



**Pengantar**  
**CPOB : 2018**

# PERUBAHAN FUNDAMENTAL

## Pharmacist Responsibilities: Traditional vs. Current Roles

**The product-oriented practice  
focused on compounding.**



**A patient-oriented practice focuses  
on counseling and monitoring.**



priyambodobambang

© Paradigm Publishing, Inc.



Bambang Priyambodo



# PERUBAHAN FUNDAMENTAL

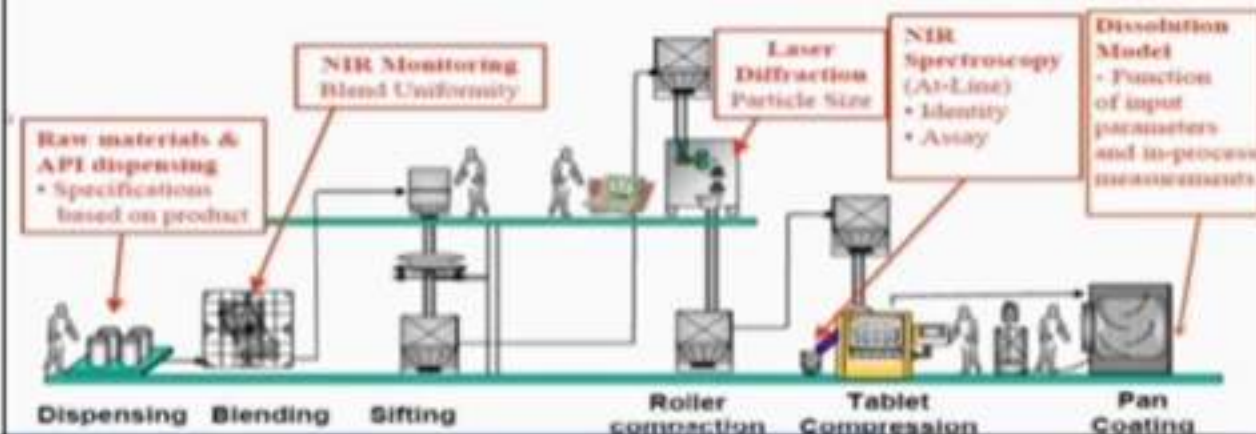
Example of Traditional Tablet Manufacturing Process



- Product collected after each unit operation
- Finished product is tested at off-line laboratories, after processing is complete
- Actual processing time = days to weeks



Example of An Unified Approach for PAT



<https://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm557448.htm>



priyambodobambang



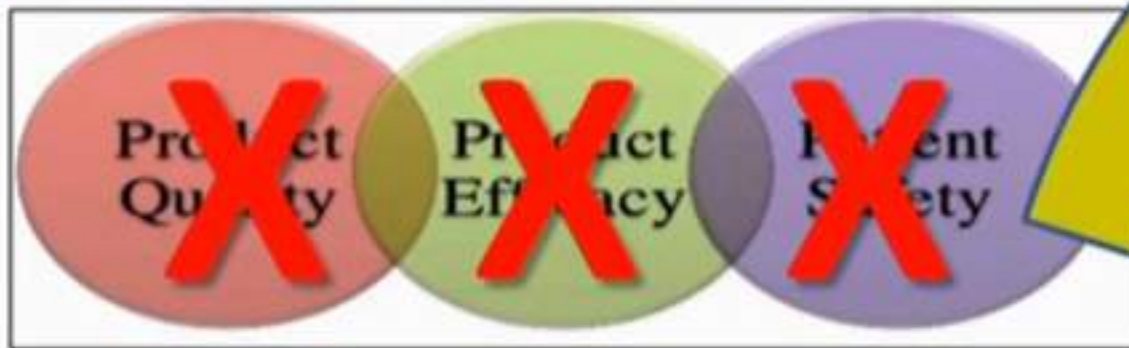
Bambang Priyambodo

Johnson & Johnson



NOVARTIS

# PERUBAHAN FUNDAMENTAL



Perubahan Konsep/paradigma

**SAFETY** Bebas dari efek yang membahayakan

**QUALITY** Memenuhi persyaratan spesifikasi

**IDENTITY** Karakter unik yang membedakan dari produk/bahan lain

**POTENCY** Kemampuan untuk menunjukkan khasiat

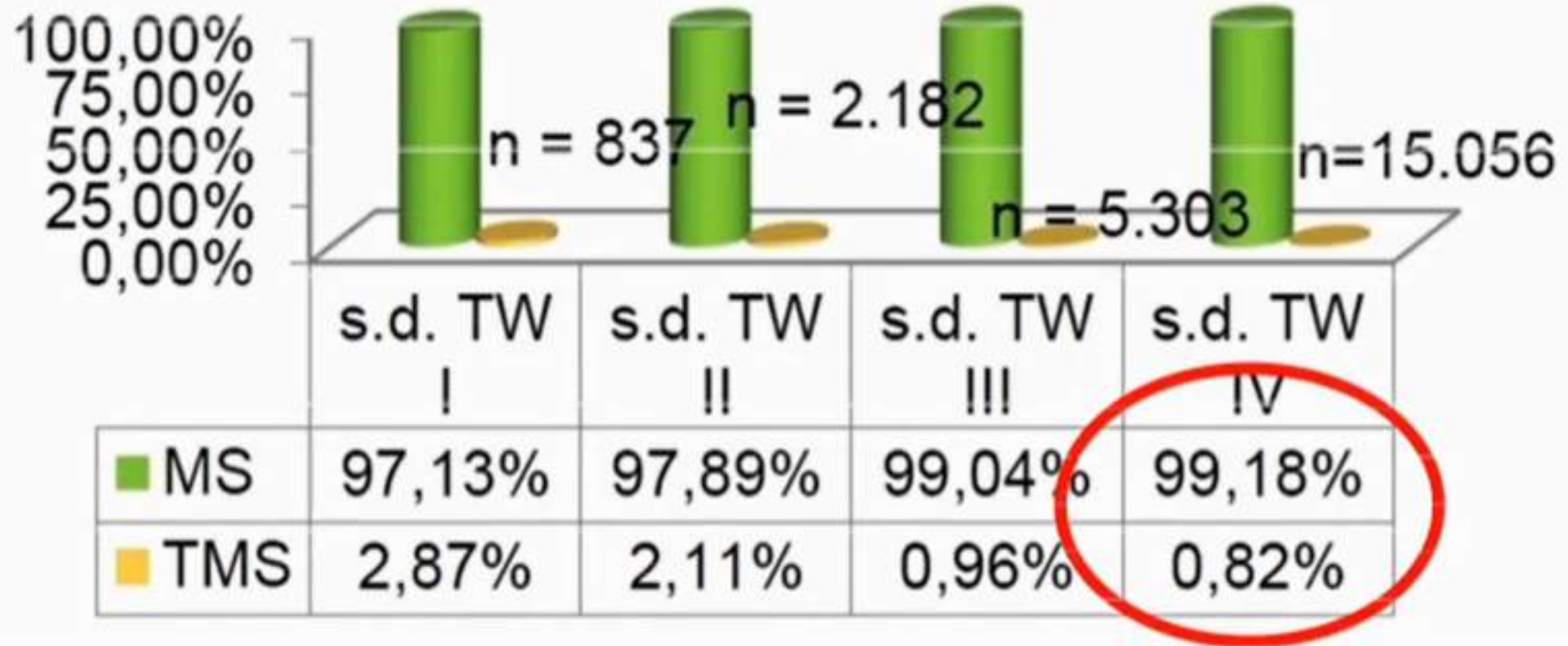
**PURITY** Bebas dari bahan lain baik yang membahayakan atau memperkecil khasiat



@bp030271



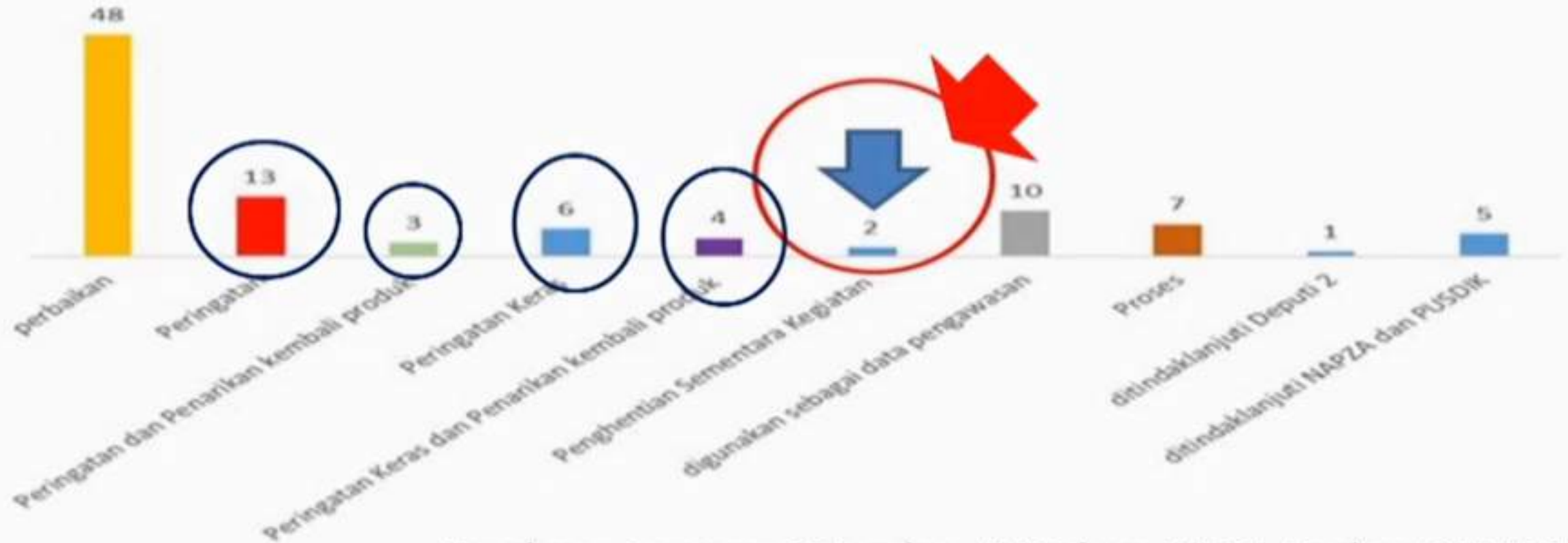
# Hasil Sampling dan Pengujian Laboratorium BPOM 2017\*



\* Sumber : Laporan Triwulan Badan POM, 2017

©bambang.priyambodo@yahoo.co.id

## Tindak Lanjut Inspeksi Post Market



Sumber : Laporan Triwulan IV Tahun 2017, Badan POM RI

# Tindak Lanjut Hasil Inspeksi Post Market Badan POM RI Tahun 2017

# History Pedoman CPOB

2018	PEDOMAN CPOB EDISI 2018 (CPOB ke 5)	
2013	Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman CPOB ke 4	
2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pedoman CPOB ke 4</li> <li>- Petunjuk Teknis Sarana Penunjang Kritis</li> </ul>	Penerapan Sertifikasi dan Re-Sertifikasi CPOB
		Keterkaitan Implementasi Ketentuan CPOB dengan Persyaratan Registrasi Obat
2010	Ketentuan Industri Farmasi termasuk CPOB Terkini (Permenkes 1799/2010)	
2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif yang Baik</li> <li>- Suplemen I Pedoman CPOB ke 3</li> <li>- Petunjuk Operasional Pedoman CPOB ke 3</li> </ul>	
	Pedoman CPOB ke 3	
2001	Pedoman CPOB ke 2	Petunjuk Operasional Pedoman Penerapan CPOB ke 2
	Petunjuk Operasional Pedoman CPOB ke 1	Inspeksi CPOB ke 1
1990		Sertifikasi CPOB ke 1
1988	Pedoman CPOB ke 1	ASEAN GMP GL
1971	Penerapan CPOB Secara Sukarela Sesuai WHO-GMP	



# SISTEMATIKA CPOB 2012 vs 2018

## CPOB: 2012

1. Manajemen Mutu
2. Personalia
3. Bangunan dan Fasilitas
4. Peralatan
5. **Sanitasi dan Higiene**
6. Produksi
7. Pengawasan Mutu
8. Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok
9. Penanganan Keluhan terhadap Produk dan Penarikan Kembali Produk
10. Dokumentasi
11. Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak
12. Kualifikasi dan Validasi

## CPOB: 2018\*

1. **Sistem Mutu Industri Farmasi**
2. Personalia
3. Bangunan - Fasilitas
4. Peralatan
5. **PRODUKSI**
6. **Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik**
7. Pengawasan Mutu
8. Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok
9. Keluhan dan Penarikan Produk
10. Dokumentasi
11. **Kegiatan Alih Daya**
12. Kualifikasi dan Validasi

\* Acuan PIC/S GMP Guideline PE009 – 13/2017



# Aneks

1. Pembuatan Produk Steril
2. Produksi Produk Biologi **Untuk Penggunaan Manusia** ✓
3. Pembuatan Gas Medisinal
4. Pembuatan Inhalasi Dosis Terukur Bertekanan (Aerosol)
5. Pembuatan Produk Darah **Atau Plasma Manusia**
6. Pembuatan Obat Uji Klinik
7. Sistem Komputerisasi
8. Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik ✓✓
9. Pembuatan Radiofarmaka
10. Penggunaan Radiasi Pengion Dalam Pembuatan Obat
11. Sampel Pembandingan dan Sampel Pertiinggal
12. Uji Pelulusan Real Time dan Pelulusan Parametris
13. Manajemen Risiko Mutu



Perka Badan POM No. 34/2018



✓ Lihat Buku Aneks 8 Pedoman Cara Pembuatan Bahan Baku Aktif Obat yang Baik



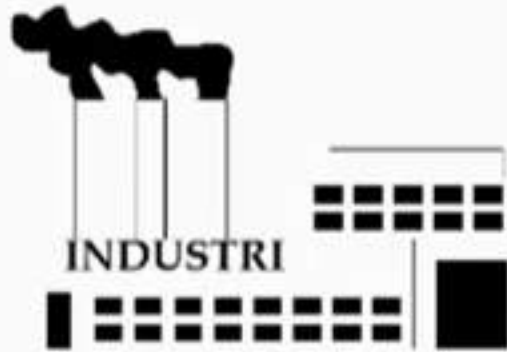
bp030271

# Perubahan **Penting !!!**

- Terdapat perubahan “**fundamental**” yang mempengaruhi seluruh **isi** dan **tujuan** pelaksanaan CPOB di industri farmasi.
- Banyak dikenalkan “istilah baru”, antara lain: Pemegang Izin Industri Farmasi (IIF), Manajemen Puncak, dan lain – lain.
- **Manajemen Puncak :**
  - Penanggung jawab pencapaian **Sasaran Mutu**
  - Mengarahkan, mengendalikan dan memobilisasi **sumber daya Perusahaan** untuk mencapai **KEPATUHAN** terhadap regulasi.
- CPOB: 2012 → 7 klausul;  
CPOB: 2018 → 13 klausul



# Sistem Mutu Industri Farmasi



## Pemegang Izin Industri Farmasi

- Harus membuat obat sedemikian rupa agar sesuai **tujuan penggunaan**,
- **Memenuhi persyaratan Izin Edar** atau Persetujuan Uji Klinik (jika diperlukan), dan
- **Tidak menimbulkan risiko** yang membahayakan pasien pengguna disebabkan karena **keamanan, mutu** atau **efektivitas** yang tidak memadai.

