

BAB II

TINJAUAN UMUM INDUSTRI FARMASI

2.1 Perusahaan PT. Infar Arispharma Medan

2.1.1 Sejarah Perusahaan

PT. Infar Arispharma merupakan salah satu industri farmasi swasta yang terletak di Medan. Berdiri pada tahun 1950 dan didirikan oleh Bapak H. Sutan Azis. Pada saat berdiri belum berbentuk suatu industri, melainkan masih berbentuk *home industry*. Pada saat itu beralamat di Jln. Puri No. 301/173 Medan.

Sejak berdirinya hingga saat ini PT. Infar Arispharma telah mengalami beberapa perubahan yaitu :

1. Pada tahun 1970 Home Industry Arispharma berkembang menjadi bentuk industri atas anjuran Kepala Kanwil Kesehatan Wilayah Sumatera Utara dan pada saat itu hanya memproduksi sediaan serbuk obat dalam.
2. Pada tahun 1988, terjadi pergantian kepemimpinan perusahaan dari Bapak H. Sutan Azis kepada Bapak H. Azwir Aziz.
3. Pada tahun 1988, PT. Infar Arispharma mengajukan permohonan sertifikat CPOB kepada Balai POM untuk:
 - Sediaan serbuk obat dalam
 - sediaan cairan obat dalam non antibiotik,
 - sediaan cairan obat luar non antibiotik,
 - sediaan salep.

4. Pada tahun 2001, PT. Infar Arispharma mendapat sertifikat CPOB untuk keempat sediaan tersebut.
5. Sejak tahun 2007, PT. Infar Arispharma sudah tidak lagi memproduksi sediaan serbuk obat dalam.
6. Pada tahun 2002, PT. Infar Arispharma pindah lokasi ke Jln. Tojai No. 1 Kawasan Industri Mabar Sejahtera, Kelurahan Mabar, Kecamatan Medan Deli, Kodya Medan Sumatera Utara.
7. Pada tahun 2003 sampai dengan sekarang PT. Infar Arispharma melayani obat-obat tender untuk PKD

2.1.2 Visi dan Misi Perusahaan

2.1.2.1 Visi Perusahaan

Sebagai organisasi bisnis yang berlandaskan pada pengabdian dengan jaringan kerja sama dan kedisiplinan untuk menjadi perusahaan farmasi yang memenuhi persyaratan dan dapat bersaing di pasar global.

2.1.2.2 Misi Perusahaan

1. Menyediakan dan mengadakan serta menyalurkan sediaan farmasi yang berkualitas dan bernilai dengan jangkauan harga yang dapat memenuhi kebutuhan masyarakat luas.
2. Mengembangkan sumber daya manusia untuk meningkatkan kompetisi dan komitmen perkembangan perusahaan serta berperan aktif dalam pengembangan industri farmasi nasional.

2.1.3 Letak dan Lokasi Bangunan Pabrik

PT. Infar Arispharma Medan terletak di Jln. Tojai No.1 Kawasan Industri Mabar Sejahtera dengan luas 800 m² yang terdiri dari :

- Ruang Perkantoran
- Ruang laboratorium Pengawasan Mutu
- Ruang Produksi
- Ruang Penimbangan
- Gudang Bahan Baku
- Gudang Bahan Kemasan
- Gudang Obat Jadi
- Bangunan penunjang seperti tempat pencucian alat, dapur, kantin (ruang makan), kamar mandi dan musholla.

Sumber arus listrik berasal dari Perusahaan Listrik Negara (PLN). Sumber air berasal dari Perusahaan Air Minum (PAM) dan untuk keperluan produksi digunakan Air PAM yang telah diolah menjadi air murni melalui sistem Reverse Osmosis.

Konstruksi bangunan PT. Infar Arispharma Medan telah dibuat sesuai dengan persyaratan CPOB dimana dinding dibuat dari epoksi dan langit-langit dibuat dari gipsum yang memiliki permukaan licin dan tidak terdapat persambungan. Lantai di dalam ruang produksi dilapisi dengan epoksi, ruang produksi untuk masing-masing bentuk sediaan letaknya terpisah. Sistem pengatur udara pada ruangan produksi menggunakan tekanan udara yang lebih besar dari pada tekanan udara di luar ruang produksi.

2.1.4 Struktur Organisasi PT. Infar Arispharma

Struktur organisasi PT. Infar Arispharma merupakan struktur organisasi yang memperlihatkan wewenang dan tanggung jawab vertikal, yang berarti bahwa tiap-tiap orang dalam organisasi mempunyai beberapa orang bawahan dapat dilihat pada lampiran 1 hal 57.

Kekuasaan tertinggi berada pada rapat umum pemegang saham yang pelaksanaannya harus dipertanggung jawabkan oleh Direktur. Direktur membawahi 4 bagian yang masing-masing bagian di pimpin oleh *manager* yang langsung bertanggung jawab penuh kepada Direktur.

2.1.5 Personalia

Untuk mendukung kegiatan operasionalnya, PT. Infar Arispharma memerlukan personalia yang cakap, terampil, terlatih dan saat ini berjumlah ± 75 orang.

Dalam rangka memenuhi persyaratan CPOB, langkah-langkah yang diambil PT. Infar Arispharma dibidang personalia adalah dengan cara mengirim pimpinan atau staf untuk mengikuti penataran dan pelatihan mengenai CPOB. Selanjutnya diharapkan pimpinan dan staf tersebut dapat memberikan bimbingan dan pelatihan tentang CPOB pada karyawan sehingga kegiatan perusahaan akan memenuhi ketentuan CPOB.

2.1.6 Bidang Usaha

Unit-unit usaha yang ada dan dilaksanakan pada perusahaan ini adalah :

- Unit Produksi Obat Jadi (formulasi) dan manufacture.
- Unit Pelayanan dan Distribusi Farmasi.

