya kontaminasi silang. Tekanan udara *black area* tidak dapat masuk ke *grey area*. Pengontrolan perbedaan tekanan antar ruangan dilakukan dengan menggunakan *Magnehelic* yang terpasang di dinding luar ruangan.

Kegiatan seperti penerimaan bahan, karantina barang masuk, penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas, penimbangan dan penyerahan bahan atau produk, pengolahan, dan pencucian dilakukan pada area yang telah ditentukan. Selain itu, ruang untuk mengganti pakaian kerja, membersihkan diri, dan toilet telah tersedia dalam jumlah yang cukup, toilet berada dekat koridor sebelum masuk ke ruang ganti pakaian sedangkan ruang ganti pakaian berhubungan langsung dengan area produksi

namun letaknya terpisah karena dipisahkan oleh *airlock*.

Ruang proses pengolahan dan pengemasan primer PT. Combiphar menggunakan kelas E ini dikarenakan produk yang diproduksi adalah produk non steril. Pada ruang kelas E dibagi menjadi dua kelas yaitu kelas E umum ($RH \leq 70\%$) dan kelas E khusus ($\leq 40\%$), tetapi kelas E yang digunakan pada PT. Combiphar yaitu kelas E umum bukan kelas E khusus, hal ini terkait dengan produk yang diproduksi, produk yang diproduksi ini tidak termasuk dengan pengolahan bahan-bahan yang bersifat higroskopis seperti sediaan *effervescent* maupun zat aktif yang memiliki sifat kimia tidak tahan terhadap kelembapan rendah. Kelas E mempunyai persyaratan dimana jumlah maksimum partikel adalah $3.520.000/m^3$ (ukuran partikel 0,5 μm) dan 29.000 (ukuran partikel 5 μm) sedangkan jumlah mikroba PT. Combiphar menetapkan sebesar 100 cfu (untuk pengukuran menggunakan metode cawan papir) dan 200 cfu/ m^3 (metode slit to agar). Untuk mengendalikan jumlah partikel di ruangan produksi digunakan *HVAC* dengan *AHU* yang berbeda untuk setiap alur produksi. Hal ini dilakukan untuk mencegah terjadinya *cross contamination* antar produk.

Area penyimpanan PT. Combiphar memiliki kapasitas yang cukup memadai untuk menyimpan dengan rapi dan teratur berbagai bahan awal, produk antara, produk ruahan, produk jadi, produk dalam status karantina, produk yang telah diluluskan, produk yang ditolak serta produk yang dikembalikan. Area penyimpanan selalu dipantau dan dicatat suhu maupun kelembapan setiap hari, termasuk area penyimpanan bahan baku yang khusus. Obat psikotropika maupun prekursor psikotropika disimpan pada area yang terjamin keamanannya, yakni disimpan pada tempat khusus berupa jeruji besi dan terkunci.

D. Peralatan

Menurut CPOB, 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 desain serta seragam dari bets ke bets dan untuk memudahkan pembersihan serta perawatan. Selain itu, peralatan yang digunakan hendaklah memudahkan pembersihan serta perawatan agar dapat mencegah kontaminasi silang, penumpukan debu atau kotoran dan hal-hal yang berdampak buruk pada mutu produk.

Peralatan yang ada di PT. Combiphar telah sesuai persyaratan CPOB, yaitu peralatan telah didesain ditempatkan, dan dirawat sesuai dengan tujuannya. Penempatan mesin produksi seperti mesin *super mixing*, *fluid bed dryer*, cetak tablet, *stripping* telah ditempatkan dan dirawat sesuai tujuan penggunaannya, yaitu terletak di masing-masing ruang sesuai proses produksi yang

berlangsung. Hal ini bertujuan untuk mencegah dan meminimalisir terjadinya kontaminasi silang antara produk satu dengan produk yang lain. Selain itu, hal ini akan memudahkan pengoperasian, perawatan dan pembersihannya. Masing-masing ruang tempat peralatan yang pengoperasiannya dapat menimbulkan banyak debu dilengkapi dengan *dust collector* untuk mencegah kontaminasi silang dengan produk lain. Sedangkan suku cadang, asesori dan perkakas bengkel untuk mesin produksi disimpan di ruangan khusus dalam area produksi. Desain peralatan manufaktur juga memudahkan perawatan dan pembersihan serta terdapat prosedur tertulis yang rinci dalam penanganannya serta selalu dicatat dalam *log book*. Dalam *log book* juga dibuat pencatatan validasi pembersihan dan pembersihan yang telah dilakukan termasuk tanggal dan personil yang melaksanakannya. Peralatan setelah digunakan memproduksi produk yang berbeda juga selalu dibersihkan untuk mencegah kontaminasi silang. Alat timbang, alat pengukur tekanan udara, dan peralatan pengukur lain dikalibrasi secara rutin dan diberi label yang berisi tanggal kalibrasi hingga masa berlaku, seperti alat pengukur tekanan udara di area produksi yang dikalibrasi tiap enam bulan sekali. Alat timbang diverifikasi tiap hari sebelum digunakan untuk membuktikan bahwa kapasitas, ketelitian dan ketepatannya memenuhi spesifikasi yang dipersyaratkan.