**Industri farmasi** harus menetapkan **manajemen puncak** yang mengarahkan dan mengendalikan perusahaan/pabrik dengan **kewenangan** dan **tanggung jawab** memobilisasi sumber daya dalam perusahaan/pabrik untuk mencapai kepatuhan terhadap regulasi.



# Bab 1. Sistem Mutu Industri Farmasi

## CPOB: 2012

- **Manajemen** bertanggung jawab untuk pencapaian tujuan ini melalui suatu **Kebijakan Mutu**, yang memerlukan partisipasi dan komitmen jajaran di semua departemen di dalam perusahaan, para pemasok dan para distributor.
- Untuk mencapai **tujuan mutu** secara konsisten dan dapat diandalkan, diperlukan **Sistem Pemastian Mutu** yang didesain secara menyeluruh dan diterapkan secara benar serta menginkorporasi Cara Pembuatan Obat yang Baik termasuk Pengawasan Mutu dan Manajemen Risiko Mutu.

## CPOB: 2018

- **Industri farmasi** harus menetapkan **Manajemen Puncak** yang mengarahkan dan mengendalikan perusahaan atau pabrik dengan kewenangan dan tanggung jawab memobilisasi sumber daya dalam perusahaan atau pabrik untuk mencapai kepatuhan terhadap regulasi.
- Untuk mencapai **Sasaran Mutu** yang handal, diperlukan **Sistem Mutu** yang didesain secara komprehensif dan diterapkan secara benar serta mencakup Cara Pembuatan Obat yang Baik dan Manajemen Risiko Mutu.



# *Sistem Mutu Industri Farmasi*

- **Manajemen puncak** bertanggung jawab untuk pencapaian sasaran mutu, yang memerlukan partisipasi dan komitmen dari personel pada semua tingkat di berbagai departemen dalam perusahaan, juga pemasok dan distributor.
- Diperlukan **Manajemen Mutu** yang didesain secara menyeluruh dan diterapkan dengan benar, **serta menginkorporasi CPOB termasuk Pengawasan Mutu dan Manajemen Resiko Mutu**  
→ Harus Didokumentasikan dan dimonitor efektifitasnya
- **Manajemen Mutu** merupakan suatu aspek fungsi manajemen yang menentukan dan mengimplementasikan **Kebijakan Mutu**,
- **Kebijakan Mutu**, adalah pernyataan formal dan tertulis dari manajemen puncak suatu industri farmasi, yang menyatakan **arahan** dan **komitmen** dalam hal mutu produk.

# Visi/Misi – Kebijakan Mutu Perusahaan – Sasaran Mutu Perusahaan



## PT PERUSAHAAN JAMU AIR MANCUR

### VISION & MISSION of PT PERUSAHAAN JAMU AIR MANCUR

#### VISI & MISI PT PERUSAHAAN JAMU AIR MANCUR

- **Visi:**  
To be a leading company in producing Herbal Medicine and Topical Medicine products in Indonesia
- **Visi:**  
Menjadi perusahaan terkemuka dalam memproduksi Obat Herbal dan Obat Luar di Indonesia
- **Mision:**
  1. Develop superior (value of quality) natural health and topical medicine products to delight customers
  2. Build end to end core competence
  3. Achieve above industry average performance and sustain profitable growth to maximize shareholder value and employee welfare
  4. Build long-term synergistic relationship with suppliers, business partners and other key stakeholders
  5. Create benefits for society based on mutual develop
- **Misi:**
  1. Meningkatkan keunggulan kualitas melalui Produk Kesehatan Alam dan Obat Luar untuk menghadirkan kepuasan pelanggan
  2. Membangun Kompetensi Karyawan di seluruh proses kerja
  3. Meningkatkan kinerja di atas rata-rata perusahaan industri sejenis dan mempertahankan pertumbuhan profit untuk meningkatkan nilai tambah bagi pemegang saham dan kesejahteraan karyawan
  4. Membangun hubungan sinergi yang berkelanjutan dengan pihak supplier, Partner Bisnis, dan Pihak Pemangku Kepentingan lain yang memegang peranan kunci
  5. Memberikan manfaat kepada masyarakat dengan prinsip saling mengembangkan

Approved by  
  
Hendik Alexander W. Misi  
Direktur Utama  
Date: 07 Desember 2017



Air Mancur

### KEBIJAKAN MUTU PERUSAHAAN MM.AM.001

PT Perusahaan Jamu Air Mancur berkomitmen penuh untuk menjaga mutu dan produk yang dihasilkan, memenuhi harapan pelanggan, dengan tetap menjaga kelestarian lingkungan.

Untuk mewujudkannya, pribadi-pribadi unggul PT Perusahaan Jamu Air Mancur berusaha untuk:

- Menjaga agar produk tetap sehat, halal, aman dikonsumsi dan berkualitas melalui sistem manajemen mutu.
- Menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan, kebutuhan, dan harapan pelanggan.
- Melakukan pencegahan terhadap pencemaran, mengelola aspek lingkungan yang signifikan, dan meminimalkan konsumsi energi.
- Memenuhi peraturan perundangan dan ketentuan lainnya yang terkait jaminan mutu, dan lingkungan.
- Melakukan proses peningkatan berkelanjutan terhadap efektivitas sistem manajemen mutu ISO 9001: 2015.

Kebijakan ini dikomunikasikan ke seluruh karyawan dan semua pihak terkait yang bekerja atas nama dan/atau bekerja di lingkungan PT Perusahaan Jamu Air Mancur, agar terbangun kesadaran untuk secara konsisten menerapkan kebijakan ini demi kepuasan stakeholder.

Palur, 7 Desember 2017  
Ditetapkan oleh,  
PT Perusahaan Jamu Air Mancur

AIR MANCUR  
Hendik Alexander W. Misi  
Direktur Utama

Revisi, Revisi dan Validasi/Revisi/Validasi

Revisi, Revisi dan Validasi/Revisi/Validasi



Air Mancur

### SASARAN MUTU PERUSAHAAN MM.AM.005

PT Perusahaan Jamu Air Mancur disingkat PT Air Mancur berkomitmen penuh untuk menjaga mutu produk yang dihasilkan, memenuhi harapan pelanggan, dengan tetap menjaga kelestarian lingkungan.

Untuk mewujudkannya, pribadi-pribadi unggul PT Air Mancur selalu berusaha untuk menjaga:

- Internal keluhan tidak lebih dari 12 kasus per bulan.
- Eksternal keluhan tidak lebih dari 1 kasus per bulan.

Sasaran perusahaan ini dikomunikasikan ke seluruh karyawan agar terbangun kesadaran untuk menerapkan sasaran ini secara konsisten.

Palur, 26 Mei 2019  
Ditetapkan oleh,  
PT Perusahaan Jamu Air Mancur

AIR MANCUR  
Hendik Alexander W. Misi  
Direktur Utama

PT Air Mancur

Revisi, Revisi dan Validasi/Revisi/Validasi

Revisi, Revisi dan Validasi/Revisi/Validasi



# *Sistem Mutu Industri Farmasi*

Untuk dapat melaksanakan **Kebijakan Mutu**, dibutuhkan 2 **Unsur Dasar**, yaitu :

- **Infrastruktur atau Sistem**, mencakup struktur Organisasi, Prosedur, Proses dan Sumber Daya
- **Tindakan sistematis** diperlukan untuk mendapat kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, sehingga produk yang dihasilkan akan **selalu** memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan  
→ **Pemastian Mutu (Quality Assurance/QA)**

# Konsep Quality Management

Manajemen Mutu

Memberikan **arahan kebijakan** tentang mutu



Pemastian Mutu

**Tindakan sistematis** untuk melaksanakan Sistem mutu



**CPOB**

Menghindarkan atau meminimalkan resiko yg tidak dapat dideteksi melalui serangkaian tes, misalnya **kontaminasi silang** dan **tercampurnya produk** (*Cross contamination & Mix-up*)



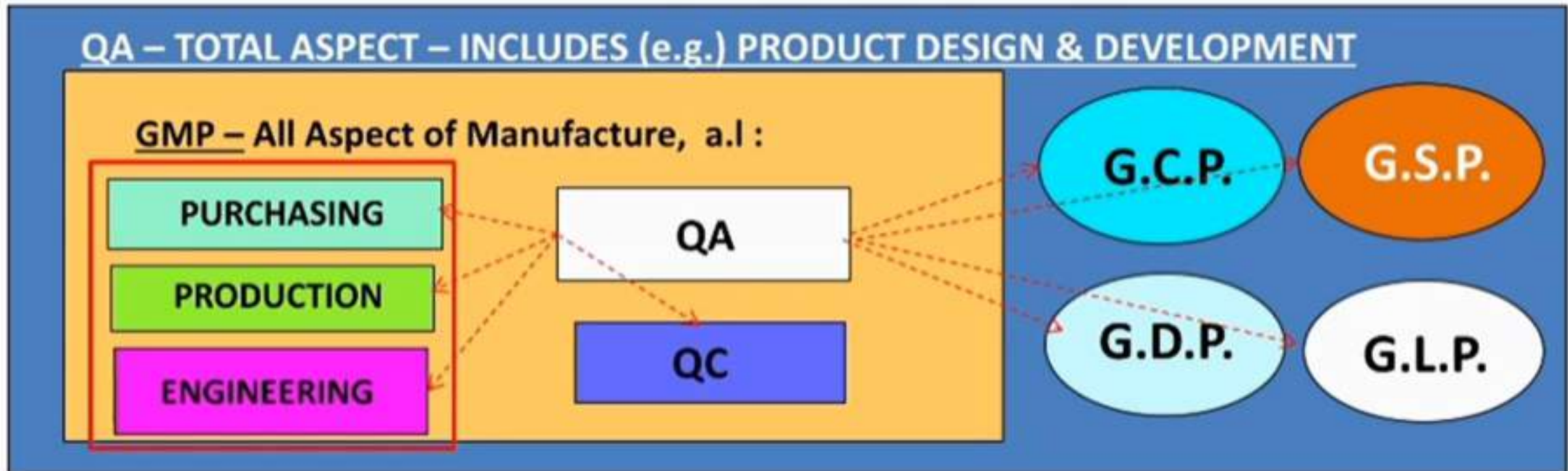
Pengawasan Mutu

Bagian dari CPOB yg fokus pada **pelaksanaan pengujian** lingkungan, fasilitas, bahan, komponen dan produk sesuai dg standar



# Sistem Mutu Industri Farmasi

- **Manajemen Mutu (Quality Management)** adalah konsep luas yang mencakup semua aspek baik secara individual maupun secara kolektif, yang akan **mempengaruhi mutu produk**.
- **Manajemen Mutu** adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat, dengan tujuan untuk memastikan bahwa **obat memiliki mutu yang sesuai tujuan penggunaan**.
- **Manajemen Mutu** mencakup juga **Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)**



# Bab 1. Sistem Mutu Industri Farmasi

## CPOB: 2012

### 1.2. Pemastian Mutu

- 1.3 **CPOB** adalah bagian dari Pemastian Mutu yang memastikan bahwa obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan dipersyaratkan dalam izin edar dan spesifikasi produk

CPOB mencakup **Produksi** dan **Pengawasan Mutu**

## CPOB: 2018

### 1.2. Manajemen Mutu

- 1.3. **CPOB** diterapkan pada tahap-tahap siklus pembuatan obat investigasi, alih teknologi, produksi komersial hingga produk yang tidak diproduksi lagi.

Namun, **Sistem Mutu** dapat meluas ke tahap siklus **pengembangan produk** seperti diuraikan dalam ICH Q10, yang memfasilitasi inovasi dan perbaikan berkesinambungan serta memperkuat hubungan antara kegiatan pengembangan produk dan kegiatan pembuatan produk.