2.1.7 Jenis Produk

Tabel 1. Nama-Nama Produk di PT. Infar Arispharma

NO	Nama Produk	Kemasan
1	Aris Powder	Sachet @ 1 gram
2	Alkohol 70 %	Botol Plastik @ 100, 300, 1000 ml
3	Arisderm salep	Pot Plastik @ 10 gram
4	Aristadin (cairan antiseptik)	Botol Plastik 5 ml
5	Arisvit Plus Sirup	Botol Kaca @ 60 ml
6	Dextromethorphan Sirup (OGB)	Botol Plastik @ 60 ml
7	Farismol Sirup	Botol Kaca @ 60 ml
8	Ichtiyol salep	Pot Plastik @ 15 dan 30 gram
9	Karmizin Sirup	Botol Plastik @ 15 ml dan 30 ml
10	Kiinised New Sirup	Botol Kaca @ 60 ml
11	Levertran Salep	Pot Plastik @ 15 dan 30 gram
12	OBH Sirup (OGB)	Botol Plastik @ 100 ml
13	Pansol tingture	Botol Plastik @ 15 ml

14	Parasetamol Sirup (OGB)	Botol Plastik @ 60 ml
15	Pialgin Sirup	Botol Kaca @ 60 ml
16	Povidon Iodum (Cairan antiseptik)	Botol Plastik 30 dan 60 ml
17	Rivanol Oplossing	Botol Plastik @ 100 ml dan 300 ml
18	Salicyl zwavel zalf (salep 2-4)	Pot Plastik @ 15 gram dan 30 gram
19	Stopdent	Botol Kaca @ 2 dan 3 ml
20	Superin sirup	Botol Kaca @ 60 ml dan 100 ml
22	Vita Curcumaris Sirup	Botol Kaca @ 60 ml

2.2 CPOB

2.2.1 Dasar Hukum

Berdasarkan keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 43/MENKES/SK/II/1988 pada tanggal 2 Februari 1988 ditetapkan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik yang menjadi pedoman wajib bagi industri farmasi dalam penerapan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).

2.2.2 Tujuan CPOB

Penerapan CPOB dimaksudkan untuk:

1. Menjamin obat jadi yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu yang ditentukan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

2. Sebagai pedoman yang jelas bagi semua pihak yang terlibat dalam pembuatan obat.
3. Menjamin konsistensi mutu obat dalam setiap pembuatannya.

2.2.3 Landasan Umum

CPOB dibuat dengan berlandaskan:

1. Pada pembuatan obat pengawasan menyeluruh sangat penting untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu tinggi.
2. Mutu obat harus dibentuk di dalam produk tersebut tidak cukup hanya lulus dari pemeriksaan mutu.
3. Semua obat di buat dalam kondisi yang dikendalikan dan dipantau secara cermat, tidak boleh hanya mengandalkan satu pengujian tertentu saja.
4. CPOB merupakan pedoman dengan tujuan agar obat yang dihasilkan sesuai dengan spesifikasi yang dikendaki.

2.3 Aspek-Aspek yang Harus Diperhatikan dalam CPOB

2.3.1 Personalia

Struktur organisasi perusahaan hendaklah sedemikian rupa sehingga bagian produksi, pengawasan mutu dan pemastian mutu dipimpin oleh apoteker yang berlainan dan tidak saling bertanggung jawab satu dengan yang lainnya. Manajer produksi, manajer pengawasan mutu dan manajer pemastian mutu membawahi beberapa supervisor yang terlatih dan memiliki keterampilan teknis serta pengalaman dalam bidang yang berkaitan dengan tugasnya.

Manajer produksi, pengawasan mutu dan pemastian mutu haruslah seorang apoteker yang cakap, terlatih, memiliki pengalaman praktis yang memadai untuk melaksanakan tugasnya secara profesional. Manajer produksi, manajer

pengawasan mutu dan manajer pemastian mutu memiliki wewenang dan tanggung jawab penuh dalam mutu obat yang dihasilkan.

Manajer produksi memiliki wewenang dan tanggung jawab penuh untuk mengelola produksi obat. Manajer pengawasan mutu memiliki wewenang dan tanggung jawab dalam seluruh tugas pengawasan mutu. Manajer pemastian mutu memiliki wewenang dan tanggung jawab dalam seluruh tugas pemastian mutu.

Manajer produksi, pengawasan mutu dan pemastian mutu bersama-sama bertanggung jawab dalam penyusunan dan pengesahan prosedur-prosedur tertulis, pemantauan kebersihan lingkungan pabrik, validasi proses produksi, pemberian persetujuan pada pemasok bahan, pengamanan bahan dan produk terhadap kerusakan dan kemunduran mutu, penyimpanan dokumen serta memastikan bahwa tugas dan tanggung jawab yang diberikan kepada seluruh karyawan jelas dan dapat dipahami dengan baik.

Setiap karyawan yang langsung ikut serta dalam kegiatan pembuatan obat dan yang karena tugasnya harus memasuki daerah pembuatan obat, hendaklah diberikan pelatihan yang sesuai dengan tugasnya maupun pelatihan CPOB. Pelatihan hendaknya dilaksanakan secara berkesinambungan dengan program tertulis yang disetujui oleh manajer produksi dan manajer pengawasan mutu. Pelatihan khusus diberikan kepada karyawan yang bekerja di daerah steril, di daerah bersih, atau bagi mereka yang bekerja menggunakan bahan yang beresiko tinggi, toksis atau yang menimbulkan sensitisasi atau alergi. Pelatihan hendaknya diberikan oleh orang yang cakap. Dokumen pelatihan harus disimpan dengan baik dan efektivitas program pelatihan hendaknya dinilai secara berkala.

2.3.2 Bangunan

Bangunan untuk pembuatan obat hendaklah memiliki ukuran, rancangan konstruksi serta letak yang memadai agar memudahkan dalam pelaksanaan kerja, pembersihan dan pemeliharaan yang baik. Tiap sarana kerja hendaklah memadai, sehingga setiap resiko terjadinya kekeliruan, pencemaran silang dan berbagai kesalahan lain yang dapat menurunkan mutu obat, dapat dihindarkan.