Peralatan produksi di *main building* PT Combiphar pada pencetakan tablet dilengkapi *metal detector* untuk mendeteksi cemaran/serpihan logam yang mungkin timbul karena kerusakan mesin (*punch, die, dll*). Pemakaian peralatan yang terbuat dari gelas juga dihindari untuk melindungi produk dari pencemaran serpihan/pecahan gelas.

Permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan awal, produk antara atau produk jadi bersifat inert, yaitu tidak menimbulkan reaksi yang dapat mempengaruhi identitas, mutu, atau kemurnian di luar batas yang ditentukan. Peralatan produksi di PT Combiphar terbuat dari *stainless steel* tipe 316 L (tipe ini memiliki kandungan karbon yang lebih sedikit dibandingkan tipe 316 dengan komposisi antara lain, krom 16-18%, nikel 10-14%, dan molibden 2-3% dengan atau tanpa elektropolis) sesuai dengan rekomendasi dari CPOB.

Dalam pengoperasian mesin, operator berpedoman pada Instruksi Kerja (IK) guna menghindari ketergantungan pada satu orang operator dan memastikan bahwa semua proses yang dilakukan sama meskipun dilakukan oleh personel yang berbeda. Setiap peralatan diberi tanda, nomor pengenalan serta status penggunaan alat. Waktu perawatan dan pembersihan alat dilakukan sesuai dengan jadwal produksi. Pembersihan diserahkan kepada bagian yang menggunakan alat dimana prosedur pembersihan yang dilakukan harus sesuai

dengan instruksi kerja. Prosedur pembersihan di PT. Combiphar telah divalidasi oleh unit validasi.

E. Sanitasi dan Higiene

Pemberlakuan sistem sanitasi dan higiene di PT. Combiphar telah sesuai dengan ketentuan dalam CPOB. Tindakan sanitasi pada peralatan dilakukan melalui dua aspek, yaitu pembersihan dan penyimpanan peralatan. Pembersihan peralatan yang dapat dipindahkan dibersihkan di ruang pembersih tersendiri yang terpisah dari ruangan lain, sedangkan peralatan besar yang bersifat statis atau tidak dapat dipindah maka pembersihannya dilakukan di tempat. Pembersihan peralatan dilakukan setiap kali terjadi pergantian produk dan untuk peralatan yang memproduksi produk yang sama dilakukan pembersihan secara berkala (*periodic maintenance*). Pembersihan peralatan dilakukan menggunakan desinfektan. Metode pembersihan yang digunakan harus divalidasi untuk memastikan bahwa tingkat kebersihan yang dihasilkan setiap metode sudah memadai dan juga dilakukan dokumentasi dengan menempelkan status pembersihan peralatan.

Tersedia prosedur tertulis yang rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan. Prosedur tersebut didokumentasikan dan dikaji secara berkala. Sistem pest control juga dilakukan dalam rangka pemeliharaan bangunan untuk menghindari bersarangnya binatang pengerat dan serangga, semut, cicak atau binatang lainnya dalam bangunan pabrik. Dalam sistem pest control ini di PT. Combiphar dipegang oleh pihak ketiga.

Sistem higiene perorangan diberlakukan bagi setiap personil yang akan masuk ruang produksi baik itu petugas produksi, petugas lain, maupun tamu yang berada di ruang produksi. Personil telah mengikuti instruksi cara menggunakan pakaian mulai dari luar, masuk ruang produksi, sampai masuk ruang produksi. Pakaian pelindung yang digunakan oleh personil mulai dari tutup kepala, masker, sarung tangan, baju terusan tanpa saku, sampai sepatu telah sesuai dengan CPOB. Juga telah terdapat aturan bagi personil yang mengidap penyakit maupun luka terbuka agar tidak masuk ruang produksi. Berbagai poster juga telah ditempatkan sesuai tempatnya, seperti poster cara mencuci tangan dan poster cara penggunaan pakaian sesuai CPOB. Pada area produksi, area gudang, laboratorium, dan area lain juga disediakan ruangan khusus untuk minum dan telah diberi tanda.

Untuk menjamin kebersihan ruangan produksi, disediakan ruang penyangga yang berfungsi sebagai pembatas antara ruang penyangga yang berfungsi antara *grey area* dan *black area*. Dalam hal ini ruang penyangga alur barang dan alur personil terpisah. Karyawan dilarang merokok, makan, minum, atau menyimpan makanan dan minuman di dalam ruang produksi

dan laboratorium atau ruangan lain yang kemungkinan dapat menurunkan kualitas produk.

Untuk memudahkan pengawasan, warna pakaian yang digunakan tiap kelas berbeda. Prosedur hygiene ini tidak hanya berlaku bagi personil produksi saja, tapi juga berlaku bagi semua orang yang hendak memasuki ruang produksi.

F. Produksi

Proses produksi yang dilakukan di PT. Combiphar dilaksanakan dengan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan dan memenuhi ketentuan CPOB. Hal ini dilakukan untuk menjamin menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu serta memenuhi ketentuan izin pembuatan dan izin edar (registrasi).