# *Sistem Mutu Industri Farmasi*

## Pharmaceutical Quality System

Pharmaceutical  
Development

Technology  
Transfer

Commercial  
Manufacturing

Product  
Discontinuation

Investigational products

**GMP**

Management Responsibilities

Process Performance & Product Quality Monitoring System

**PQS  
elements**

Corrective Action / Preventive Action (CA/PA) System

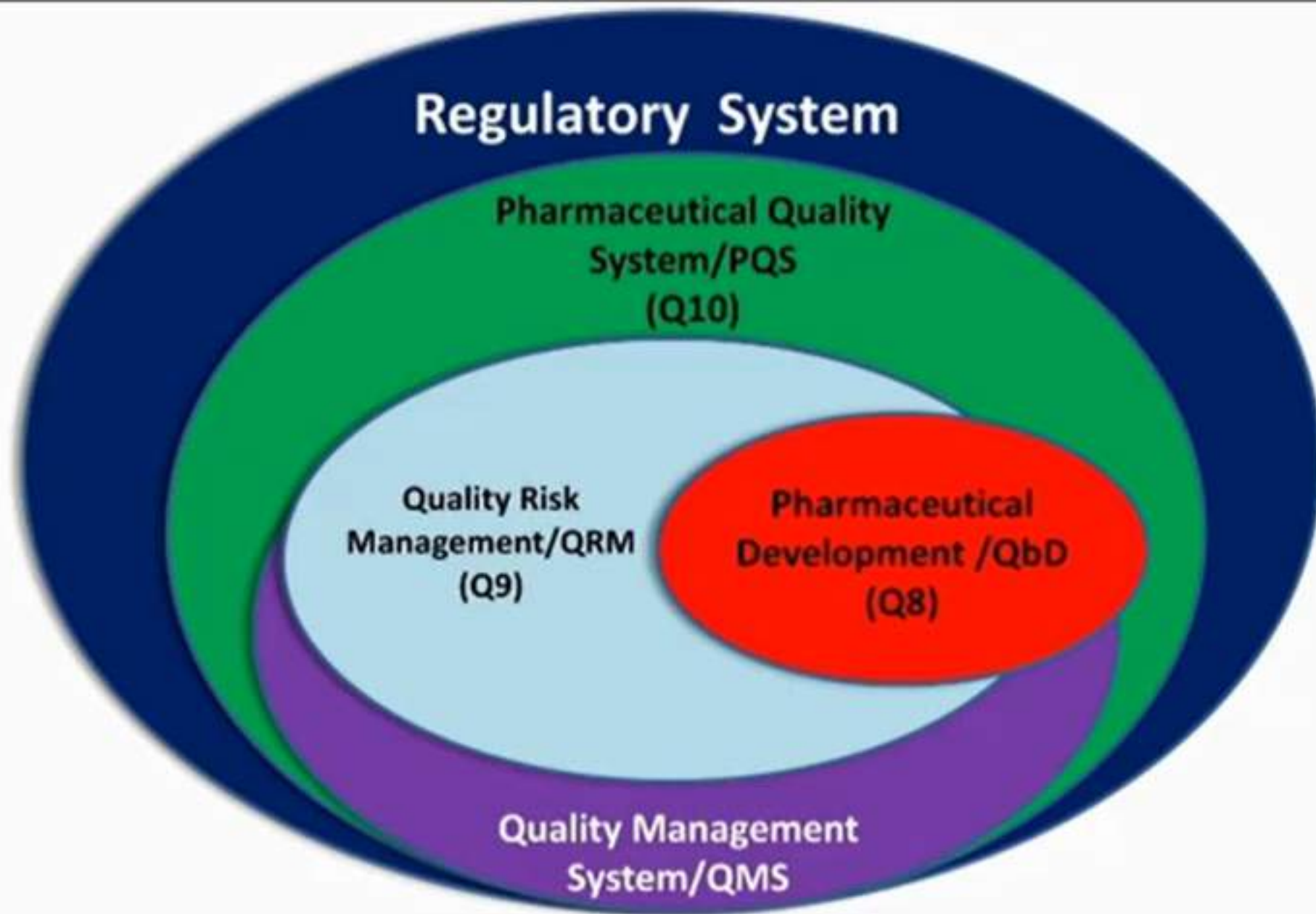
Change Management System

Management Review

**Enablers**

Knowledge Management

Quality Risk Management



**PQS**

**=**

**QMS**

**+**

**QRM**

**+**

**QbD**

**Sistem Mutu Industri Farmasi**



# Bab 1. Sistem Mutu Industri Farmasi

1.4. Suatu **Sistem Mutu** yang tepat bagi pembuatan obat hendaklah **menjamin** bahwa:

- a. **Realisasi Produk** diperoleh dengan mendesain, merencanakan, mengimplementasikan, memelihara dan memperbaiki sistem secara berkesinambungan sehingga secara konsisten menghasilkan produk dengan atribut mutu yang sesuai;
- b. Pengetahuan mengenai produk dan proses dikelola pada **seluruh tahapan siklus hidup**;
- c. Desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memerhatikan ketentuan CPOB → **QbQ (Quality by Design)**
- d. Obat **tidak boleh dijual/didistribusikan** sebelum **Pemastian Mutu meluluskan tiap batch produksi** yang dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam Izin Edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan dan pelulusan produk;

## *Bab 1. Sistem Mutu Industri Farmasi*

- 1.5. **Manajemen puncak** memiliki tanggung jawab paling tinggi untuk memastikan **Sistem Mutu** yang efektif tersedia, berasal dari sumber yang memadai dan bahwa peran, tanggung jawab, dan wewenang ditetapkan, dikomunikasikan dan diimplementasikan di seluruh organisasi.

Kepemimpinan dan partisipasi aktif manajemen puncak dalam Sistem Mutu sangat penting. Kepemimpinan ini hendaklah menjamin dukungan dan komitmen personel di semua tingkat dan pabrik dalam organisasi terhadap Sistem Mutu.

- 1.6 **Secara berkala** hendaklah dilakukan **pengkajian manajemen** terkait pengoperasian Sistem Mutu dengan melibatkan manajemen puncak, untuk mengidentifikasi peluang perbaikan produk, proses dan sistem secara berkelanjutan.
- 1.7 **Sistem Mutu** hendaklah **ditetapkan** dan **didokumentasi**. **Manual Mutu** atau dokumentasi setara hendaklah **ditetapkan** dan mengandung deskripsi sistem manajemen mutu termasuk tanggung jawab manajemen.



# *Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)*

- **CPOB** adalah bagian dari Manajemen Mutu yang **memastikan** obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk mencapai standar mutu yang sesuai dengan **tujuan penggunaan dan persyaratan Izin Edar, Persetujuan Uji Klinik** atau **spesifikasi produk**.
- **Prinsip dasar CPOB** adalah:
  - a. Semua proses pembuatan obat ditetapkan secara jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang ditetapkan secara konsisten;
  - b. Tahap kritis dalam proses pembuatan, dan perubahan signifikan dalam proses **HARUS** divalidasi;

# *Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)*

**Fasilitas CPOB** yang diperlukan mencakup:

- **Personel** terqualifikasi dan terlatih;
- **Bangunan-fasilitas** dengan luas yang memadai;
- **Peralatan dan sarana penunjang** yang sesuai;
- **Bahan, wadah dan label** yang benar;
- **Prosedur dan instruksi** yang disetujui sesuai Sistem Mutu Industri Farmasi; dan
- **Tempat penyimpanan dan transportasi** yang memadai.



# *Pengkajian Mutu Produk*

- **Tujuan :**
  - Untuk membuktikan KONSISTENSI proses, kesesuaian dari spesifikasi bhn awal, bhn pengemas dan obat jadi;
  - Melihat TREN;
  - Mengidentifikasi perbaikan yg diperlukan untuk produk dan proses
- Pengkajian Mutu Produk dilakukan secara berkala → Pengkajian Produk Tahunan (PPT) → **CPOB : 2006**
- PMP dilakukan terhadap SEMUA produk/obat yg dibuat dalam satu tahun lebih dari 3 batch/tahun
- PMP dilakukan oleh bagian Penjaminan Mutu (QA), dibantu oleh Bagian Pengawasan Mutu dan Bagian Produksi

# Pengkajian Mutu Produk

- Aspek-aspek yg harus diperhatikan :
  - **Jumlah bets** yg dibuat dalam 1 tahun
  - Jumlah dan prosentase (%) yg **ditolak/diproses ulang** dan bila ada bets yg bermasalah
  - Hasil dari **pengujian analisa dan mikrobiologi** dari produk akhir dan/atau pemeriksaan selama proses serta pemantauan lingkungan (terutama untuk produk steril)
  - Status **validasi proses**
  - **Penyimpangan** dan hasil dari penyelidikan terhadap penyimpangan
  - **Keluhan produk** yg diterima
  - **Teguran kritis** dari Pemerintah (BPOM)/**penarikan kembali** obat jadi
  - **Data Stabilitas** (termasuk masalah stabilitas produk yang potensial)



A person is silhouetted while walking a tightrope that stretches across a deep canyon. The scene is set at sunset or sunrise, with a warm, orange glow in the sky. The canyon walls are dark and rugged, and a small town is visible in the distance at the bottom of the canyon. The text "QUALITY RISK MANAGEMENT (QRM)" is overlaid in the center in a bold, yellow, sans-serif font.

# QUALITY RISK MANAGEMENT (QRM)



## TUJUAN :

Untuk menjamin agar **PRODUK** yang dihasilkan **senantiasa KONSISTEN memenuhi persyaratan mutu** yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya.





# Tujuan Penggunaan Obat

Menyelamatkan jiwa (*save lives*)



**Menyembuhkan (*cure*)**





Memperbaiki kualitas hidup (*enhance quality of lives*)



Meningkatkan kesehatan tubuh ( *improve quality of life* )



# MUTU yang rendah → RISIKO untuk PASIEN dan PENGGUNA

- Menerima obat yang salah atau Tidak Memenuhi Syarat (TMS)
- Menerima obat yang benar, tetapi **super-potent**
- Menerima obat yang benar, tetapi **sub-potent**
- Obat terkontaminasi / terdegradasi
- Obat dikemas dengan label atau / brosur yang salah
- Cara penyimpanan / pengiriman obat yang tidak sesuai dengan persyaratan



## **Tetapi, Apakah Pasien Mengetahui ?**



Percaya bahwa Obat pasti **BERMUTU**



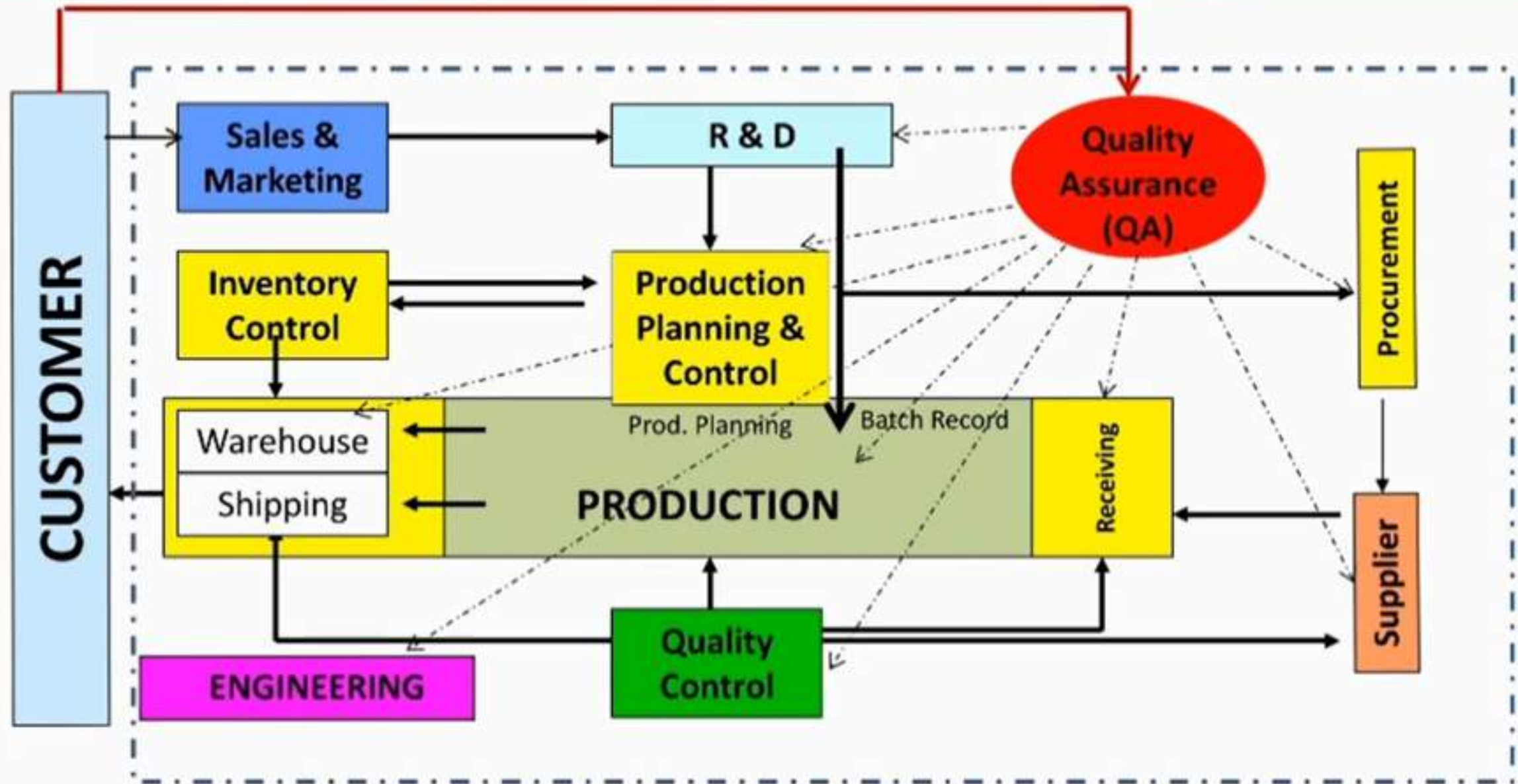
Percaya untuk **MEMBELI**



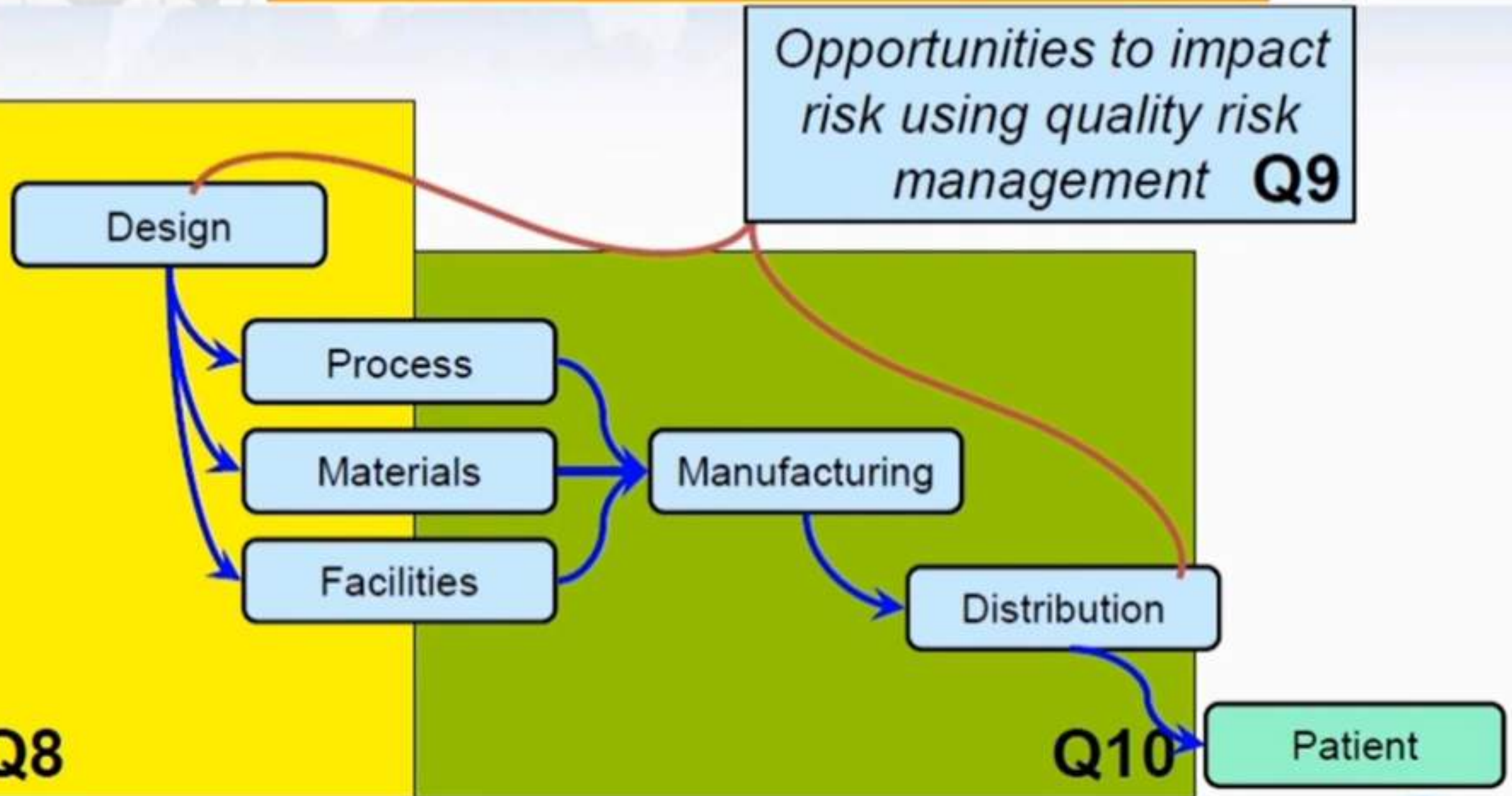
Percaya untuk **MENGKONSUMSI**



# Siklus Industri Farmasi



# Risiko Terjadi pada Tiap Tahapan Proses Pembuatan Obat





# Manajemen Risiko Mutu

---

## DEFINISI \*:

- Sebuah proses sistematis untuk **mengkontrol**, **mengkomunikasikan**, **menilai**, dan **mengkaji resiko** terhadap kualitas produk selama siklus hidup produk
- Sebuah proses yang **mendukung pengambilan keputusan** berbasis ilmu pengetahuan dan pengetahuan praktis yang diintegrasikan kedalam sistem mutu