Lokasi bangunan hendaklah sedemikian rupa untuk mencegah terjadinya pencemaran dari lingkungan sekelilingnya, seperti pencemaran dari udara, tanah dan air maupun dari kegiatan di dekatnya. Apabila bangunan itu terletak pada tempat yang tidak sesuai, tindakan yang efektif hendaklah diambil untuk mencegah pencemarannya.

Dalam menentukan rancang bangun dan penataan gedung hendaklah dipertimbangkan hal-hal berikut:

1. Kesesuaian dengan kegiatan lain, yang mungkin dilakukan dalam sarana yang sama atau dalam sarana yang berdampingan.
2. Luasnya ruang kerja, yang memungkinkan penempatan peralatan dan bahan-bahan secara teratur dan logis serta untuk memungkinkan terlaksananya kegiatan, kelancaran arus kerja, komunikasi dan pengawasan yang efektif maupun untuk mencegah kesesakan dan ketidakteraturan.
3. Pencegahan terjadinya penggunaan kawasan produksi sebagai lalu lintas umum bagi karyawan atau bahan-bahan ataupun sebagai tempat penyimpanan kecuali untuk bahan-bahan yang sedang dalam proses.

Rancang bangun dan penataan gedung hendaklah memenuhi persyaratan-persyaratan berikut:

- a. Dicegah resiko tercampur baurnya obat atau komponen obat yang berbeda, kemungkinan terjadinya pencemaran silang oleh obat atau bahan-bahan lain serta resiko terlewatnya salah satu langkah dalam proses produksi.
- b. Kegiatan pengolahan bahan bagi produk bukan obat dipisahkan dari ruang produksi obat.
- c. Disediakan ruang terpisah untuk membersihkan alat yang dapat dipindah-pindahkan dan ruangan untuk menyimpan alat pembersih.
- d. Kamar ganti-simpan pakaian berhubungan langsung dengan daerah pengolahan tetapi letaknya terpisah.
- e. Toilet tidak terbuka langsung ke daerah produksi dan dilengkapi dengan ventilasi yang baik.

Untuk kegiatan-kegiatan berikut diperlukan daerah tertentu yaitu:

- a. Penerimaan bahan
- b. Karantina barang masuk
- c. Penyimpanan bahan awal
- d. Penimbangan dan penyerahan
- e. Pengolahan
- f. Penyimpanan produk ruahan
- g. Pengemasan
- h. Karantina obat jadi selama menunggu pelulusan akhir
- i. Penyimpanan obat jadi
- j. Pengiriman barang
- k. Laboratorium
- l. Pencucian peralatan

Bangunan hendaklah mendapatkan penerangan yang efektif dan mempunyai ventilasi dengan fasilitas pengendali udara (termasuk suhu, kelembaban dan penyaring) yang sesuai untuk kegiatan dalam bangunan maupun dengan lingkungan sekitarnya.

2.3.3 Peralatan

Peralatan yang digunakan dalam pembuatan obat hendaklah memiliki rancang bangun dan konstruksi yang tepat. Permukaan peralatan yang bersentuhan langsung dengan bahan atau produk tidak boleh bereaksi karena dapat merubah identitas, mutu dan kemurnian produk yang dihasilkan, tidak boleh mencemari produk, harus mudah dibersihkan baik bagian dalam maupun bagian luar mesin/alat tersebut. Peralatan yang digunakan untuk menimbang, mengukur dan menguji harus diperiksa ketelitiannya secara teratur serta ditera menurut program dan prosedur yang tepat.

Pemasangan dan penempatan alat harus dapat mencegah terjadinya kontaminasi silang dan cukup renggang untuk memberikan keleluasaan kerja. Saluran air, uap, udara bertekanan atau hampa udara harus dipasang dengan baik sehingga mudah dicapai selama kegiatan berlangsung.

Peralatan hendaknya dirawat menurut jadwal agar tetap berfungsi dengan baik dan mencegah pencemaran terhadap produk. Catatan mengenai pelaksanaan, pemeliharaan dan pemakaian suatu peralatan utama hendaklah dicakup dalam buku catatan harian yang menunjukkan tanggal, waktu, kekuatan dan nomor bets atau lot produk yang diolah dengan peralatan tersebut serta pelaksana pembersihan.

2.3.4 Sanitasi dan Higiene

2.3.4.1 Personalia

- a. Semua karyawan hendaklah menjalani pemeriksaan kesehatan, baik pada waktu diterima bekerja maupun selama bekerja.
- b. Setiap karyawan hendaklah menetapkan higiene pribadi yang baik.
- c. Karyawan yang menderita suatu penyakit atau mempunyai luka terbuka, yang dapat merugikan kualitas produk, hendaklah dilarang untuk menangani bahan dan produk sampai dia sembuh kembali.
- d. Semua karyawan hendaklah didorong untuk melaporkan keadaan kesehatannya yang dapat merugikan kualitas produk kepada atasannya.
- e. Dihindarkan persentuhan langsung antara tangan dengan bahan baku, produk antara dan produk ruahan.
- f. Karyawan hendaklah mengenakan pakaian pelindung badan yang bersih termasuk penutup rambut, hidung, dan mulut sesuai dengan tempat kerja karyawan tersebut untuk mencegah kontak langsung antara badan dengan produk.
- g. Karyawan harus mencuci tangan terlebih dahulu sebelum memasuki ruangan produksi.
- h. Merokok, makan, minum, mengunyah, meletakkan tanaman, menyimpan makanan dan minuman hanya diperbolehkan di tempat-tempat tertentu saja.
- i. Peraturan higiene perorangan hendaklah diberlakukan bagi setiap orang yang memasuki daerah produksi.