Departemen produksi dipimpin oleh seorang manajer, asisten manajer dan production pharmacist yang merupakan apoteker. Apoteker di departemen produksi bertugas untuk memastikan bahwa produk senantiasa memenuhi persyaratan CPOB, yaitu dengan membuat dokumen SOP yang berisi instruksi kerja maupun prosedur mutu yang dijadikan pedoman bagi para personil untuk melakukan penanganan terhadap bahan dan produk jadi (penerimaan, pengambilan, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi).

Di PT. Combiphar semua bahan awal (bahan baku, bahan pengemas, *trading dose*) telah masuk dalam daftar pemasok yang disetujui (*List approval manufactured*). Sebelum bahan awal masuk ke dalam gudang bahan baku, bahan awal akan dikarantina dan dilakukan identifikasi oleh bagian gudang terhadap kesesuaian kondisi barang dengan surat jalan, invoice, dan *CoA (Certificate of Analysis)*. Setelah dilakukan pemeriksaan (identitas, kemurnian, dan parameter lain) bahan awal oleh *Quality Control* dan dinyatakan lolos, bahan awal dapat di *release* dan digunakan untuk proses produksi. Pemeriksaan bahan awal yang dilakukan oleh *Quality Control* terutama untuk identifikasi zat aktif dilakukan *sampling* ke semua wadah dan untuk eksipien adalah $\sqrt{n} + 1$ (dengan n = jumlah wadah bahan baku). Semua penimbangan bahan harus diikuti *print* penimbangan. Pencatatan bahan awal yang masuk telah menggunakan sistem computerisasi SAP.

Bahan awal yang disimpan didalam gudang telah sesuai dengan CPOB yakni tergantung dengan kestabilan bahan awal. Untuk bahan awal yang ditolak, ada dua kemungkinan, bahan yang bersal dari supplier lokal dikembalikan langsung, sedangkan bahan dari supplier import tetap dimasukkan ke gudang dan dilaporkan oleh *warehouse supervisor* bersama *Quality Control* kepada bagian finance dan purchasing untuk ditindaklanjuti. Penanganan bahan awal import yang ditolak tersebut telah sesuai dengan CPOB

yakni disimpan ditempat khusus yang dikunci serta diberi label warna merah dengan tulisan *rejected*.

Untuk penimbangan produksi, dilakukan oleh seksi dispensing di Ruang Dispensing, tepatnya di bawah *Laminar Air Flow* yang disebut *LAF dispensing booth*. *LAF dispensing booth* menjadikan ruangan dibawahnya masuk kriteria kelas A. Dengan adanya *LAF dispensing booth*, resiko *cross contamination* saat penimbangan dapat dicegah. Biasanya penimbangan dilakukan satu hari sebelum proses produksi. Penimbangan satu bets bahan awal dilaksanakan dalam satu kali tahap dan setelah selesai dilakukan pembersihan pada bagian alat timbang dan sekitarnya. Hasil timbangan akan diklarifikasi oleh bagian *Quality Control* dan kemudian disimpan di ruang *staging out of dispensing material* untuk menunggu proses selanjutnya, seperti *mixing* dan *coating*.

Selama proses produksi dilakukan pengawasan selama proses dimaksudkan untuk memantau hasil dan memvalidasi kinerja dari proses produksi yang mungkin merupakan penyebab variasi karakteristik selama proses berjalan. Setelah melalui proses produksi, bahan akan menjadi produk ruahan yang akan dikemas ke dalam pengemas blister, strip, maupun botol.

G. Pengawasan Mutu

Pengawasan mutu merupakan bagian yang esensial dari Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) agar tiap obat yang dibuat memenuhi persyaratan mutu sesuai. Pengawasan mutu meliputi semua fungsi analisis yang dilakukan di laboratorium termasuk pengambilan contoh, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan obat jadi.

Mutu bahan baku, bahan pengemas, dan produk jadi dikendalikan melalui metode analisis yang dibuat oleh *Product Development* dengan mengacu pada literatur USP, BP, JP, EP. Setiap ada perubahan atau modifikasi pada metode tersebut maka dilakukan validasi kembali. Alat-alat analisa pun dikalibrasisecara berkala sesuai dengan prosedur yang telah baku.

Pengambilan sampel yang dilakukan QC yaitu zat aktif dilakukan identifikasi 100%, sedangkan untuk eksipien dengan menggunakan pola $\sqrt{n} + 1$ (dengan n = jumlah wadah bahan baku) agar sampel yang diambil representatif. Petugas pengambil sampel selalu memberi label pada wadah sampel mencakup nama bahan sampel, nomor bets, tandatangan petugas *sampling* dan tanggal *sampling*. Sampel pertinggal diambil untuk tiap bets tiap produk dan disimpan sampai ED produk +1 tahun. Jumlah sampel pertinggal yang diambil yaitu dua kali jumlah sampel yang dibutuhkan untuk pengujian lengkap.

Petugas pengawasan mutu melakukan penempelan label *approve*, seperti pada kemasan

tempel 1 per palet, pada bahan aktif per wadah, pada ekspresi diatas 25 wadah diberi seal 3 label.