\*Pedoman CPOB : 2018

# **Beberapa Aktifitas di Industri Farmasi yang menggunakan QRM**

- Pengembangan produk
- Fasilitas, peralatan, dan sarana penunjang
- Manajemen bahan
- Produksi
- Pengujian di laboratorium dan uji stabilitas
- Pengemasan dan pelabelan
- Distribusi dan transportasi
- Validasi
- Dan lain - lain





A person is silhouetted while walking a tightrope that stretches across a deep canyon. Below the rope, a city is visible, partially shrouded in mist or clouds. The scene is set against a warm, orange-hued sky, suggesting a sunset or sunrise. The person is positioned in the upper middle of the frame, balancing on the thin wire. The canyon walls are dark and rugged, framing the scene on the left and right sides.

# **MANAJEMEN RISIKO**

# Apa itu Risiko ?

- Risiko adalah kombinasi dari **Probability**-probabilitas terjadinya *Harm* - kerusakan dan **Severity** - keparahan dari **kerusakan** yang timbul.
- **Perlindungan pasien** dengan mengelola risiko mutu harus dipertimbangkan sebagai kepentingan yang utama.

Risiko= Probabilitas  
x Keparahan





## **Harm – Kerusakan/Bahaya**

---

**Kerusakan** yang berbahaya untuk kesehatan, termasuk kerusakan yang dapat terjadi dari hilangnya **kualitas produk** atau ketersediaan produk.



# Risk Matrix

Likelihood		Very Likely	Likely	Unlikely	Highly Unlikely
Consequences	Fatality	High	High	High	Medium
	Major Injuries	High	High	Medium	Medium
	Minor Injuries	High	Medium	Medium	Low
	Negligible Injuries	Medium	Medium	Low	Low



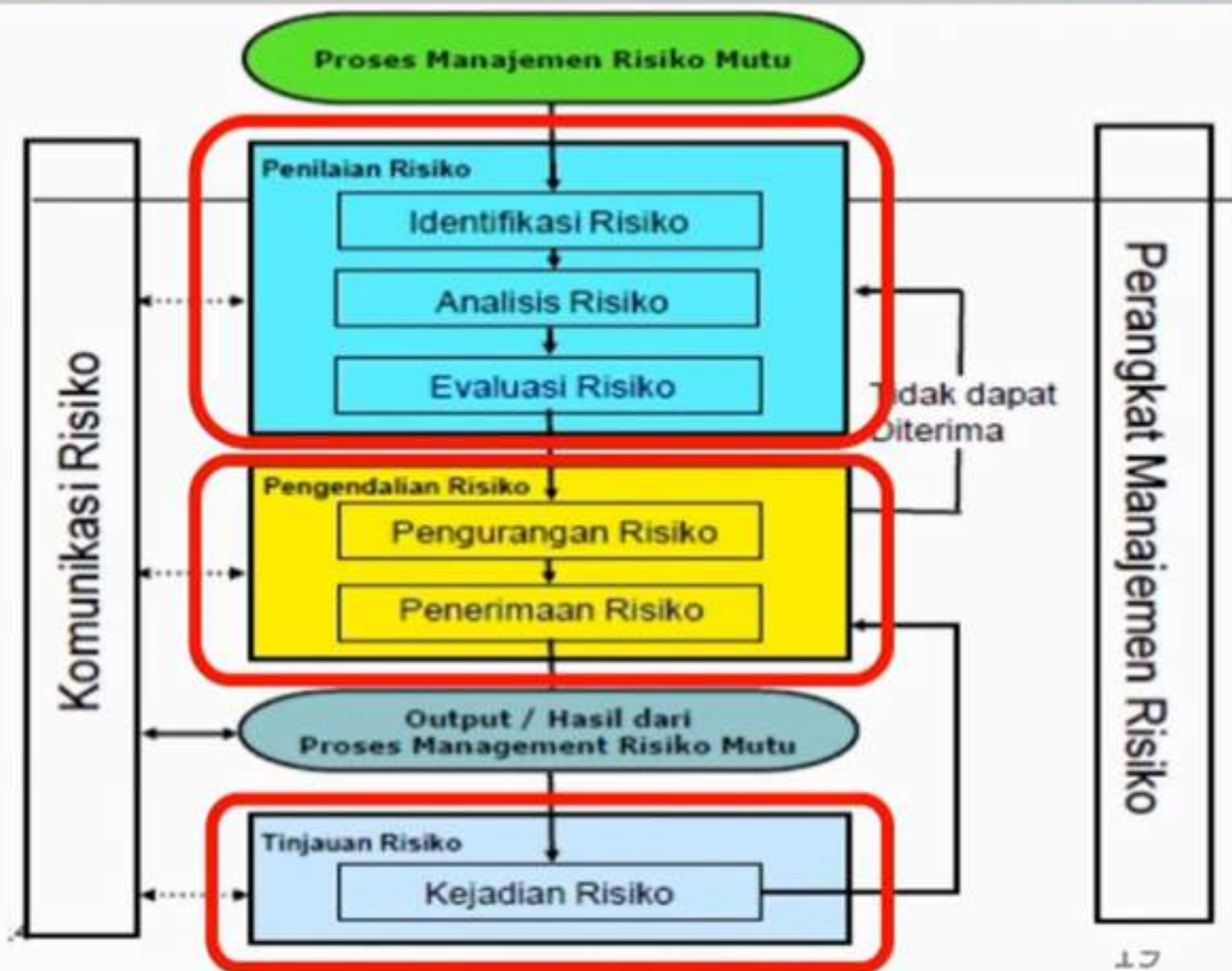
## Tujuan QRM Terhadap Risiko:

- Identifikasi
- Pengukuran, dan
- Mengurangi



Hingga **level tertentu** yang dapat diterima

# PROSES QRM





# **PRINSIP MANAJEMEN RISIKO MUTU**

**Dua prinsip utama** dalam Manajemen Risiko Mutu adalah:

- **Evaluasi risiko** terhadap mutu hendaklah berdasarkan **pengetahuan ilmiah** dan dikaitkan dengan **perlindungan pasien** sebagai tujuan akhir; dan
- Tingkat usaha, formalitas, dan dokumentasi pengkajian risiko mutu hendaklah setara dengan **tingkat risiko yang ditimbulkan.**

# Perangkat Manajemen Risiko

Berikut ini adalah beberapa saja daftar perangkat tersebut:

- Metode dasar manajemen risiko (*flowcharts, check sheets, dll*)
- **Failure Mode Effects Analysis (FMEA) ✓**
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
- *Fault Tree Analysis (FTA)*
- *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)*
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Penyaringan dan pemberian skala (pemeringkatan) risiko
- *Perangkat Statistik pendukung*



# FMEA

---

**FMEA** merupakan teknik **evaluasi tingkat keandalan** dari sebuah sistem untuk menentukan efek dari kegagalan dari sistem tersebut.

Kegagalan digolongkan berdasarkan dampak yang diberikan terhadap kesuksesan suatu misi dari sebuah sistem..

**FMEA = Failure Mode Effects Analysis**

$$\text{RPN} = (\textit{Severity}) \times (\textit{Occurance}) \times (\textit{Detection})$$

**RPN** : Risk Priority Number

# Contoh Penentuan Probabilitas & Keparahan

$P$  = Level/tingkat **kemungkinan** terjadinya kejadian negatif

Tinggi	Kejadian negatif <b>mungkin</b> terjadi
Sedang	Kejadian negatif <b>dapat</b> terjadi
Rendah	Kejadian negatif <b>tidak mungkin</b> terjadi
Kecil	Kejadian negatif <b>sangat tidak mungkin</b> terjadi

$S$  = **Tingkat keparahan** untuk efek dari peristiwa negatif

Parah	Efek yang parah <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Sangat signifikan kepatuhan GMP</li><li>➤ Potensi <b>pasien cedera</b></li></ul>
Cukup Parah	Efek yang cukup parah <ul style="list-style-type: none"><li>➤ signifikan kepatuhan GMP</li><li>➤ Potensi <b>dampak pasien</b></li></ul>
Tidak Parah	Efek yang tidak parah <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Sedikit kepatuhan GMP</li><li>➤ <b>Tidak ada dampak</b> pada pasien</li></ul>



# Kemampuan Mendeteksi

*d* = Kontrol Rating Deteksi

Tinggi	Kontrol kemungkinan akan mendeteksi kejadian atau efek yang negatif
Sedang	Kontrol dapat mendeteksi kejadian atau efek yang negatif
Rendah	Kontrol tidak mungkin bahwa akan mendeteksi kejadian atau efek yang negatif
Nol	Tidak ada kontrol deteksi di tempat

# Severity (Tingkat Keparahan) POPP CPOB

## CONTOH TINGKATAN RISIKO

Tabel Rujukan Penentuan Tingkat Keparahan (Severity)

	<b>Minor 1</b>	<b>Sedang 2</b>	<b>Mayor 3</b>	<b>Severe / Parah 4</b>
<b>Tingkat Keparahan (Severity)</b>	<p><i>Kepatuhan dengan cGMP namun peningkatan risiko untuk keluhan</i></p> <p><i>dan / atau</i></p> <p><i>Cacat yang mengarah ke produk yang tidak menyebabkan reaksi merugikan kesehatan. Mereka dapat menimbulkan kendala bagi pengguna atau dapat mengganggu citra pasar dari produk.</i></p>	<p><i>Ketidakpatuhan terhadap cGMP, pengaruh tidak ada atau kecil pada kualitas produk (keamanan, khasiat)</i></p> <p><i>dan / atau</i></p> <p><i>Cacat, yang mungkin tidak menimbulkan bahaya yang signifikan untuk kesehatan tetapi dapat menyebabkan penarikan kembali obat (mungkin tidak diperlukan oleh otoritas yang berwenang) untuk alasan lain, tetapi tidak kelas 1 atau 2.</i></p> <p><i>Situasi dimana penggunaan atau paparan produk tidak mungkin menyebabkan konsekuensi kesehatan yang merugikan.</i></p>	<p><i>Ketidakpatuhan terhadap cGMP, pengaruh besar pada kualitas produk (keamanan, khasiat)</i></p> <p><i>dan / atau</i></p> <p><i>Cacat yang dapat menyebabkan penyakit atau maltreatment, tetapi tidak Kelas 1.</i></p> <p><i>Situasi di mana penggunaan atau paparan produk dapat menyebabkan efek kesehatan sementara atau reversibel yang merugikan atau dimana kemungkinan konsekuensi kesehatan yang serius merugikan.</i></p>	<p><i>Ketidakpatuhan terhadap cGMP, pengaruh yang penting pada kualitas produk (keamanan, khasiat)</i></p> <p><i>dan / atau</i></p> <p><i>Cacat yang berpotensi mengancam kehidupan atau dapat menyebabkan risiko kesehatan yang serius.</i></p> <p><i>Situasi di mana ada kemungkinan wajar bahwa penggunaan atau paparan produk akan menyebabkan konsekuensi kesehatan yang merugikan, yang serius, atau bahkan kematian.</i></p>



# Occurance (Tingkat Kejadian) POPP CPOB

*Tabel Rujukan Penentuan Tingkat Kejadian (Occurence)*

	<i>Sangat jarang / Sangat tidak mungkin</i>	<i>Langka</i>	<i>Kadang-kadang Kemungkinan, jangan berharap terulangnya</i>	<i>Mungkin terjadi</i>	<i>Hampir Pasti</i>
<b>Probabilitas Kejadian (Occurence)</b>	<p><i>Sangat tidak mungkin terjadi</i></p> <p><i>Pertama kalinya kejadian ini diamati</i></p>	<p><i>Kemungkinan kejadian langka</i></p> <p><i>Terisolasi di bets yang bersangkutan</i></p>	<p><i>Mungkin terjadi. Kejadian dapat terjadi 0 hingga 1 kali per bulan atau per bets kampanye</i></p> <p><i>dan / atau</i></p> <p><i>Bagian terkecil pada bets yang bersangkutan</i></p>	<p><i>Mungkin terjadi. Kejadian dapat terjadi 2 hingga 3 kali per bulan atau per bets kampanye</i></p> <p><i>dan / atau</i></p> <p><i>Kejadian pada bets bersangkutan tidak bisa diperbaiki</i></p>	<p><i>Sering dengan kejadian permanen atau bahkan tidak diketahui</i></p> <p><i>Kejadian dapat terjadi 4 hingga 5 kali per bulan atau per bets kampanye</i></p> <p><i>dan / atau</i></p> <p><i>Sebelumnya dan / atau bets berikut yang berdampak</i></p>