2.3.4.2 Bangunan

- a. Rancang bangun gedung harus memudahkan untuk pelaksanaan sanitasinya.
- b. Tersedianya toilet dalam jumlah yang cukup dengan ventilasi yang baik.
- c. Tersedia tempat penyimpanan barang milik pribadi yang memadai.
- d. Fasilitas penyiapan makanan dibatasi daerah khusus, harus terpelihara dan bersih.
- e. Harus tersedia tempat sampah yang cukup yang terletak di luar bangunan produksi, jangan biarkan sampah menumpuk dimana-mana.
- f. Rodentisida, insektisida, bahan fumigasi dan bahan pembersih lain yang digunakan pada sanitasi tidak boleh mencemari peralatan, bahan baku, bahan pengemas, produk dalam proses dan produk jadi.
- g. Harus mempunyai prosedur tetap sanitasi, meliputi cara-cara sanitasi, jadwal pelaksanaan sanitasi dan penanggung jawab pelaksanaan sanitasi.

2.3.4.3 Peralatan

- a. Setelah peralatan digunakan harus segera dibersihkan baik bagian dalam maupun luarnya sesuai prosedur yang telah ditetapkan.
- b. Hindari penggunaan sikat dan udara bertekanan, gunakan vakum atau cara basah.
- c. Pembersihan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan hendaklah dilakukan di ruang terpisah dari ruang produksi.
- d. Prosedur tetap cara pembersihan alat harus ditaati.

2.3.5 Produksi

Produksi obat hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan agar senantiasa diperoleh obat jadi yang memenuhi spesifikasi yang ditentukan. Prosedur produksi hendaklah dibuat oleh penanggung jawab produksi bersama-sama dengan penanggung jawab pengawasan mutu. Setiap penyimpangan terhadap prosedur yang telah ditetapkan hendaknya dicatat pada catatan bets dan bila perlu proses produksi setiap bets sebelumnya dievaluasi kembali.

2.3.5.1 Bahan Awal

1. Setiap pemasukan, pengeluaran dan sisa bahan harus dilakukan pencatatan
2. Pada saat diterima harus diperiksa keutuhan kemasan dan kebenaran label dari bahan tersebut.
3. Setiap bahan awal, sebelum dinyatakan lulus untuk digunakan hendaklah memenuhi spesifikasi bahan awal yang sudah ditetapkan dan diberi label dengan nama yang dinyatakan dalam spesifikasi.
4. Bahan awal yang mengalami kerusakan oleh suhu harus disimpan di tempat yang suhu udaranya diatur.
5. Bahan awal yang mudah terurai atau menurun potensinya harus dinyatakan batas waktu penggunaannya.
6. Persediaan bahan awal diperiksa dalam selang waktu tertentu untuk meyakinkan bahwa wadahnya tertutup rapat, bertanda yang benar dan dalam kondisi yang baik. Pemeriksaan laboratorium kembali dilakukan sesuai prosedur yang telah ditentukan.

7. Semua bahan awal yang tidak memenuhi syarat ditandai dengan jelas, ditempatkan terpisah dan secepatnya dikembalikan ke pemasok atau dimusnahkan.

2.3.5.2 Validasi Proses

Semua prosedur produksi hendaklah divalidasi dengan tepat. Validasi dilaksanakan menurut prosedur yang telah ditentukan dan catatan hasilnya harus disimpan. Program dan dokumentasi validasi hendaklah membuktikan kecocokan bahan yang dipakai, keandalan peralatan dan sistem serta kemampuan petugas pelaksana.

Perubahan penting dalam proses, peralatan atau bahan hendaklah disertai dengan validasi ulang, untuk menjamin bahwa perubahan tersebut akan tetap menghasilkan produk yang memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan.

2.3.5.3 Pencemaran

Pencemaran kimiawi atau mikroba terhadap suatu obat yang dapat merugikan kesehatan atau mengurangi daya terapeutik atau mempengaruhi kualitas suatu produk, tidak dapat diterima. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada masalah pencemaran silang, karena sekalipun sifat dan tingkatannya tidak berpengaruh langsung kepada kesehatan, hal ini menunjukkan pelaksanaan pembuatan obat yang tidak sesuai dengan CPOB.

2.3.5.4 Sistem Penomoran Bets dan Lot

Penomoran bets dan lot diperlukan secara rinci untuk memastikan bahwa produk antara, produk ruahan, dan produk jadi dapat dikenali dengan nomor bets atau lot tertentu. Sistem penomoran ini hendaknya menjamin bahwa nomor bets dan lot yang sama tidak digunakan secara berulang.

2.3.5.5 Penimbangan dan Penyerahan

Penimbangan dan penyerahan bahan awal, produk antara, produk ruahan dan produk jadi harus dilakukan dan didokumentasi sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan. Sebelum dilakukan penimbangan harus dilakukan pemeriksaan kebenaran penandaan termasuk hasil pemeriksaan laboratorium. Untuk menghindari terjadinya kontaminasi silang, dan hilangnya identitas maka bahan awal, produk antara, dan produk ruahan yang ada di daerah penyerahan hanya boleh untuk satu bets saja.

2.3.5.6 Pengolahan

Semua bahan yang digunakan dalam pengolahan harus diperiksa terlebih dahulu. Kondisi daerah pengolahan harus dipantau dan dikendalikan sesuai persyaratan yang telah ditetapkan. Peralatan harus dinyatakan bersih secara tertulis sebelum digunakan. Kegiatan pengolahan harus mengikuti prosedur tetap, dan tiap penyimpangan harus segera dilaporkan kepada supervisor dan didokumentasikan di dalam catatan pengolahan bets.

Pengolahan Sediaan Cairan Dan Salep

Produk berupa cairan dan salep hendaklah dibuat sedemikian rupa agar produk terlindung dari pencemaran mikroba dan pencemaran lain. Sistem pembuatan dan pemindahan secara tertutup sangat dianjurkan. Daerah produksi dimana produk dan juga wadah-wadah bersih tanpa tutup terpapar ke lingkungan hendaklah diventilasi secara efektif dengan udara yang disaring.

Peralatan tanki, wadah, pipa dan pompa yang digunakan hendaklah dirancang dan dipasang sedemikian rupa sehingga memudahkan pembersihan dan sanitasi bila perlu. Dalam merancang peralatan hendaklah diperhatikan agar tidak

terdapat lekukan atau sambungan mati (dead-legs) atau bagian-bagian dimana kotoran dapat terkumpul dan menumbuhkan mikroba.