PT Combiphar telah memenuhi persyaratan CPOB aspek bangunan dan fasilitas untuk laboratorium pengawasan mutu, seperti telah terdapat ruang untuk instrumen, tempat untuk menyimpan sampel yang akan diuji, tempat penimbangan bahan uji, tempat penyimpanan pelarut dan pereaksi, serta ruang penyimpanan sampel pertinggal. Timbangan analitik diletakkan diatas meja khusus tahan getas yang terbuat dari batu marmer.

Laboratorium terpisah secara fisik dari ruang produksi, laboratorium pengawasan selama proses yang terdapat di ruang produksi, tersedianya peralatan yang memadai untuk menunjang pemeriksaan terhadap produk yang diuji, tersedianya lemari tertutup untuk bahan beracun dan bahan mudah terbakar, serta adanya *emergency shower* dan pembasah mata dekat area kerja laboratorium. Personil yang bekerja di pengawasan mutu harus memiliki keahlian khusus dalam hal kefarmasian, kimia, dan mikrobiologi serta mendapatkan pelatihan yang dibutuhkan. Setiap personil sebelum memasuki laboratorium QC harus mengenakan pakaian khusus berupa jas laboratorium, sepatu khusus, masker, kacamata serta sarung tangan.

H. Inspeksi Diri , Audit Mutu, Audit dan Persetujuan Pemasok

Tujuan inspeksi diri adalah untuk melakukan penelitian apakah seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu selalu memenuhi CPOB. Inspeksi diri dilakukan dengan dasar seluruh tata kerja dari segi yang mungkin dapat berpengaruh pada jaminan mutu perlu ditinjau kembali secara jujur dan objektif dengan tujuan mengetahui dan menghindarkan cacat kerja (kritis, berdampak besar, berdampak kecil) untuk memastikan bahwa setiap langkah dalam pembuatan obat dilakukan secara benar dan seksama.

Secara garis besar audit mutu ini terbagi kedalam 2 bagian, yaitu internal dan eksternal. Program inspeksi diri dan audit mutu yang dilakukan oleh PT Combiphar dirancang dan dilaksanakan dengan melibatkan semua pihak yang terkait dan dapat bersifat internal pabrik maupun dari pihak eksternal pabrik. Inspeksi diri dilaksanakan oleh Departemen *Quality Assurance*, yaitu unit GMP. GMPc ini merangkul tiga bidang, yaitu : audit, CAPA, dan training.

1). Audit (internal dan eksternal)

Audit internal ini terbagi kedalam 4 level, yaitu: level I, II, III dan IV.

- a. Level I audit yang dilakukan antar unit atau antar seksi, audit ini dilakukan minimal 3 bulan sekali, dimana GMPc mengontrol pelaksanaan dan pasca audit nya.

- b. Level II adalah training atau audit dengan cara mendatangkan pihak dari luar, seperti *all plant* dan per departemen, audit ini dilakukan minimal satu tahun sekali.

- c. Level III adalah audit yang dilakukan oleh pihak *principle and licensor*, audit ini hanya di lakukan oleh masing masing pihak dari produk *toll*.

- d. Level IV adalah audit yang dilakukan oleh lembaga pengawasan seperti BPOM, MUI, dan badan regulasi lainnya, dimana audit ini biasanya dilakukan secara mendadak dan satu kali setahun.

Inspeksi juga dilakukan oleh BPOM pada PT Combiphar sebagai bentuk pengawasan terhadap pelaksanaan CPOB di Industri Farmasi. Selain di audit, PT Combiphar juga melakukan audit secara teratur kepada supplier dan pabrik *toll out manufacturing* (audit eksternal). Audit ini biasanya dilakukan satu kali lima tahun, kecuali terjadi hal hal yang menyebabkan keharusan dilakukan inspeksi lebih cepat dari yang ditentukan seperti berkurangnya performance dari pihak ketiga atau adanya komplain. Inspeksi diri juga dilakukan oleh setiap departemen. Laporan audit dan inspeksi diri ini kemudian akan di evaluasi oleh management perusahaan dan mengambil tindakan perbaikan dan pencegahan yang diperlukan (*Corrective and Preventive Action/CAPA*).

2). CAPA (*corrective and preventive action*)

CAPA biasanya dilakukan satu kali sebulan, tetapi disesuaikan lagi dengan sistem dari masing masing owner. CAPA didapatkan dari adanya :

- a. Audit
- b. Deviasi
- c. Evaluasi

3). Training

Pihak GMPc akan berkerja sama dengan pihak HCD (*Human Capital Development*), dilakukan *training need analysis* dan selanjutnya akan dijadwalkan pelaksanaannya dan dilakukan evaluasi. Ada dua macam pelatihan di PT. Combiphar, yaitu pelatihan CPOB dan non-CPOB. Pelatihan CPOB dilakukan berdasarkan riwayat temuan audit, sehingga topik dari pelatihan disesuaikan dengan temuan audit tersebut. Pelatihan non-CPOB merupakan pelatihan selain materi yang terdapat dalam CPOB. Pelatihan non-CPOB dikoordinir oleh masing-masing bagian.

I. Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembalian

1) Penanganan Keluhan (*Complaintt*)

Keluhan (*complaintt*) adalah suatu pengaduan dari pelanggan atau konsumen mengenai kualitas, kuantitas, khasiat dan keamanan terkait produk. Keluhan bisa berasal dari internal perusahaan

seperti dari bagian marketing, maupun dari eksternal seperti PBF, klinik, apotek, dan pasien. Keluhan dibagi menjadi 3 jenis, yaitu:

- a. *Quality Complaint*, keluhan terkait kualitas mutu produk, seperti adanya kerusakan terhadap produk mulai dari kerusakan fisik, kimia, maupun biologis. Contoh kasus seperti kerusakan fisik/kimia : label rusak, tutup botol yang bocor, perubahan viskositas, bentuk, warna produk, kemasan/dus yang rusak. Untuk contoh kerusakan biologis yaitu pertumbuhan mikroba atau jamur.
- b. *Medical Complaint*, keluhan terhadap produk terkait efek farmakologis yang ditimbulkan, terutama efek merugikan terkait pemakaian produk, seperti efek samping, dosis, efektivitas, dll. Beberapa efek merugikan yang bisa menjadi sumber keluhan antara lain alergi (seperti mual, muntah, diare atau gatal-gatal), keracunan, produk tidak berkhasiat, atau respon klinis yang rendah dan efek samping lain dari yang telah disebutkan pada penandaan.
- c. *Commercial Complaint*, keluhan terhadap produk terkait ketersediaan produk di pasaran, seperti dari pihak PBF maupun bagian marketing. Hal ini terkait pada proses pendistribusian sehingga produk susah didapatkan

Sedangkan keluhan berdasarkan tingkatan resiko yang ditimbulkan produk dikategorikan menjadi 3 macam sebagai berikut.

- a. Minor, yaitu komplain mengenai produk yang tidak berdampak pada kualitas produk tersebut.
- b. Major, yaitu komplain mengenai produk yang berdampak pada kualitas produk tersebut.
- c. Critical, yaitu komplain mengenai produk yang berdampak pada kualitas dan keamanan produk tersebut.

Alur penanganan *complaint* di PT Combiphar dimulai dari munculnya pengaduan keluhan yang diterima oleh bagian *customer care*, kemudian dideskripsikan jenis keluhan, produk yang dikeluhkan, nomor bets, dan sumber keluhan. Selanjutnya *complaint* di-submit ke bagian *Quality Assurance* (QA) untuk di-*assessment* jenis dan tingkatan resikonya. Investigasi dilakukan selama 15 hari kerja (HK) setelah keluhan diterima untuk keluhan yang bersifat kritikal, dan 30 HK untuk keluhan major dan minor. Hal ini dilakukan untuk mencari sumber masalah (*root cause*) dari keluhan yang disampaikan. Sebelum dilakukan investigasi QA membentuk sebuah tim yang bertanggung jawab terhadap penyelidikan keluhan tersebut. Penyelidikan dilakukan dengan terlebih dahulu mempelajari keluhan yang diterima, kemudian memeriksa ulang catatan bets (*batch record*), catatan pengemasan bets, dan hasil pengujian dari nomor bets produk yang dikeluhkan. Contoh obat

yang dikeluhkan dibandingkan juga dengan sampel pertinggal (*retained sample*) dari bets yang sama. Dari penyelidikan yang dilakukan, kemudian dibuat laporan investigasi yang telah dilakukan dan dilanjutkan dengan konfirmasi terhadap keluhan. Berdasarkan investigasi, keluhan dapat dikategorikan pihak perusahaan menjadi dua, yaitu *justified*, yaitu perusahaan mengakui bahwa keluhan yang timbul memang kesalahan/kelalaian pihak perusahaan dalam produksi atau *unjustified*, yaitu mengkonfirmasi bahwa kesalahan yang timbul berasal dari pihak eksternal perusahaan seperti pada saat distribusi atau penyimpanan. Penggolongan ini dapat dijelaskan dengan uji *challenge test* untuk membandingkan produk yang dikomplain dengan *retained sample*. Akan tetapi, pihak PT Combiphar tetap bersedia mengganti produk yang dikeluhkan dengan produk baru baik itu *justified complaint* maupun *unjustified complaint*. Hal ini dilakukan untuk menjaga hubungan baik dengan pihak-pihak yang memberikan keluhan tersebut.

Selanjutnya, keluhan yang diterima oleh PT Combiphar harus dievaluasi dengan melakukan peninjauan informasi keluhan, pemeriksaan atau pengujian terhadap *retained sample* serta contoh yang diterima, dan penelitian kembali semua data dan dokumentasi yang berkaitan. Berdasarkan penelitian dan evaluasi tersebut, penarikan kembali satu *batch* atau seluruh produk akhir yang bersangkutan, atau tindakan lain yang tepat. Tiap keluhan yang menyangkut kerusakan produk dicatat dan catatan keluhan dikaji secara berkala untuk mengidentifikasi hal yang spesifik atau masalah yang berulang terjadi.