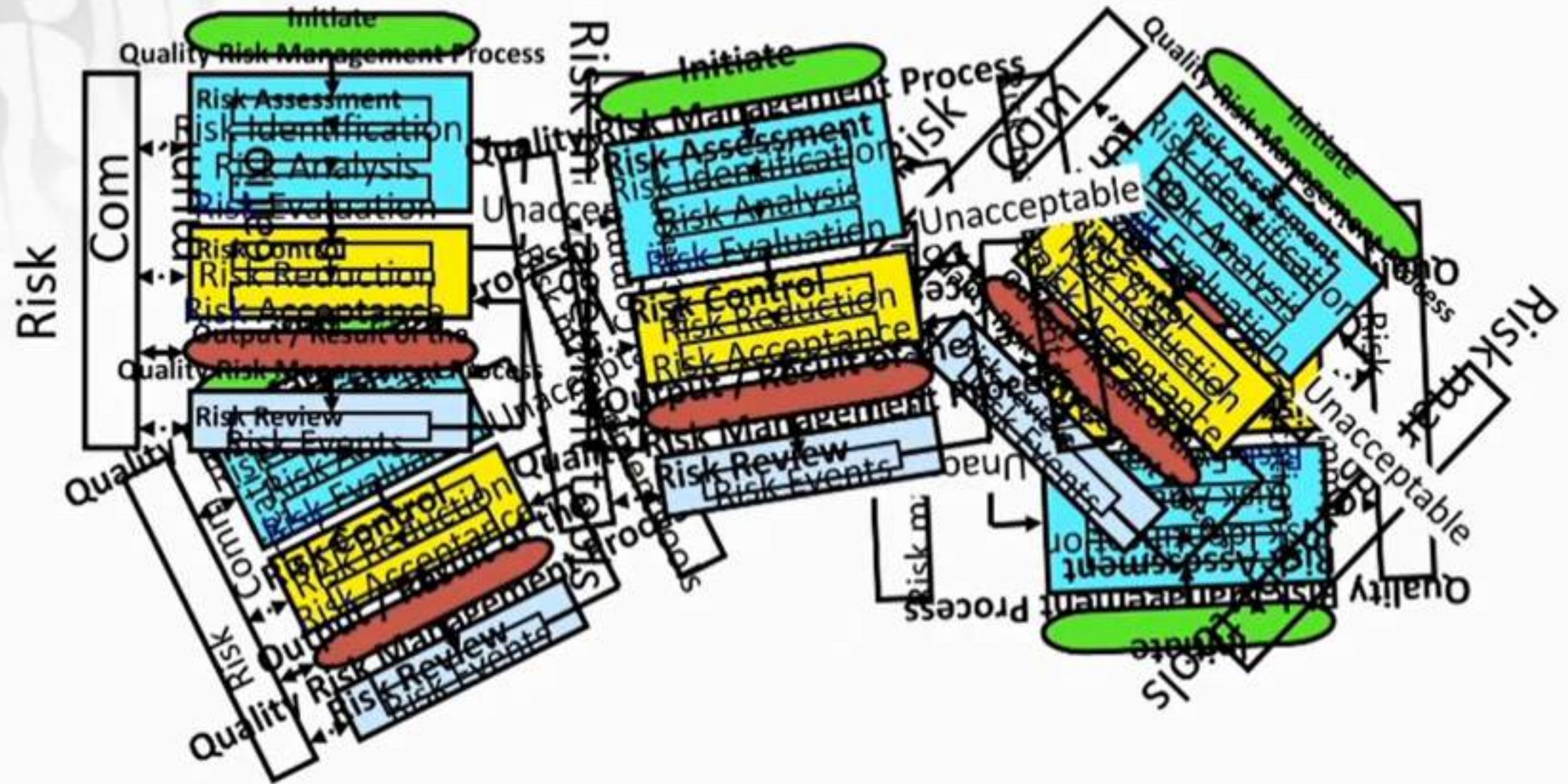
# Detection (Tingkat Deteksi) POPP CPOB

Tabel Rujukan Penentuan Tingkat Deteksi (Detectability)

Kemampuan Deteksi (Detectability)	Tinggi 1	Sedang 2	Rendah 3
	<i>Kontrol otomatis 100% dengan tingkat deteksi 100%.</i>  <i>Probabilitas tinggi untuk mendeteksi cacat.</i>	<i>Kontrol semiotomatis atau inspeksi manusia 100%.</i> <i>Probabilitas deteksi cacat medium.</i>  <i>Paling mungkin terdeteksi selama distribusi oleh pengguna (Ahli dalam bidang Kesehatan) atau oleh pasien</i>	<i>Pemeriksaan acak. Sulit untuk dideteksi.</i>  <i>Mungkin tidak akan terdeteksi sebelum penggunaan</i>



# Proses Manajemen Resiko Mutu





# Penilaian Risiko

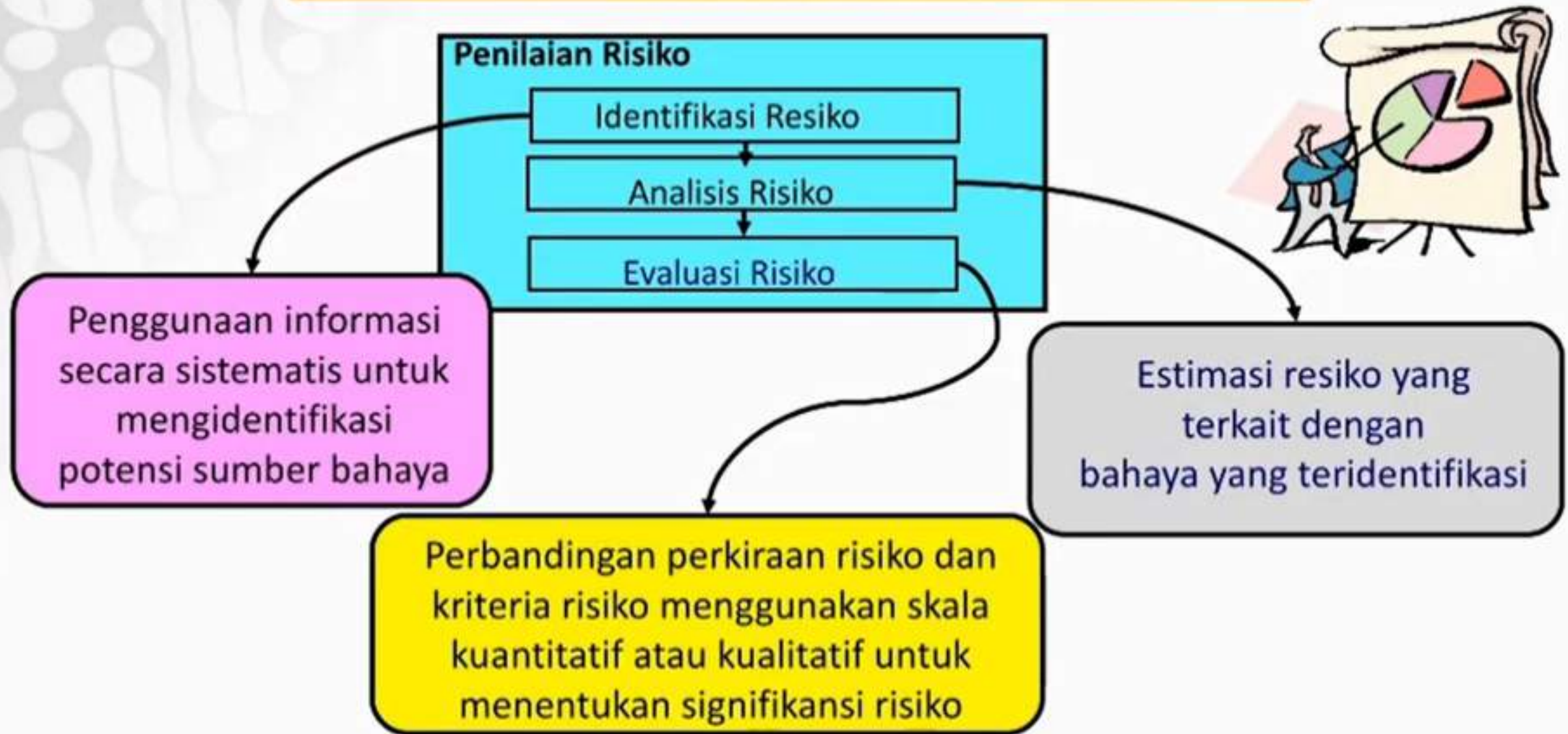
---



- Sebuah **proses sistematis** mengorganisir informasi untuk mendukung keputusan risiko harus dibuat dalam suatu proses manajemen risiko.
- Terdiri dari **identifikasi** bahaya dan **analisis** dan **evaluasi** risiko yang terkait dengan paparan bahaya tersebut.



# Penilaian Risiko



# Identifikasi Risiko

---

- Penggunaan **informasi yang sistematis** untuk mengidentifikasi bahaya mengacu pada pertanyaan atau deskripsi masalah resiko.
- Informasi dapat meliputi **data historis, analisis teoritis, pendapat/opini**, dan **perhatian** dari para pemilik kepentingan.
- Hal tersebut akan memberikan dasar untuk melangkah lebih lanjut dalam **proses manajemen resiko mutu**.



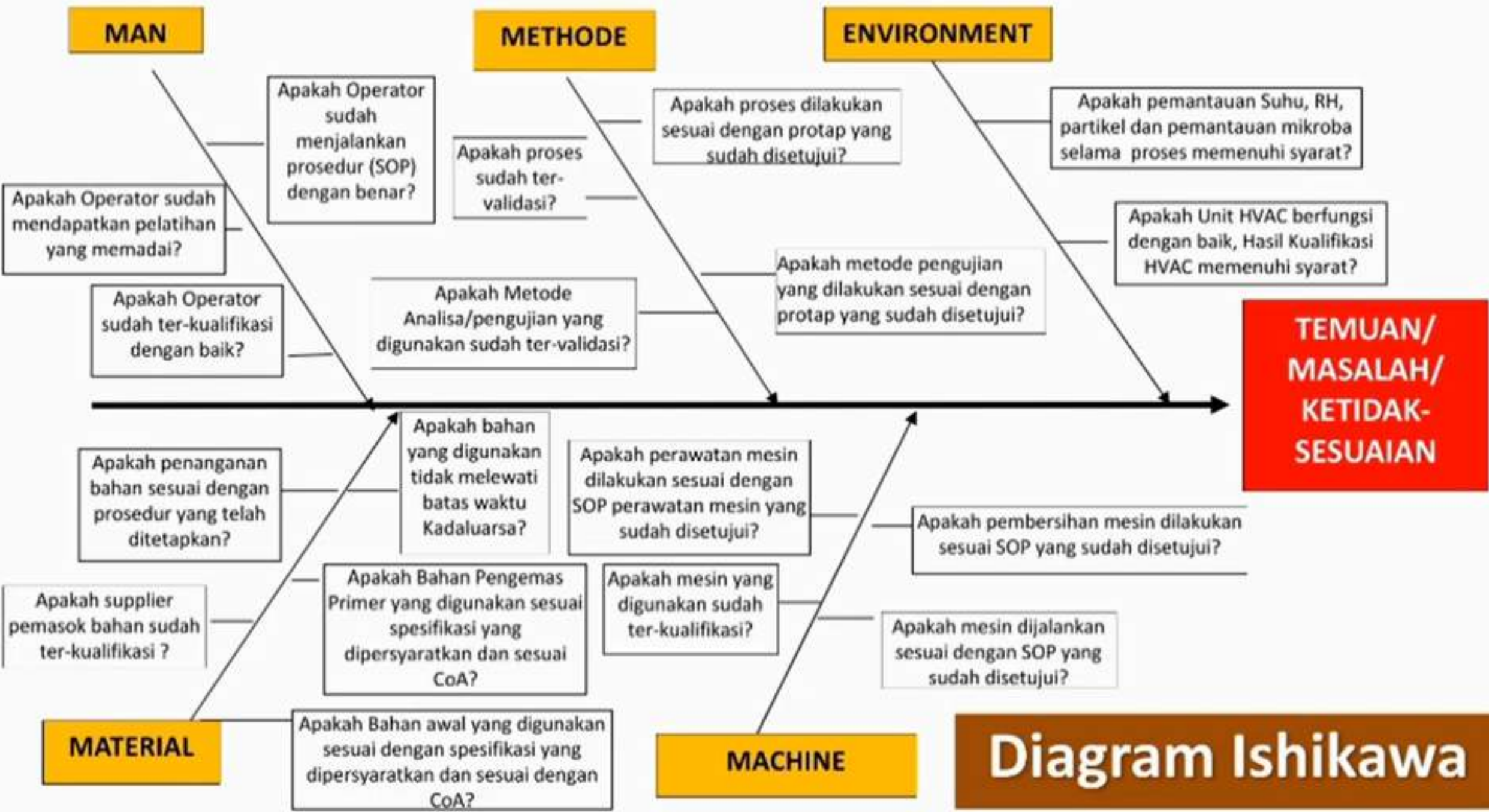


# Langkah yang diambil untuk Identifikasi Risiko

---

*What might go wrong ?* → identifikasi kejadian potensial negatif

1. Mengkaji dokumentasi, catatan dan data yang relevan menggunakan teknik brainstorming untuk mengidentifikasi kejadian potensial pada proses yang sedang dikaji
2. Kejadian potensial negatif yang diidentifikasi
  - Tinjau tiap proses,
  - Bahas potensi keparahannya,
  - Pilih dan susun menjadi daftar yang dianggap sebagai kejadian negatif yang paling kritis dan / atau kompleks



**Diagram Ishikawa**



# Langkah-langkah yang diambil untuk **Identifikasi Resiko**

**Evaluasi Risiko - Apakah Risiko dapat diterima, tidak dapat diterima atau dapat ditoleransi ?**

- Identifikasi dan dokumentasikan konsekuensi potensial negatif untuk tiap kejadian potensial negatif
- Evaluasi dan dokumentasikan tiap kejadian potensial negatif dan tetapkan peringkat keparahan.
- Identifikasi dan dokumentasikan penyebab tiap penyimpangan
- Dokumen dan evaluasi secara kritis kontrol preventif yang tersedia untuk tiap kasus, dan tetapkan rating probabilitas terjadinya penyimpangan untuk tiap kasus.
- Gunakan Tabel Risiko untuk memperkirakan resiko terkait dengan tiap peristiwa negatif yang potensial.
- Klasifikasi tiap risiko sebagai : **diterima, tidak dapat diterima, atau dapat ditoleransi atau Tinggi, Sedang atau Rendah**

# **Langkah-langkah yang diambil untuk Identifikasi Resiko**

## **Evaluasi Resiko – apakah resiko cukup terkendali?**

- Dokumen dan evaluasi dengan kritis sistim deteksi kontrol yang saat ini tersedia untuk setiap resiko yang tidak dapat diterima dan ditoleransi.
- Menetapkan peringkat deteksi untuk kontrol tsb, dan menentukan apakah kontrol tsb memberikan jaminan bahwa resiko dapat dikendalikan dan tidak diperlukan kontrol lebih lanjut



# Analisis Risiko

---

- **Estimasi risiko** yang terkait dengan bahaya yang teridentifikasi.
- Proses ini akan menghubungkan secara kualitatif atau kuantitatif **kemungkinan terjadinya (*probabilitas*)** dan **keparahan** kerugian/bahaya yang timbul.
- Dalam beberapa **alat bantu** manajemen risiko, kemampuan untuk mendeteksi bahaya (*detektabilitas*) adalah faktor utama dalam estimasi risiko.