Peralatan gelas sedapat mungkin dihindarkan penggunaannya. Baja tahan karat berkualitas tinggi adalah bahan pilihan untuk bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk yang sedang diproses. Kualitas kimiawi dan mikrobiologi air yang digunakan hendaklah ditetapkan dan selalu dipantau. Air hendaklah memiliki bilangan kuman dalam batas ambang yang dapat diterima. Sistem pengadaan air proses yang disanitasi dengan bahan kimia hendaklah divalidasi untuk memastikan bahan sanitasinya telah dibersihkan secara efektif.

Proses pencampuran dan pengisian hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada awal, sesudah penghentian dan pada akhir proses pengisian untuk memastikan produk selalu dalam keadaan homogen.

SIRUP

Sirup adalah Sediaan cair berupa larutan yang mengandung sakarosa. Kecuali dinyatakan lain, kadar sakarosa tidak kurang dari 64,0% dan tidak lebih dari 66,0%.

Sirup dibagi menjadi 2 :

a. Non Medicated Syrup/Flavored vehicle Sirup

Contoh: Cherry Syrup, Cocoa Syrup, orange syrup.

b. Medicated syrup/ sirup obat

Contoh: Sirup Piperazina Sitrat, Sirup Isoniazid.

Komponen Sirup

- a. Gula atau pengganti gula
- b. Pengawet antimikroba
- c. Pembau
- d. Pewarna
- e. Juga banyak sirup-sirup, terutama yang dibuat dalam perdagangan, mengandung pelarut-pelarut khusus, pembantu kelarutan, pengental dan stabilisator.

Pembuatan Sirup

- a. Melarutkan bahan – bahan dengan bantuan pemanasan.
- b. Melarutkan bahan – bahan dengan pengadukan tanpa pemanasan.
- c. Penambahan sukrosa pada cairan obat yang dibuat atau pada cairan yang diberi rasa.

2.3.5.7 Pengawasan Selama Proses

Prosedur pengawasan selama proses harus dipatuhi seperti pengambilan contoh, frekuensi pengambilan contoh, dan jumlah yang diambil untuk pemeriksaan. Hasil pengujian pengawasan selama proses harus dicatat dan didokumentasikan.

Menurut Lachman (1989), Pengawasan mutu selama proses produksi (IPC) untuk:

1. Sediaan padat meliputi: pemeriksaan kadar zat aktif, pemeriksaan keseragaman bobot untuk tablet dan kapsul, dilakukan beberapa kali selama proses produksi, pemeriksaan waktu larut, waktu hancur, kekerasan tablet

(kadar air), sampel diambil pada waktu permulaan, pertengahan, dan akhir pencetakan tablet.

2. Sediaan setengah padat meliputi: keseragaman dan homogenitas obat, pemeriksaan ukuran partikel, pemeriksaan penampilan, viskositas, berat jenis, pemeriksaan bobot, pemeriksaan kebocoran tube (wadah).
3. Sediaan Cair meliputi: pemerian, kadar, berat jenis, pH, kebocoran, volume terpindahkan, viskositas.

2.3.5.8 Pengemasan

Kegiatan pengemasan berfungsi membagi-bagi dan mengemas produk ruahan menjadi produk jadi. Proses pengemasan hendaklah dilaksanakan di bawah pengawasan ketat untuk menjaga identitas, keutuhan, dan kualitas barang yang sudah dikemas. Sebelum kegiatan pengemasan dimulai hendaklah dilakukan pemeriksaan untuk memastikan bahwa peralatan dan ruang kerja dalam keadaan bersih dan bebas dari produk dan sisa produk lain atau dokumen yang tidak diperlukan untuk kegiatan yang dilakukan.

Sebelum menempatkan bahan pengemas pada jalur pengemasan hendaklah diadakan pemeriksaan kesiapan jalur pengemasan yang bersangkutan oleh petugas yang ditunjuk sesuai dengan prosedur tertulis yang ditentukan.

Pada penyelesaian proses pengemasan produk yang sudah dikemas hendaklah diperiksa dengan teliti untuk memastikan bahwa produk obat tersebut sesuai dengan persyaratan dalam prosedur pengemasan induk. Hanya obat jadi yang berasal dari satu betas pengemasan saja yang boleh ditempatkan pada satu plat. Bila ada karton yang tidak penuh maka jumlah yang ada di dalamnya hendaklah dituliskan pada karton tersebut.

Pelulusan obat jadi oleh bagian pengawasan mutu harus didahului dengan penyelesaian yang memuaskan dari hal-hal seperti:

- a. Produk jadi memenuhi persyaratan pengawasan mutu dalam semua spesifikasi pengolahan dan pengawasan.
- b. Bagian pengawasan mutu menyimpan obat jadi dalam jumlah yang cukup sebagai contoh pertinggal yang akan digunakan untuk pengujian di masa mendatang.
- c. Kemasan akhir atau penandaan memenuhi persyaratan sesuai hasil pemeriksaan bagian pengawasan mutu.
- d. Rekonsiliasi bahan pengemas cetak cocok.
- e. Obat jadi yang diterima di daerah karantina sesuai dengan jumlah yang tertera pada dokumen pemindahan barang.

2.3.5.9 Penyimpanan Bahan Awal, Produk Antara, Produk Ruahan, dan Obat Jadi

Semua bahan hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah resiko tercampur-baur atau pencemaran serta memudahkan pemeriksaan dan pemeliharaan. Semua bahan ini disimpan dengan jarak yang cukup terhadap bahan lainnya maupun terhadap dinding, tidak diletakkan di lantai, dan dalam kondisi lingkungan yang sesuai. Penyimpanan di luar gedung diperbolehkan bagi bahan yang dikemas dalam wadah kedap yang mutunya tidak terpengaruh oleh suhu, kelembabab dan faktor lainnya.

Setiap bahan awal, produk antara, produk ruahan, dan obat jadi yang disimpan hendaklah mempunyai kartu persediaan yang senantiasa direkonsiliasi dan jika terdapat penyimpangan hendaklah dicatat disertai penjelasan.