2) Penarikan Kembali (*Recall*)

Penarikan kembali (*Recall*) adalah kegiatan menarik kembali produk dari semua mata rantai distribusi apabila ditemukan adanya produk yang tidak memenuhi persyaratan mutu, keamanan dan penandaan atau adanya efek merugikan kesehatan tergantung tingkatan resikonya. Hal ini sering disebut juga dengan Penarikan Kembali Obat Jadi (PKOJ). Pemrakarsa PKOJ dapat dilakukan oleh:

- a. Internal perusahaan (PT Combiphar), merupakan penarikan satu atau beberapa bets atau seluruh produk tertentu dari semua tingkatan distribusi obat atas inisiatif internal PT Combiphar itu sendiri karena ditemukannya ketidakstabilan produk pada *retained sample*, sehingga perlu peninjauan ulang pada formulasi produk tersebut.
- b. Pihak *Principal*, merupakan penarikan produk di pasaran atas perintah dari pihak ketiga yang melakukan *Toll In* ke PT Combiphar.
- c. Pihak *Licensor*, merupakan penarikan produk obat lisensi di pasaran yang

dilakukan PT Combiphar atas perintah dari pihak pemberi lisensi obat (*licensor*).

- d. Pemerintah (BPOM), merupakan penarikan produk obat di pasaran atas perintah dari BPOM terkait temuan dan investigasi yang dilakukan di pasaran.

Penarikan Kembali Obat Jadi (PKOJ) berdasarkan keseriusan dan cacat produk dibagi menjadi 3 jenis sebagai berikut.

- a. Kelas 1: produk dapat mengancam nyawa dan dapat menimbulkan resiko serius bagi kesehatan. Produk yang bersangkutan harus segera ditarik secepatnya dari semua tingkatan distribusi kurang dari 24 jam. Apabila produk tersebut merupakan obat OTC, produsen wajib membuat pengumuman di media massa. Contohnya adalah salah dosis, kontaminasi mikroba pada produk steril, dll.
- b. Kelas 2: produk beresiko terhadap kesehatan tetapi tidak serius. Contohnya adalah kesalahan label, kontaminasi mikroba pada produk nonsteril, dll. Produk segera ditarik dalam waktu kurang dari 48 jam sejak pemberitahuan.
- c. Kelas 3: produk tidak memberikan bahaya signifikan terhadap kesehatan. Contohnya adalah salah label kadaluwarsa, salah tutup botol, dll. Produk segera ditarik dalam 5 hari kerja sejak pemberitahuan.

Penarikan Kembali Obat Jadi (PKOJ) berdasarkan tingkatan luas distribusi dibagi menjadi 4 tingkat sebagai berikut.

- a. Tingkat 1: produk ditarik sampai ke distributor pusat (PBF Pusat).
- b. Tingkat 2: produk ditarik sampai ke tingkat distributor cabang (PBF Cabang).
- c. Tingkat 3: produk ditarik sampai ke tingkat sarana penjualan/outlet, seperti apotek, rumah sakit, atau puskesmas.
- d. Tingkat 4: produk ditarik sampai ke *user* (pasien dan dokter).

Setelah dilakukan penarikan kembali produk dari pasaran, perusahaan harus membuat laporan *recall* kepada BPOM yang berisi alasan *recall*, rekonsiliasi, tingkat distribusi, konfirmasi pelanggan bahwa sudah menerima surat PKOJ, laporan pemusnahan, dan CAPA (*Corrective and Preventive Action*). Efektivitas penarikan kembali produk harus lebih dari 99,9%. Oleh karena itu, minimal dilakukan penarikan kembali produk sekali dalam setahun, yaitu dengan melakukan *mock recall* untuk mengetahui kesiapan produsen untuk melakukan prosedur *recall*. *Mock recall* ini diwajibkan oleh Badan POM untuk dilakukan setahun sekali oleh Departemen QA kepada distributor produsen tersebut. Surat pemberitahuan *recall* diberikan kepada distributor dan Badan

POM, tetapi untuk *mock recall* tidak perlu dilaporkan kepada Badan POM dan hanya diperiksa saat audit dari Badan POM.

3) Produk Kembali

Produk kembali merupakan produk yang dikembalikan dari semua mata rantai distribusi ke pabrik. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti kesalahan pemberian identitas produk, salah pengiriman, kadaluwarsa, keluhan reaksi merugikan, dan keluhan cacat mutu. Produk kembali (*return*) yang dikembalikan kepada PT. Combiphar dibagi menjadi dua jenis, yaitu :

- a. Produk *expired date*

Pengembalian produk *expired date* dibatasi hanya dapat dikembalikan satu bulan sebelum tanggal *expired date* dan satu bulan setelah tanggal *expired date*. Setelah itu, pengembalian produk tidak dilayani. Produk *expired date* ini dikumpulkan di tempat khusus untuk kemudian dimusnahkan.