*What is the likelihood (probability)  
it will go wrong ?*

# Evaluasi Risiko

---

- Membandingkan risiko yang teridentifikasi dan dianalisis terhadap kriteria risiko yang ditetapkan.
- Evaluasi risiko mempertimbangkan kekuatan bukti semua tiga dari pertanyaan mendasar.

*What are the consequences  
(severity) ?*





# Prioritas kesalahan yang memerlukan penanganan lanjut

*Tabel Rujukan Penentuan Risiko*

*Risiko (RPN) = Keparahan (Severity) x Kejadian (Occurence) x Kemampuan Deteksi (Detectability)*

Prioritas penyelesaian tindakan perbaikan berdasarkan nilai RPN :

<i>Risiko</i>	<i>RPN</i>	<i>Prioritas Penyelesaian Tindakan Perbaikan</i>
<i>Minor</i>	$\leq 4$	<i>Rendah</i>
<i>Mayor</i>	$\leq 8$	<i>Sedang</i>
<i>Kritikal</i>	$\geq 20$	<i>Tinggi</i>

Tindakan menerapkan keputusan manajemen risiko

Tindakan yang diambil untuk mengurangi probabilitas terjadinya kerusakan dan keparahan yang merugikan

Pengendalian Risiko

Pengurangan Risiko

Penerimaan Risiko

Keputusan untuk menerima risiko

**Risk**

```
graph TD; A[Tindakan yang diambil untuk mengurangi probabilitas terjadinya kerusakan dan keparahan yang merugikan] --> B[Pengendalian Risiko]; B --> C[Tindakan menerapkan keputusan manajemen risiko]; B --> D[Keputusan untuk menerima risiko]; B --> E[Pengurangan Risiko]; E --> F[Penerimaan Risiko];
```



# Proses Manajemen Risiko Mutu



# Hasil Penilaian Risiko

---

- Perkiraan kuantitatif risiko atau deskripsi kualitatif dari berbagai risiko.
- Jika risiko dinyatakan secara kuantitatif, harus digunakan probabilitas numerik
- Risiko dapat dinyatakan menggunakan deskriptor kualitatif, seperti "**tinggi**", "**menengah**", atau "**rendah**"



# Formulir Evaluasi Risiko Mutu

Lampiran 1. Formulir Evaluasi Risiko Mutu

Penilaian Risiko									Pengendalian Risiko						
Nama Proses / Sistem / Peralatan	Kemungkinan Kesalahan		Dampak Dari Kesalahan	Kontrol Prosedur Saat Ini	O	S	D	RPN	Tindakan yang Direkomendasikan	PJ	Target Penyelesaian	O	S	D	RPN
Penimbangan	Manusia	Personil tak terlatih	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kesalahan proses penimbangan (urutan, bahan awal salah)</li><li>• Kesalahan penggunaan alat timbang</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pelatihan CPOB terhadap personil baru</li><li>• Penyegaran pelatihan secara berkala</li><li>• Tahapan penimbangan tertera di Catatan Bets</li></ul>	2	5	2	20	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kualifikasi secara berkala kompetensi personil penimbangan dan mendokumentasikannya.</li><li>• Membuat matriks kompetensi</li></ul>	XXX	30-Juni-2014	1	2	2	4
Granulasi	Mesin	Kontrol suhu tak terkalibrasi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Granul terlalu kering</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Termometer dikalibrasi secara berkala</li><li>• Label kalibrasi tercantum di alat</li></ul>	4	3	3	24	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sebelum proses dilakukan pemeriksaan status kalibrasi (bagian dari daftar periksa kesiapan jalur)</li><li>• Informasi kalibrasi didokumentasikan di Catatan Bets</li></ul>	XXX	30-Mei-2014	1	1	1	1



**Contoh Pelaksanaan QRM di Industri**



# Risk Management Council Air Mancur Group (AMG)

**SAMPLE**

# Maksud dan Tujuan Pembentukan RMC - AMG

- Mengidentifikasi semua risiko yang kemungkinan bisa terjadi pada masing-masing bagian dari Departemen Manufacture yang dapat menyebabkan kerusakan
- Melakukan kajian, analisis dan penilaian (*scoring*) hasil identifikasi risiko
- Melakukan menentukan risk mitigation, risk assesment dan tindakan mitigasi, serta memantau efektifitas dan penilaian risiko terhadap tindakan mitigasi
- Risiko adalah kombinasi dari **Probability** - probabilitas terjadinya **Harm** - kerusakan dan **Severity** - keparahan dari kerusakan yang timbul.
- **ACUAN** : CPOTB, CPKB, CPPOB, ISO 9001, ISO 22000, UU tentang Kesehatan, UU Perlindungan Konsumen, UU tentang Lingkungan Hidup, serta UU ketenagakerjaan



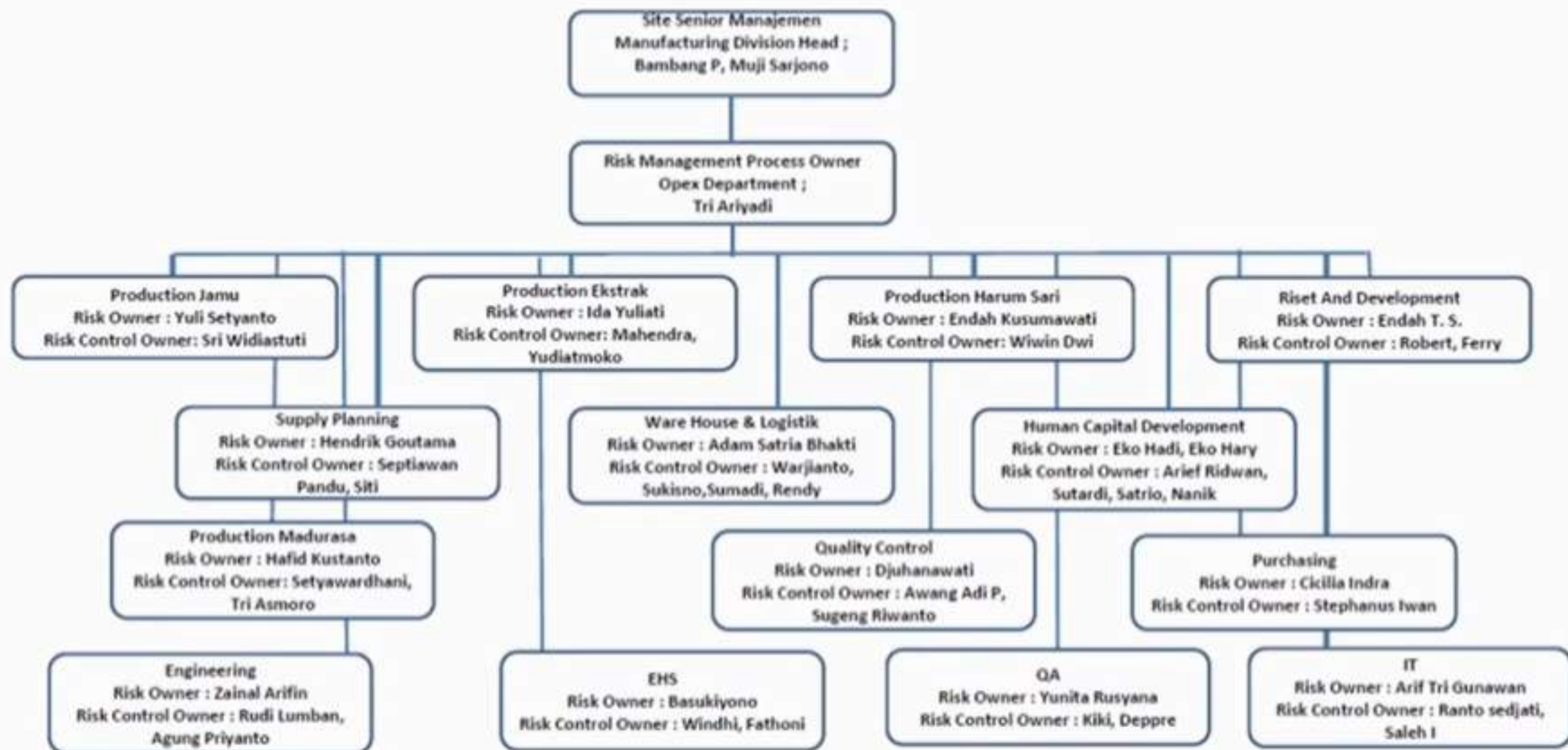
# Pembentukan Team RMC AMG



42:56 / 50:48

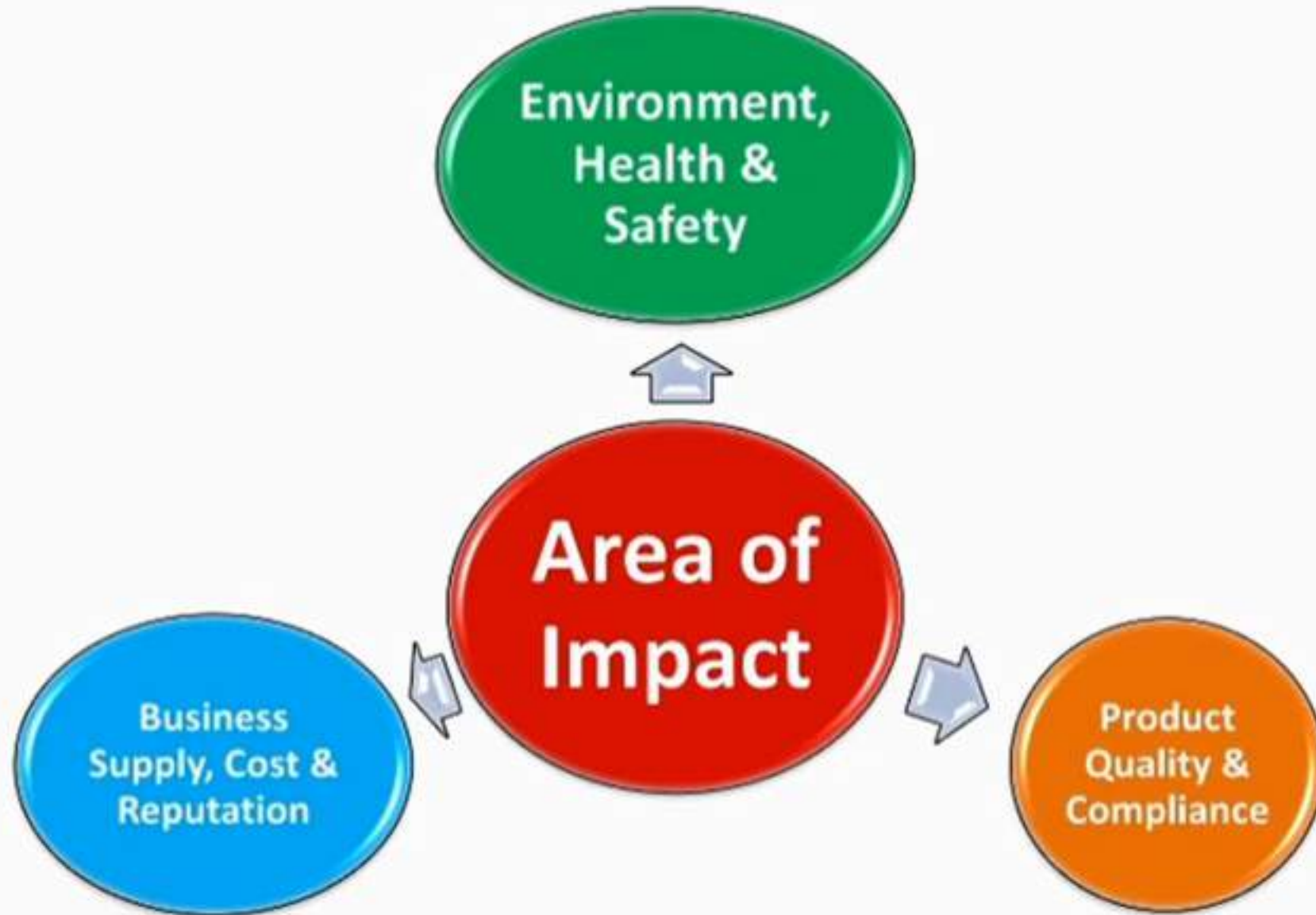


# Struktur Organisasi



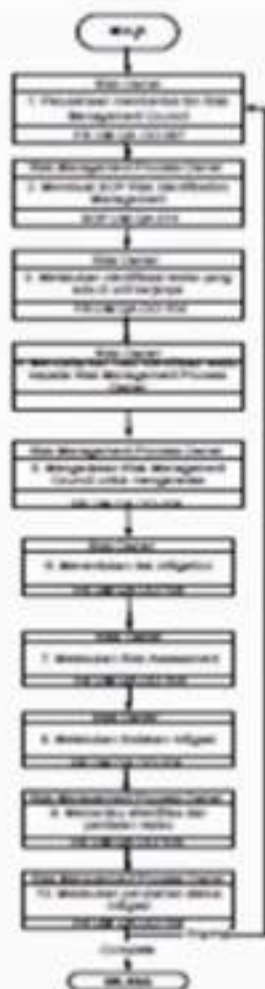


# Area of Impact



# Flow Of Process

## FLOWCHART



## KETERANGAN

1. Perusahaan membentuk tim Risk Management Council
2. Risk Management Process Owner membuat SOP Risk Identification Management
3. Masing-masing Risk Owner melakukan identifikasi resiko kepada Risk Management Process Owner
4. Risk Owner mendaftarkan hasil identifikasi resiko kepada Risk Management Process Owner
5. Risk Management Process Owner mengadakan Risk Management Council untuk mengkaji, menganalisa dan melakukan penilaian terhadap identifikasi resiko setiap satu bulan sekali.
6. Risk Owner menentukan risk mitigation sesuai pengkajian resiko
7. Risk Owner melakukan Risk Assessment untuk menentukan rencana mitigasi
8. Risk Owner melakukan tindakan mitigasi sesuai rencana
9. Risk Management Process Owner memantau efektifitas dan penilaian resiko terhadap tindakan mitigasi
10. Risk Management Process Owner melakukan perubahan status mitigasi (Ongoing/Complete) pada saat Risk Management Council dan mendaftarkan jika ditemukan resiko yang lain.