2.3.6 Pengawasan Mutu (QC)

Pengawasan mutu adalah bagian yang penting dari cara pembuatan obat yang baik agar tiap obat yang dibuat memenuhi persyaratan mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaannya. Rasa keterikatan dan tanggung jawab semua unsur dalam semua rangkaian pembuatan adalah mutlak untuk menghasilkan obat yang bermutu mulai dari saat obat dibuat sampai pada distribusi obat jadi. Untuk keperluan tersebut harus ada suatu bagian pengawasan mutu yang berdiri sendiri.

Sistem pengawasan mutu hendaklah dirancang dengan tepat untuk menjamin bahwa tiap obat mengandung bahan dengan mutu yang benar dan jumlah yang ditetapkan dan dibuat pada kondisi yang tepat dan mengikuti prosedur standar sehingga obat tersebut senantiasa memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan mengenai identitas, kadar, kemurnian mutu, dan keamanannya.

Pengawasan mutu meliputi semua fungsi analisa yang dilakukan laboratorium termasuk pengambilan contoh, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, produk antara, produk ruahan, dan obat jadi. Pengawasan mutu juga meliputi program uji stabilitas, pemantauan lingkungan kerja, validasi, dokumentasi suatu bets, program penyimpanan contoh dan penyusunan serta penyimpanan spesifikasi yang berlaku dari tiap bahan dan produk termasuk metode pengujiannya.

Bagian pengawasan mutu melaksanakan tugas pokok sebagai berikut:

1. Menyusun dan merevisi prosedur pengawasan dan spesifikasi.
2. Menyiapkan instruksi tertulis yang rinci untuk tiap pemeriksaan dan pengujian.

3. Menyusun rencana dan prosedur tertulis mengenai pengambilan contoh untuk pemeriksaan.
4. Menyimpan contoh pertinggal untuk rujukan di masa mendatang.
5. Meluluskan atau menolak tiap bets bahan awal, produk antara, produk ruahan, dan obat jadi serta hal-hal lain yang telah ditentukan.
6. Meneliti catatan yang berhubungan dengan pengolahan, pengemasan, dan pengujian obat jadi bets yang bersangkutan sebelum meluluskannya untuk didistribusikan.
7. Mengevaluasi stabilitas semua obat jadi secara berlanjut, bahan awal jika diperlukan, dan menyiapkan instruksi mengenai cara penyimpanan bahan awal dan obat jadi di pabrik berdasarkan data stabilitas yang ada.
8. Menetapkan tanggal kadaluarsa dan batas waktu penggunaan bahan awal dan obat jadi berdasarkan data stabilitas dan kondisi penyimpanannya.
9. Mengevaluasi dan menyetujui prosedur pengolahan ulang suatu produk
10. Menyetujui penunjukan pemasok bahan baku dan bahan pengemas yang diketahui dapat dipercayai mampu atau dapat diandalkan untuk memasok bahan awal yang memenuhi spesifikasi mutu yang telah ditetapkan.
11. Mengambil bagian atau memberikan bantuan dalam pelaksanaan program validasi.
12. Mengevaluasi semua keluhan yang diterima atau kekurangan yang ditemukan mengenai suatu bets, dan bila perlu bekerjasama dengan bagian lain untuk mengambil tindakan perbaikan yang diperlukan.

13. Menyediakan baku pembanding sekunder sesuai spesifikasi yang terdapat pada prosedur pengujian yang berlaku dan menyimpan baku pembanding ini pada kondisi yang tepat.
14. Menyimpan catatan pemeriksaan dan pengujian semua contoh yang diambil.
15. Mengevaluasi obat yang dikembalikan dan menetapkan apakah obat tersebut dapat digunakan langsung atau diproses ulang atau harus dimusnahkan.
16. Ikut serta dalam program inspeksi diri bersama bagian lain dalam perusahaan.
17. Memberikan rekomendasi untuk pembuatan obat oleh pihak lain atas dasar kontrak setelah diadakan evaluasi terhadap kontraktor yang bersangkutan dinilai mampu membuat obat yang memenuhi standard mutu yang ditetapkan.

2.3.7 Pemastian Mutu (QA)

Kepala pemastian mutu hendaklah seorang Apoteker atau Magister Sains atau Doktor Sains dan memiliki pengalaman paling sedikit 5 tahun sebagai apoteker dalam suatu perusahaan farmasi, pengalaman praktek dalam analisis fisika dan kimia, pengalaman dalam menggunakan metode dan peralatan laboratorium modern, kemampuan untuk menguraikan metode analisis serta fasih berbahasa Inggris, kesanggupan dalam manajemen dan memotivasi personalia serta memiliki pengetahuan yang baik dalam proses pembuatan obat dan CPOB baik nasional maupun internasional.

Bagian pemastian mutu melaksanakan tugas pokok sebagai berikut:

1. Memantau kinerja sistem mutu dan prosedur serta nilai efektifitasnya.
2. Menyiapkan prosedur dalam penerapan CPOB dalam pembuatan obat, pengemasan, penyimpanan dan pengawasan mutu.
3. Memastikan pemenuhan peraturan pemerintah dan standard perusahaan.

4. Melaksanakan inspeksi diri dan menyelenggarakan pelatihan CPOB.
5. Menyetujui protap dan mengelola sistem protap.
6. Melakukan penilaian terhadap keluhan teknik farmasi dan mengambil keputusan serta tindakan atas hasil penilaian bila perlu bekerjasama dengan bagian lain.
7. Memastikan penyelenggaraan validasi proses pembuatan dan sistem pelayanan.
8. Memantau penyimpanan bets.
9. Mengawasi sistem pengendalian perubahan dan menyetujui perubahan.
10. Menyetujui prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk.
11. Menyetujui atau menolak pasokan bahan baku.
12. Bertanggung jawab dalam pelulusan atau penolakan obat jadi sesuai protap terkait.