- b. Produk rusak/cacat

Produk yang rusak/cacat dapat dikembalikan kepada PT. Combiphar saat ini sangat jarang terjadi dan harus memenuhi syarat, yaitu mendapatkan *approval* dari divisi marketing yang berpusat di Jakarta. Produk yang rusak/cacat ini diperiksa oleh QC. Jika dari pemeriksaan QC produk tersebut layak dijual kembali, dapat dilakukan *reprocess* atau *repack*. Sedangkan produk yang tidak layak untuk dijual kembali dapat dikumpulkan untuk kemudian dimusnahkan.

Produk kembali yang diterima di pabrik kemudian dikarantina. Selanjutnya dilakukan penelitian, pemeriksaan dan pengujian oleh bagian *Quality Control* (QC) sesuai prosedur untuk menentukan tindak lanjut. Produk kembali dapat dikategorikan menjadi 3, yaitu:

- a. Produk kembali yang masih memenuhi spesifikasi dan dapat dikembalikan ke gudang obat jadi (*finished good*)
- b. Produk kembali yang dapat diproses ulang (*reprocess*)
- c. Produk kembali yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang (*reprocess*)

Keputusan untuk melakukan proses ulang (*reprocess*) dilakukan oleh pimpinan perusahaan (*VP Manufacturing*) atas dasar pertimbangan yang seksama. Produk yang diproses ulang harus diberikan nomor bets baru dan harus dilakukan pendokumentasian secara seksama.

J. Dokumentasi

Berdasarkan pendistribusiannya, dokumen di PT. Combiphar dibagi menjadi 2 jenis, yaitu dokumen terkontrol dan dokumen tidak terkontrol. Dokumen terkontrol merupakan dokumen dengan pendistribusian yang terpantau melalui daftar

distribusi sedangkan dokumen tidak terkontrol merupakan dokumen yang didistribusikan diluar daftar distribusi. Berdasarkan pembuatannya, dokumen dibagi menjadi 2 jenis, yaitu dokumen internal dan dokumen eksternal. Dokumen internal merupakan dokumen yang dibuat dan berlaku di PT. Combiphar serta didistribusikan secara terkendali (contohnya SOP, *master batch*, dll.) sedangkan dokumen eksternal merupakan dokumen yang dibuat selain oleh PT. Combiphar tetapi berlaku di PT. Combiphar (contohnya surat keputusan menteri atau peraturan dari pemerintah).

Dokumen di PT Combiphar terdiri dari 4 level, yaitu:

1. Level 1 : berisi dokumen kebijakan mutu (visi & misi perusahaan).
2. Level 2 : berisi dokumen prosedur mutu (tata cara pengerjaan sesuatu yang melibatkan banyak bagian di perusahaan, disahkan oleh *VP Manufacturing*).
3. Level 3 : berisi dokumen instruksi kerja (*detail SOP* yang spesifik untuk personalia dan memiliki ruang lingkup yang lebih sempit, disahkan oleh *QAO Manager*).
4. Level 4 : berisi catatan mutu (*worksheet*, *log book*, *form* yang merupakan dokumen pendukung prosedur mutu atau instruksi kerja).

Dokumen-dokumen tersebut kemudian disosialisasikan secara tercatat kepada semua pihak yang terkait dengan dokumen tersebut. Daftar distribusi berisi nomor, bagian, nama, jenis dokumen, dan paraf. Daftar distribusi ini membantu untuk menelusuri keberadaan dokumen bila perlu dilakukan penarikan terhadap dokumen yang sudah tidak berlaku. Untuk dokumen asli diberi cap berwarna biru keunguan dengan tulisan MASTER DOKUMEN, untuk dokumen terkontrol diberi cap berwarna biru keunguan dengan tulisan *CONTROLLED COPY*, dan untuk dokumen tidak terkontrol diberi cap berwarna merah dengan tulisan *UNCONTROLLED COPY* dengan posisi diagonal. Setiap cap tersebut diberi tanggal dan ditandatangani oleh *QA Function Supervisor*.

Dokumen akan berlaku maksimal setelah 20 hari kerja sejak disahkan. Dokumen berlaku selama maksimal 3 tahun. Setelah berusia 3 tahun, dokumen mengalami kaji ulang. Jika dokumen dinilai masih relevan, maka pada dokumen tersebut akan diberi cap KAJI ULANG maksimal sebanyak 3 kali (masa perpanjangan dokumen maksimal 9 tahun) sedangkan bila dokumen dinilai sudah tidak relevan lagi, maka dokumen tersebut diberi cap berwarna merah TIDAK BERLAKU dan harus dibuat dokumen baru melalui Form Usulan Perubahan Dokumen. Dokumen yang sudah tidak berlaku tersebut *master* dokumennya disimpan selama 7 tahun sedangkan *copy* dokumennya

dihancurkan menjadi bagian kecil yang tidak dapat tersatukan kembali sebelum dimusnahkan.

K. Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak

Pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak pada dasarnya terbagi menjadi dua, yaitu *toll out* dan *toll in*. *Toll out* dilakukan misalnya dari PT. Combiphar ke perusahaan industri farmasi lainnya, sedangkan *toll in* dari industri farmasi lain ke PT. Combiphar. Pemberi kontrak menilai kompetensi penerima kontrak dengan melakukan audit secara komprehensif kepada penerima kontrak. Produksi *toll in*, PT. Combiphar membuatkan CoA dan CoA ini menjadi dasar pemberi kontrak untuk release produk tersebut. Kontrak yang dilakukan juga dapat berupa *repack* dimana PT. Combiphar melakukan penambahan penandaan pada kemasan yaitu pemberian HET (Harga Eceran Tertinggi) dan mencantumkan nama PT. Combiphar sebagai pihak yang menerima *toll in*.

Toll out dilakukan apabila fasilitas di PT. Combiphar tidak memadai atau terjadi *overload* atau kurang memenuhinya fasilitas proses produksi. Pada kegiatan *toll out*, formula berasal dari PT. Combiphar, sedangkan untuk analisis bahan baku dan bahan pengemas, tergantung dari mana bahan tersebut berasal. Jika PT. Combiphar yang menyuplai, maka semua bahan baku dianalisis oleh PT. Combiphar. Apabila bahan baku dan bahan pengemas berasal dari perusahaan lain atau penerima kontrak, maka perusahaan tersebut yang melakukan analisis. Sedangkan proses produksi dan *In Process Control* (IPC) dilakukan oleh penerima kontrak, namun *product released* dilakukan oleh PT. Combiphar.

Toll in terbagi menjadi dua proses, yaitu formulasi, *packaging* atau pengemasan ulang (*repack*). Untuk proses *repack*, analisis dilakukan berdasarkan sertifikat analisis (CoA) dari *principal*. PT. Combiphar tidak melakukan analisis melainkan deskripsi kemasan, terutama mengenai jumlah, kerusakan atau cacat. Untuk proses formulasi mulai dari bahan baku hingga bahan pengemas dianalisis oleh PT. Combiphar, termasuk IPC dan produk jadi (*Finished Good*). PT. Combiphar membuat CoA yang akan menjadi dasar bagi pemberi kontrak untuk *product released*, kemudian seiring berjalannya waktu jika terjadi permasalahan mengenai efek samping atau hal yang lain terkait dengan obat, maka tidak menjadi tanggung jawab dari PT. Combiphar.

L. Kualifikasi dan Validasi

Prinsip yang harus dipegang oleh industri farmasi adalah jaminan mutu (*quality, safety, and efficacy*) harus dibangun didalam produk tersebut. Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan suatu prosedur yang terkendali dan tervalidasi dalam melakukan setiap tahap proses produksi, sehingga

proses produksi tersebut menghasilkan produk yang berkualitas secara konsisten dan reproduksibel. Seluruh kegiatan validasi harus direncanakan oleh karena itu bagian QA, *product development*, produksi, dan teknik melakukan penyusunan Rencana Validasi Induk (RIV).

Di PT. Combiphar kualifikasi dilakukan bagian *Quality Assurance*. Sebelum dilakukan validasi maka terlebih dahulu dilakukan penyusunan Rencana Induk Validasi (RIV), suatu dokumen yang menyajikan informasi mengenai program kerja atau kegiatan validasi pada industri farmasi yang bersangkutan secara keseluruhan, termasuk jadwal pelaksanaannya. RIV mencakup informasi tentang kebijakan validasi, organisasi yang melaksanakan kegiatan validasi, ringkasan fasilitas, peralatan, atau proses yang akan divalidasi, format dokumen berupa protokol dan laporan validasi, perencanaan dan jadwal pelaksanaan, pengendalian perubahan dan acuan dokumen yang digunakan.

Selain melakukan validasi proses, PT. Combiphar melaksanakan validasi terhadap mesin atau peralatan yang biasa dikenal dengan kualifikasi alat, meliputi kualifikasi rancangan, kualifikasi instalasi, kualifikasi operasional dan kualifikasi kinerja. Kualifikasi mesin dan instrumen dilakukan oleh bagian *Quality Assurance*, sedangkan kualifikasi *utility* dilakukan oleh bagian *Engineering*.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Industri Farmasi Nasional ini telah menerapkan seluruh aspek CPOB yang meliputi aspek manajemen mutu; personalia; bangunan dan fasilitas; peralatan; sanitasi dan higiene; produksi; pengawasan mutu; inspeksi diri dan audit mutu; penanganan keluhan terhadap produk, penarikan kembali produk dan produk kembalian; dokumentasi; pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak; kualifikasi dan validasi.

Saran

Optimasi proses produksi harus selalu dikembangkan dan dipantau secara konsisten, sehingga pemenuhan tuntutan *marketing* akan produksi obat yang tinggi diimbangi dengan implementasi CPOB yang konsisten untuk menjamin produk yang memenuhi persyaratan khasiat, mutu, dan keamanan.

DAFTAR PUSTAKA

BPOM RI (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia). 2009. *Petunjuk Operasional Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Jakarta : BPOM RI.

BPOM RI (Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia). 2012. *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Jakarta : BPOM RI.

DepKes RI (Departemen Kesehatan Republik Indonesia). 2009. *Undang-undang RI No. 36 Tentang Kesehatan*. Jakarta : Depkes RI.