## KETERANGAN

1. Perusahaan membentuk tim Risk Management Council
2. Risk Management Process Owner membuat SOP Risk Identification Management
3. Masing-masing Risk Owner melakukan Identifikasi resiko kepada Risk Management Process Owner
4. Risk Owner mendaftarkan hasil identifikasi resiko kepada Risk Management Process Owner
5. Risk Management Process Owner mengadakan Risk Management Council untuk mengkaji, menganalisa dan melakukan penilaian terhadap identifikasi resiko setiap satu bulan sekali.
6. Risk Owner menentukan risk mitigation sesuai pengkajian resiko
7. Risk Owner melakukan Risk Assesment untuk menentukan rencana mitigasi
8. Risk Owner melakukan tindakan mitigasi sesuai rencana
9. Risk Management Process Owner memantau efektifitas dan penilaian resiko terhadap tindakan mitigasi
10. Risk Management Process Owner melakukan perubahan status mitigasi (Ongoing/Complete) pada saat Risk Management Council dan mendaftarkan jika ditemukan resiko yang lain.



# Standart Operating Procedures



**STANDARD OPERATING PROCEDURE  
RISK IDENTIFICATION MANAGEMENT  
SOP.UM.QA-014**



**AIR MANCUR®**

Tanggal berlaku :	Tanggal Review :	Mengganti Dokumen:	
		No. SOP.UM.QA-014	
		Tanggal : 16 Jan 2018	Rev: 0.0

[Draft SOP Risk Identifikcation  
Management AMG](#)

# Form Register

[illegible]



# Tabel Kriteria *Likehood*

Level	Kriteria	Description	
		Kualitatif	Kuantitatif
1	Jarang terjadi	Dapat dipikirkan tetapi tidak hanya dalam keadaan ekstrim	Kurang dari 1 kali per 3 tahun
2	Kemungkinan kecil	Belum terjadi, tetapi bisa terjadi atau muncul suatu waktu	Terjadi 1 kali dalam 3 tahun
3	Mungkin	Seharusnya terjadi dan mungkin telah terjadi/muncul di sini atau di tempat lain	1 kali pertahun atau 1 kali per 2 tahun
4	Kemungkinan Besar	Dapat terjadi dengan mudah, mungkin muncul dalam keadaan paling banyak terjadi	Lebih dari 1 kali pertahun hingga 1 kali per bulan
5	Hampir pasti	Sering terjadi, diharapkan muncul dalam keadaan yang paling banyak terjadi	Lebih dari 1 kali per bulan

# Tabel Kriteria *Consequences*

Aspek	Tidak berarti (1)	Minor (2)	Moderat (3)	Major (4)	Katastropik (5)
Finansial	< Rp 10 Juta	> Rp 10 – 50 Juta	> Rp 50 Juta	> Rp 100 Juta – 1 Miliar	> 1 Miliar
Keluhan	Adanya keluhan yang disampaikan secara lisan	Adanya keluhan tertulis sebanyak 1 kasus dalam setahun	Adanya keluhan tertulis sebanyak 2 kasus dalam setahun	Adanya keluhan tertulis 3 – 5 kasus dalam setahun	Adanya keluhan tertulis lebih dari 5 dalam setahun
Reputasi	Publisitas Jelek di internal perusahaan	Publisitas jelek di mata masyarakat dan media lokal	Publisitas jelek di media provinsi	Publisitas jelek di 1 – 2 media Nasional	Publisitas jelek di lebih dari 5 media Nasional
Operasional Perusahaan	Perusahaan beroperasi normal dengan kondisi gangguan tidak berarti	Perusahaan beroperasi tidak optimal	Perusahaan tidak bisa beroperasi 1 hari	Perusahaan tidak bisa beroperasi 2 – 5 hari	Perusahaan tidak bisa beroperasi lebih dari 5 hari
Sanksi	Perusahaan mendapatkan teguran atau peringatan tertulis	Perusahaan dikenakan hukuman denda	Perusahaan mendapatkan hukuman pembatasan kegiatan usaha	Perusahaan mendapatkan hukuman pembekuan izin usaha	Perusahaan mendapatkan hukuman pencabutan izin usaha



# Matrix Prioritas

Kemungkinan terjadi <i>Likelihood</i>	Konsekuensi <i>Consequences</i>				
	Tidak berarti <i>Insignificant</i> 1	Minor <i>Minor</i> 2	Moderate <i>Moderate</i> 3	Major <i>Major</i> 4	Katastropik <i>Catastrophic</i> 5
Hampir selalu <i>Almost certain</i> 5	5	10	15	20	25
Sering <i>Likely</i> 4	4	8	12	16	20
Mungkin <i>Possible</i> 3	3	6	9	12	15
Hampir tidak pernah <i>Unlikely</i> 2	2	4	6	8	10
Langka <i>Rare</i> 1	1	2	3	4	5

# Risk Mitigation Register

Identification Number	Title of Risk	Existing Monitor	Consequences	Likelihood	Risk Index Value
RMC/01/IV/20	Ketidaksesuaian Regulasi yaitu adanya perbedaan komposisi antara NIE dan batch record di beberapa Produk AM Group	N/A	4	4	16.00
RMC/02/IV/20	Ketidaksesuaian regulasi yaitu substitusi simplisia dikarenakan terjadi kelangkaan bahan baku		5	4	20.00
RMC/03/IV/20	QC menemukan produk gembung dalam retain sampel		2	4	8.00
RMC/04/IV/20	SCM memperkirakan potensi loss delivery jika WIP / Finish Goods tidak lolos pemeriksaan (TMS)	N/a	3	2	6.00
RMC/05/IV/20	Produksi PT MUN masih menemukan kebocoran hasil Filling sachet, single line dan multiline		3	5	15.00
RMC/06/IV/20	Plant Nabati PT AM menemukan kebakaran dust collector di mesin filling		3	4	12.00
RMC/07/IV/20	BBM Solar stok kosong		4	3	12.00
RMC/08/IV/20	bangunan-bangunan rusak atau celah-celah berpotensi hama tidak segera diperbaiki atau ditutup menjadi resiko hama masuk.		3	4	12.00
RMC/09/IV/20	Pencemaran air limbah ke badan air, pembuangan air limbah secara bypass melalui bak equalisasi karena proses anaerob dan aerob belum optimal sehingga limbah yang masuk lebih banyak dari pada limbah yang diproses, mengakibatkan volume air limbah di bak equalisasi penuh Adapun dikarenakan juga jika musim hujan, terdapat beberapa titik air hujan yang masuk ke bak Equalisasi (yaitu; tempat cucian autoboxing, lubang resapan dari taman di depan filling dan autoboxing, draisane yg masih terbuka di tanki fruktosa dan glukosa)		5	4	20.00
RMC/10/IV/20	Kekosongan stock spare part pada kebutuhan pokok produksi		3	3	9.00
RMC/11/IV/20	Network Congestion		3	3	9.00
RMC/12/IV/20	Suplier tunggal, ketika stock kosong di gudang suplier pengiriman jadi terlambat		3	3	9.00
RMC/13/IV/20	Lulur Putri Ayu hasil pemeriksaan mikrobiologi ALT dan kadar air TMS	Melakukan pengujian ALT setiap batch yang diproduksi	4	5	20.00
RMC/14/IV/20	Trial pilot plant RND tidak bisa dilakukan dalam jumlah sedikit sehingga selalu menyisakan WIP (akhirnya dibuang)		3	4	12.00
RMC/15/IV/20	Ruang Sampling QC yang berada di Gudang (PSO) belum ada tata udara		1	5	5.00
RMC/16/IV/20	Methode sampling yang dilakukan oleh QC belum tervalidasi semua		3	5	15.00
RMC/17/IV/20	Reagen yang sudah ED		4	3	12.00
RMC/18/IV/20	SCM sering mendapat informasi perubahan design PM, tetapi tidak diinformasikan ke SCM, sehingga dapat menimbulkan kesalahan dalam pemesanan oleh SCM dan menyebabkan produksi terganggu & bahkan hingga loss delivery	N/a	3	3	9.00
RMC/19/IV/20	Menempatkan tenaga kerja outsourcing di bagian kerja pokok		3	3	9.00





# Penutup

- **Manajemen Risiko Mutu** adalah proses yang mendukung keputusan berbasis ilmu pengetahuan dan pengalaman praktis yang kemudian diintegrasikan ke dalam Sistem Mutu Industri Farmasi
- **Manajemen Risiko Mutu** yang efektif dapat memfasilitasi keputusan yang lebih baik dan lebih banyak informasi, dan dapat memberikan regulator (BPOM) dengan jaminan yang lebih besar dari kemampuan perusahaan untuk menghadapi risiko potensial.
- Selain itu, **Manajemen Risiko Mutu** dapat memfasilitasi penggunaan sumber daya yang lebih baik oleh semua pihak.
- Pelaksanaan **Manajemen Risiko Mutu** akan meningkatkan kepercayaan pelanggan terhadap produk – produk yang dihasilkan.





A scientist in a white lab coat and blue gloves is using a pipette to transfer liquid into a multi-well plate. In the background, there is a microscope and a flask containing a yellow liquid. The text "Quality by Design (QbD)" is overlaid in orange with a white outline.

# Quality by Design (QbD)

# PERUBAHAN FUNDAMENTAL

## Pharmacist Responsibilities: Traditional vs. Current Roles

The product-oriented practice focused on compounding.



A patient-oriented practice focuses on counseling and monitoring.



priyambodobambang

© Paradigm Publishing, Inc.