2.3.8 Inspeksi Diri

Tujuan inspeksi diri adalah untuk melakukan penilaian apakah seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu senantiasa memenuhi persyaratan CPOB. Program inspeksi diri hendaklah dirancang untuk mencari kelemahan dalam pelaksanaan CPOB dan untuk menetapkan tindakan perbaikannya. Inspeksi diri ini hendaklah dilaksanakan secara teratur. Tindakan perbaikan yang disarankan hendaklah dilaksanakan. Untuk pelaksanaan inspeksi diri ditunjuk tim inspeksi yang mampu menilai secara objektif pelaksanaan CPOB. Prosedur dan catatan mengenai inspeksi diri hendaklah dibuat.

Untuk mendapatkan standard inspeksi diri yang minimal dan seragam maka disusun daftar pemeriksaan selengkap mungkin. Daftar pemeriksaan hendaklah meliputi pertanyaan mengenai hal-hal berikut:

1. Karyawan
2. Bangunan termasuk fasilitas untuk karyawan
3. Penyimpanan bahan awal dan bahan jadi
4. Peralatan
5. Produksi
6. Pengawasan mutu
7. Dokumentasi
8. Pemeliharaan gedung dan peralatan.

Tim inspeksi diri ditunjuk oleh pimpinan perusahaan terdiri dari sekurang-kurangnya tiga orang yang ahli dibidang yang berlainan dan paham mengenai CPOB. Anggota tim dapat berasal dari lingkungan perusahaan atau dari luar lingkungan perusahaan. Tiap anggota tim hendaklah bebas dalam memberikan penilaian atas hasil inspeksi.

2.3.9 Penanganan Keluhan, Penarikan Obat dan Obat Kembali

1. Prosedur dan Catatan Penanganan Keluhan

Hendaklah dibuat prosedur penanganan keluhan dan laporan mengenai reaksi yang merugikan dari obat jadi, yang mencakup definisi tentang keluhan dan reaksi merugikan, jenis keluhan dan laporan, cara penanganan keluhan dan laporan mengenai reaksi yang merugikan dari obat jadi. Juga dibuat catatan untuk tiap keluhan dan laporan yang memuat nama produk dan nomor bets, jenis

keluhan dan laporan, tempat asal keluhan dan laporan, contoh produk yang bersangkutan, ringkasan tentang keluhan atau laporan, hasil penyelidikan, evaluasi, tanggapan dan tindak lanjut terhadap keluhan atau laporan.

2. Prosedur dan Catatan Penanganan Obat Kembalian

Hendaklah dibuat prosedur penanganan obat yang dikembalikan yang mencakup pedoman mengenai obat jadi yang dapat diselamatkan, diolah kembali dan dimusnahkan. Hasil penanganan obat kembalian haruslah dicatat.

3. Prosedur dan Catatan Penarikan Kembali Obat Jadi

Hendaklah dibuat prosedur penarikan kembali obat jadi suatu bets atau lot atau seluruh obat jadi dari peredaran dan juga dibuat catatan tindakan penarikan kembali yang mencakup nama produk, nomor bets dan ukuran bets, tanggal dimulai dan selesainya penarikan, alasan penarikan kembali, jumlah sisa dan jumlah yang telah didistribusikan, jumlah produk yang dikembalikan, tempat asal produk dikembalikan, evaluasi, tindak lanjut, dan laporan penanganan penarikan kembali termasuk laporan kepada pemerintah jika diperlukan.

4. Prosedur dan Catatan Pemusnahan Bahan dan Produk yang Ditolak

Dibuat prosedur pemusnahan bahan atau produk yang ditolak yang mencakup tindakan pencegahan pencemaran lingkungan dan kemungkinan jatuhnya produk tersebut ke tangan orang yang tidak berwenang. Juga harus dibuat catatan pemusnahan bahan atau produk yang ditolak yang berisi antara lain

nama bahan, nomor bets dan jumlah, asal bahan atau produk, cara pemusnahan, nama petugas yang melaksanakan, dan tanggal pemusnahan.

2.3.10 Dokumentasi

Dokumentasi pembuatan obat merupakan bagian dari sistem informasi manajemen yang meliputi spesifikasi, prosedur, metode dan instruksi, catatan dan laporan serta jenis dokumentasi lain yang diperlukan dalam perencanaan, pelaksanaan, pengendalian, serta evaluasi seluruh rangkaian kegiatan pembuatan obat. Sistem dokumentasi hendaklah menggambarkan riwayat lengkap dari setiap bets atau lot suatu produk sehingga memungkinkan penyelidikan serta penelusuran terhadap bets atau lot produk yang bersangkutan. Sistem dokumentasi diperlukan pula dalam pemantauan dan pengendalian, misalnya kondisi lingkungan, perlengkapan dan personalia.

Dokumen dalam pembuatan obat:

a. Dokumen dalam produksi

Dokumen dalam produksi terdiri dari:

1. Dokumen produksi induk yang merupakan pedoman dasar produksi untuk tiap jenis obat jadi dengan bentuk sediaan dan dosis tertentu tanpa memperhatikan besarnya bets.
2. Prosedur produksi induk yang terdiri dari prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk.
3. Catatan produksi bets yang terdiri dari catatan pengolahan bets dan catatan pengemasan bets yang pada dasarnya merupakan turunan dari prosedur

produksi induk yang sudah berisi data atau informasi mengenai pelaksanaan produksi, pengolahan dan pengemasan.

b. Dokumen dalam pengawasan mutu

Dokumen dalam pengawasan mutu terdiri dari:

1. Prosedur dalam pengawasan mutu dan metode pengujian. Disamping itu, prosedur dalam pengawasan yang terpenting adalah prosedur pengambilan contoh untuk pengujian.
2. Catatan dan laporan hasil pengujian. Catatan tentang hasil uji stabilitas biasanya diadakan tersendiri. Laporan hasil pengujian dapat berupa sertifikat analisa.

c. Dokumen penyimpanan dan distribusi

Hendaklah diadakan catatan mengenai dokumen penyimpanan dan distribusi. Dokumen penyimpanan dan distribusi yang terpenting adalah kartu persediaan dan catatan distribusi.

d. Dokumen dalam pemeliharaan, pembersihan, pengendalian ruangan dan peralatan.

Dokumen pemeliharaan, pembersihan, pengendalian ruangan dan peralatan yang terpenting adalah prosedur dan catatan pemeliharaan dan pembersihan untuk peralatan, ruangan dan pembasmian hama serta catatan pemantauan partikel dan jasad renik.

- e. Dokumen dalam Penanganan Obat yang ditarik kembali akibat adanya keluhan masyarakat, Obat Kembalian, dan pemusnahan Bahan dan Obat.

2.3.11 Kualifikasi dan Validasi

Validasi adalah tindakan pembuktian dengan cara-cara yang sesuai bahwa tiap bahan, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam produksi dan pengawasan mutu akan senantiasa mencapai hasil yang diinginkan (CPOB 2006). Langkah-langkah pelaksanaan validasi adalah sebagai berikut:

- Membentuk komite validasi yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan validasi di industri yang bersangkutan.
- Menyusun rencana induk validasi (RIV), yaitu dokumen yang menguraikan secara garis besar pedoman pelaksanaan validasi.
- Membuat dokumen validasi, yaitu prosedur tetap, serta laporan validasi
- Pelaksanaan validasi
- Melaksanakan peninjauan periodik dan revalidasi.

(Manajemen Industri Farmasi, 2007)

Validasi untuk mesin, peralatan produksi dan sarana penunjang disebut kualifikasi. Kualifikasi tersebut adalah langkah pertama dalam melaksanakan validasi di industri farmasi. Kualifikasi terdiri dari empat tingkatan yaitu:

- a. Kualifikasi Desain/Design Qualification (DQ)

Merupakan unsur utama dalam melakukan validasi terhadap vasilitas, sistem atau peralatan baru.

Kualifikasi dilakukan terhadap fasilitas, sistem dan peralatan baru atau yang dimodifikasi, mencakup:

- Instalasi peralatan, pipa dan saran penunjang hendaklah sesuai dengan spesifikasi dan gambar teknik yang di desain.
- Pengumpulan dan penyusunan dokumen pengoperasian dan perawatan peralatan dari pemasok
- Ketentuan dan persyaratan kalibrasi
- Verifikasi bahan konstruksi

c. Kualifikasi Operasional/Operational Qualification (OQ)

Dilakukan setelah kualifikasi instalasi selesai dilaksanakan, dikaji dan disetujui.

Kualifikasi operasional mencakup:

- Kalibrasi
- Prosedur pembersihan dan pengoperasian
- Pelatihan operator

d. Kualifikasi Kinerja/Performance Qualification (PQ)

Dilakukan untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang telah diinstalasi beroperasi sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan (CPOB, 2006).

1. Validasi Prosedur Analitik

Validasi prosedur analitik merupakan proses yang dilakukan melalui penelitian laboratorium untuk membuktikan bahwa karakteristik kinerja prosedur itu memenuhi persyaratan aplikasi analitik yang dimaksudkan. Jenis prosedur analitik yang harus divalidasi pada umumnya adalah uji identifikasi, uji kuantitatif komponen terpilih lainnya dalam suatu produk obat, uji kuantitatif kandungan cemaran, dan uji batas untuk mengendalikan jumlah cemaran.

Karakteristik kinerja atau parameter yang harus diukur dalam suatu penelitian validasi prosedur analitik mencakup:

1. Akurasi, merupakan kedekatan antara nilai nyata yang diterima sebagai nilai benar yang konvensional atau nilai standar yang dapat diterima dengan nilai hasil pengukuran dari komponen yang sama.
2. Presisi, merupakan kedekatan antara hasil pengujian individu dalam serangkaian pengukuran terhadap suatu contoh homogen yang dilakukan pengambilan contoh secara berganda menurut prosedur yang telah ditetapkan.
3. Ketegaran, merupakan kapasitas suatu prosedur analitik untuk tidak terpengaruh oleh variasi kecil dalam parameter metode.
4. Linieritas, merupakan kemampuan suatu penetapan kadar untuk memperoleh hasil uji yang sebanding dengan konsentrasi analit dalam contoh.
5. Rentang, merupakan interval di antara konsentrasi analit tertinggi dan terendah adalah contoh yang dapat ditetapkan dengan akurasi, presisi, dan linieritas yang dapat diterima menggunakan metode analisis tersebut.
6. Selektifitas, merupakan kemampuan yang pasti untuk menetapkan suatu analit yang terdapat bersama komponen lainnya dalam contoh. Komponen lain itu

dapat berupa cemaran atau hasil urai seperti komponen tablet, komponen sediaan cair dan lainnya.

Bagian pengawasan mutu melakukan validasi terhadap hal-hal berikut:

a. Metode Analisis Penetapan Kadar

Metode ini meliputi kualifikasi peralatan yang dipakai, spesifikasi bahan pereaksi, kondisi pengujian seperti waktu, suhu, keasaman larutan dan kondisi lain yang ditetapkan dalam prosedur pengujian serta tindakan pengamanan yang perlu.

b. Kalibrasi Instrumen

Penerapan instrument yang dipakai dalam pengujian hendaklah dilakukan secara berkala untuk menjamin bahwa instrument tersebut senantiasa memberikan hasil pengukuran dan penimbangan yang tepat.

2. Validasi Berkala

Bagian pengawasan mutu hendaklah memberikan bantuan yang diperlukan atau mengambil bagian dalam pelaksanaan validasi berkala oleh bagian lain, khususnya bagian produksi untuk menjamin bahwa setiap produk yang dihasilkan senantiasa memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

2.3.12 Analisis Kontrak

Pembuatan dan analisis kontrak harus dibuat secara benar, disetujui dan dikendalikan untuk menghindari kesalahpahaman yang dapat menyebabkan produk atau pekerjaan dengan mutu yang tidak memuaskan, termasuk :

mengembalikan kontrak dan tidak dikontrol dan pemastian mutu pemberi kontrak
tidak mengontrol ke penerima kontrak.