Bambang Priyambodo



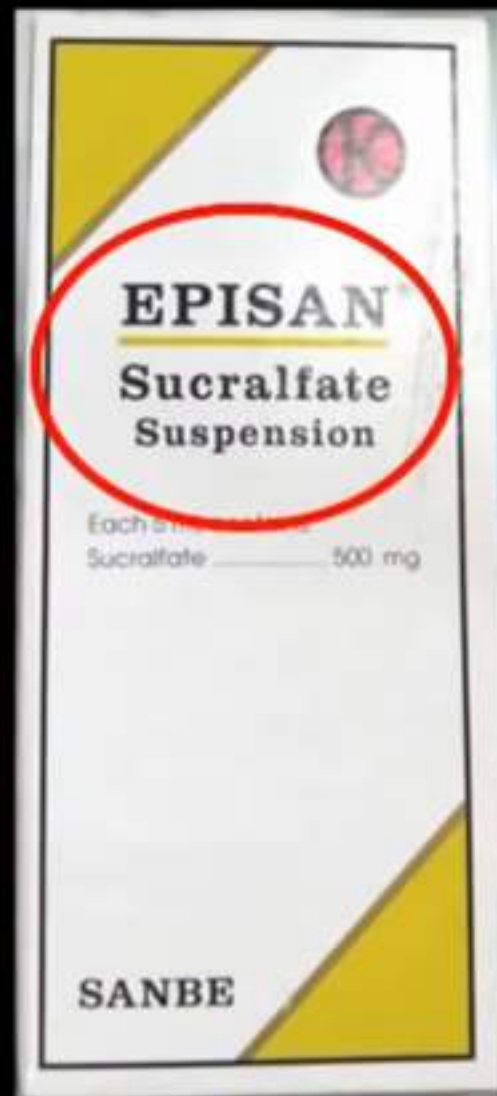


unstable drug

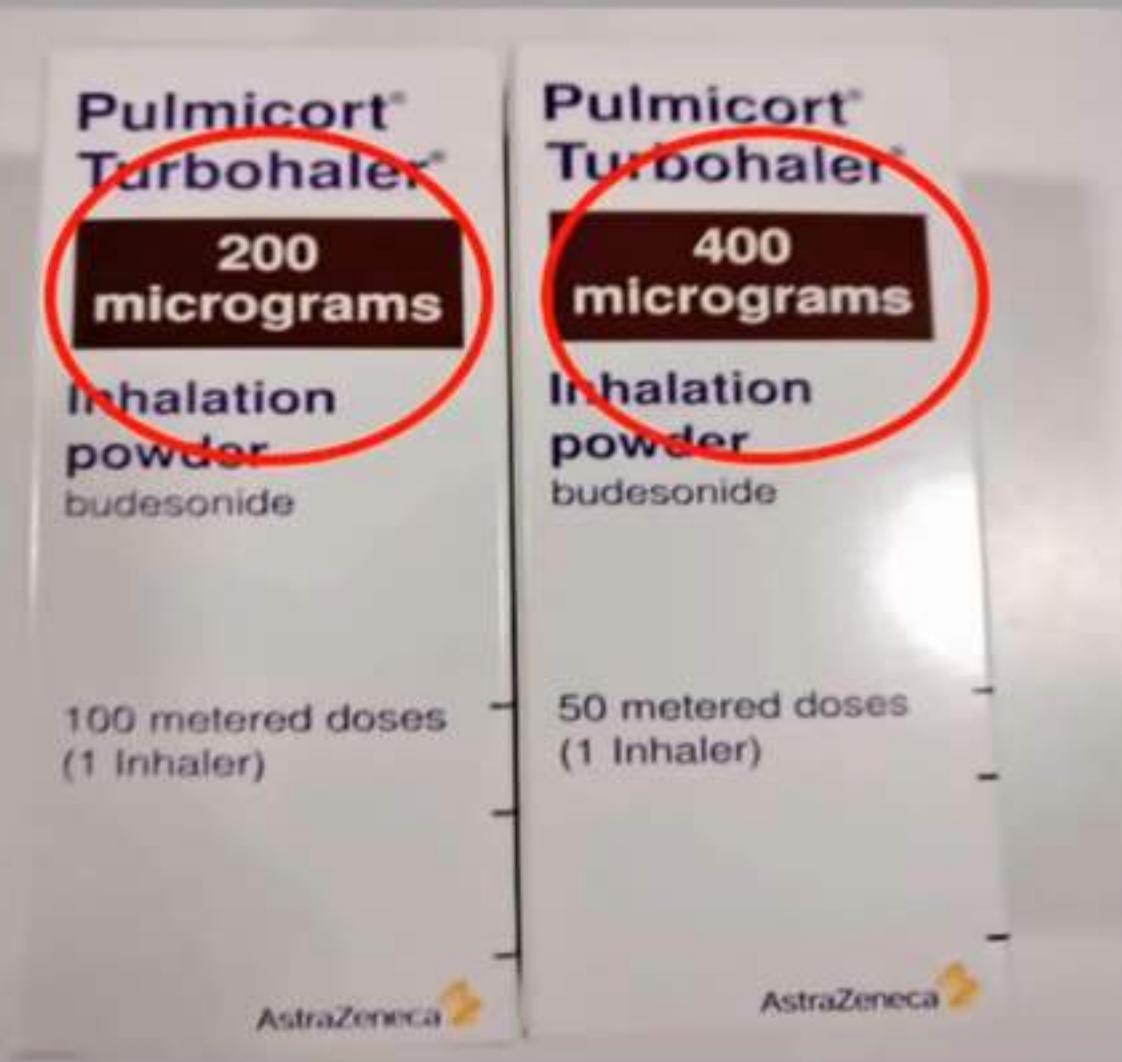


unstable drug





**Look Alike Sound Alike (LASA)**

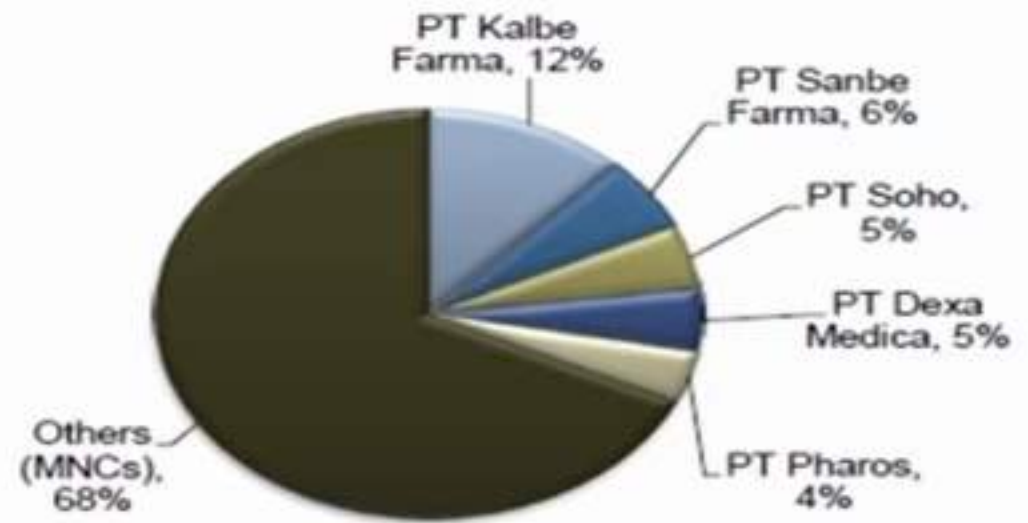


Obat yang sama, dosis/kekuatan berbeda



# PROFIL INDUSTRI FARMASI DI INDONESIA

Pharmaceutical Market: Market Share,  
Indonesia, 2015  
Total Market Size = \$5.10 Billion



**PT Kalbe Farma** had the highest share in the pharmaceutical market in 2015 among domestic companies.

Note: All figures are rounded. The base year is 2015. Source: IMS Health; Frost & Sullivan

# ***Quality by Design*, Mengapa penting?**

Di perusahaan **produk generik (obat *copy*)**, umumnya terdapat beberapa batasan terkait:

- Target kesesuaian **bioekivalensi**
- Persyaratan terhadap peraturan **duplikasi formula** dari obat inovator
- **Terbatasnya akses** terhadap data untuk pengembangan obat dari inovator



# Pendekatan pengembangan produk

- Pendekatan empiris/Tradisional (*trial and error*)
- Pendekatan sistematis (*Quality by design*):
  - Menggunakan pengetahuan yang telah ada sebelumnya
  - Studi menggunakan *design of experiments*
  - Menerapkan manajemen risiko
  - Menggunakan manajemen pengetahuan/keilmuan sepanjang siklus hidup produk

# Pendekatan pengembangan produk



Diagram kontrol mutu dengan menggunakan QbT (Quality by Testing)



# Pendekatan pengembangan produk

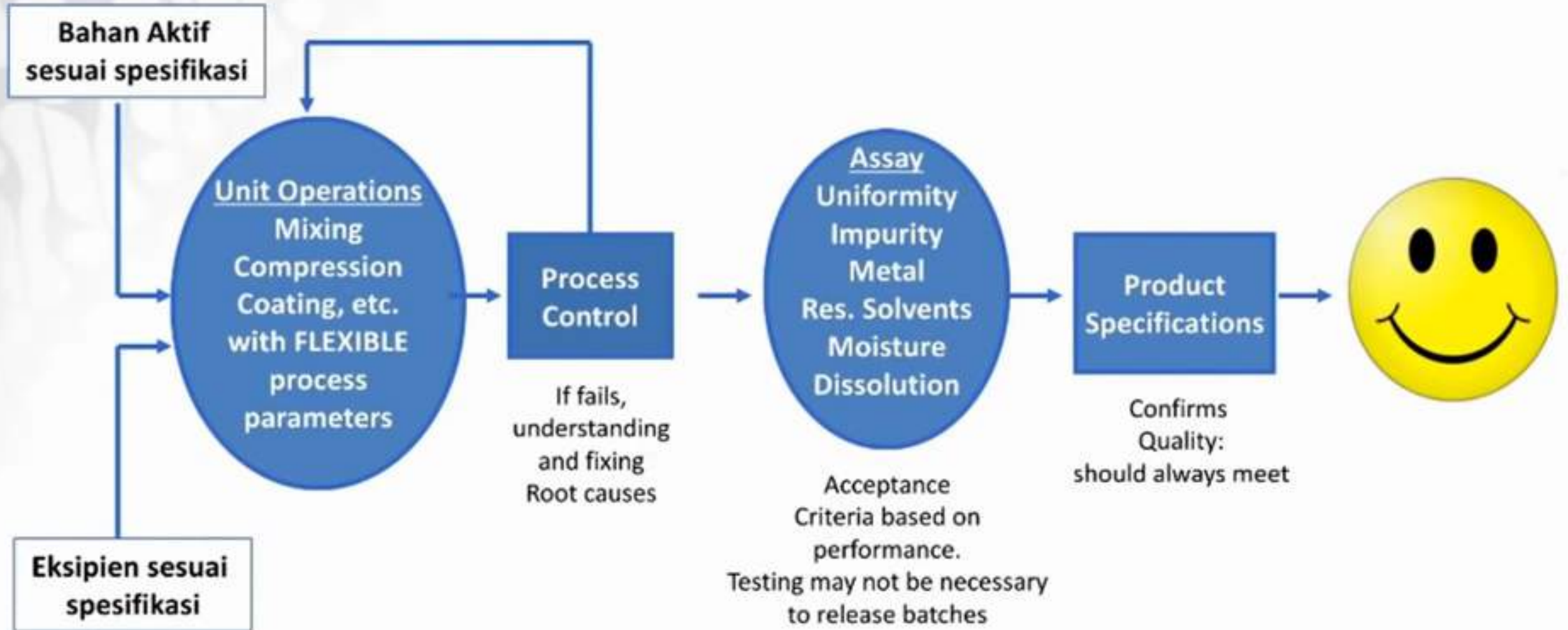
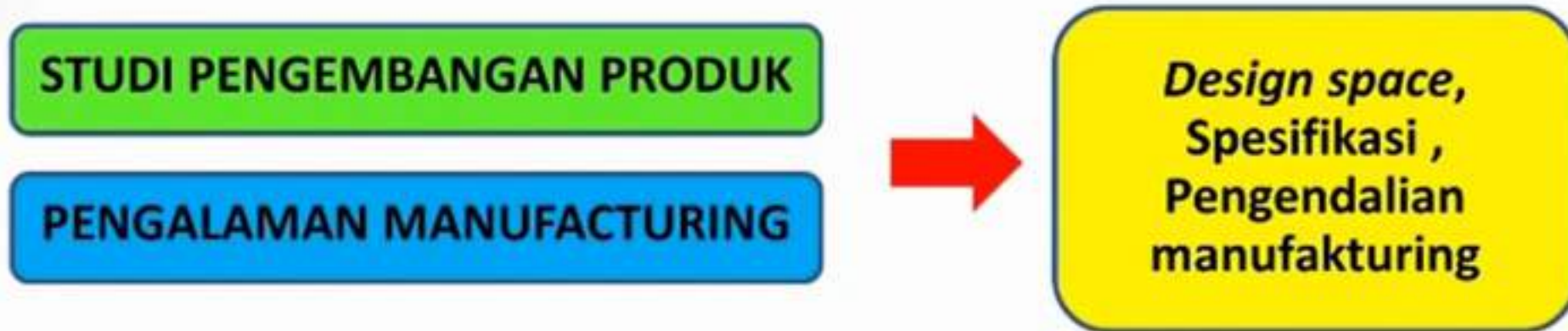


Diagram penjaminan mutu dengan QbD (Quality by Design)

# Tujuan Pengembangan Produk

→ **Merancang** produk yang **berkualitas** menyangkut **proses manufakturing** yang secara **konsisten** menghasilkan produk yang mempunyai kinerja produk yang sesuai dengan kebutuhan konsumen



## Pendekatan keilmuan:

- Mutu harus dibangun mulai dari **desain** produknya.
- **Manajemen risiko**
- Menentukan **spesifikasi** dan **pengendalian** selama proses
- Perbaikan berkelanjutan
- *Real time control* → mengurangi pengujian akhir



# Definisi **MUTU** menurut ICH Q8:

- Kesesuaian dari **substansi obat** atau **produk obat** untuk penggunaannya. Hal ini termasuk yang berkaitan dengan identitas, kekuatan, dan kemurnian

## Definisi dari **mutu sediaan** diartikan:

Sebuah produk yang bebas dari kontaminasi dan keterulungannya menghasilkan keuntungan terapi yang sesuai pada label untuk konsumen.

# Definisi **MUTU** menurut ICH Q8:

- Kesesuaian dari **substansi obat** atau **produk obat** untuk penggunaannya. Hal ini termasuk yang berkaitan dengan identitas, kekuatan, dan kemurnian

## Definisi dari **mutu sediaan** diartikan:

Sebuah produk yang bebas dari kontaminasi dan keterulungannya menghasilkan keuntungan terapi yang sesuai pada label untuk konsumen.



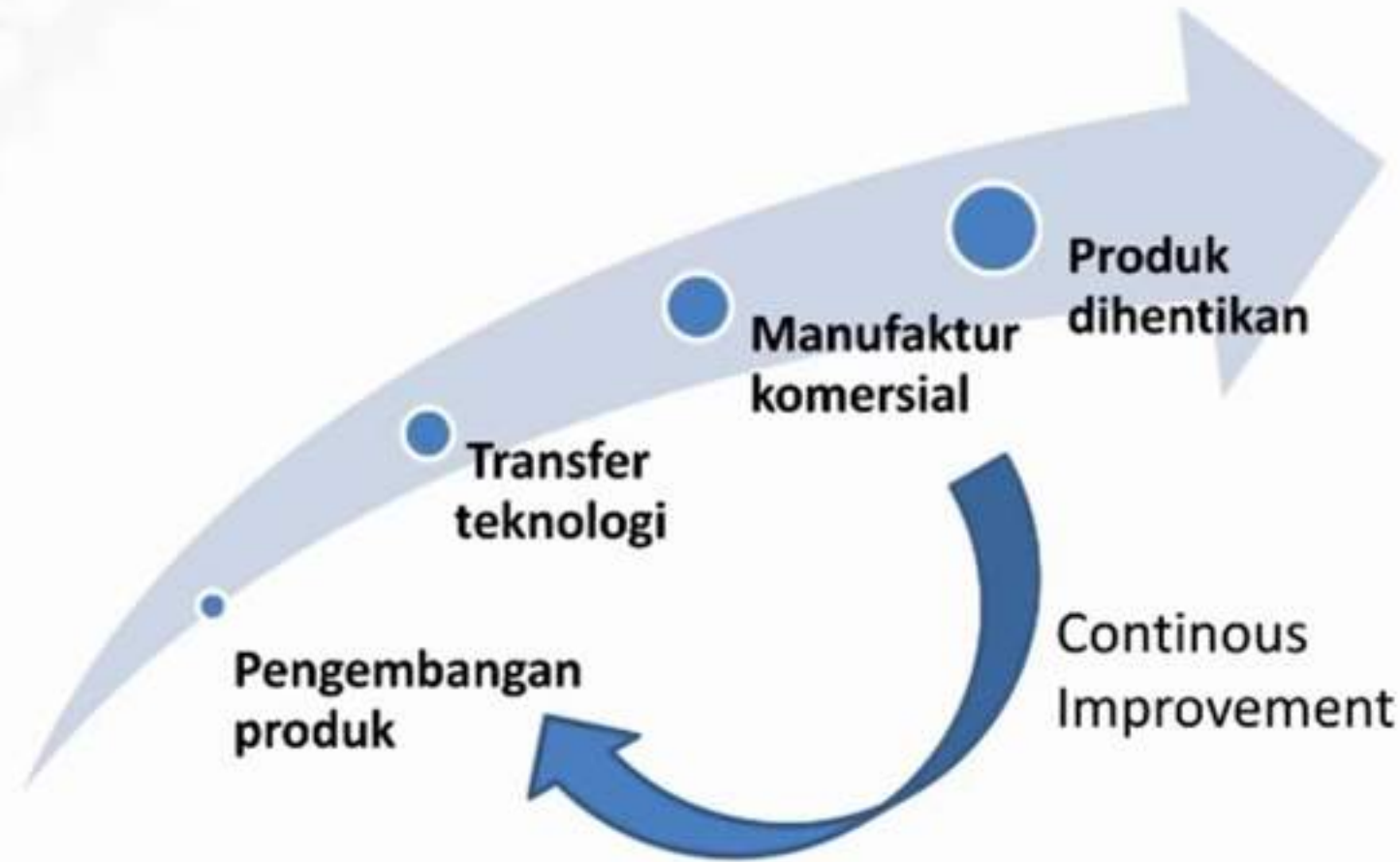
**Mutu sediaan** = berkaitan dengan (substansi senyawa aktif obat, eksipien, produksi, pengemasan)

**Mutu harus dibangun dari awal produk**



Mempersyaratkan pemahaman bagaimana formulasi dan variabel proses produksi yang mempengaruhi mutu produk

# Siklus hidup produk



## ***Lifecycle:***

seluruh fase kehidupan dari suatu produk, mulai dari awal pengembangan, pemasaran hingga produk tersebut dihentikan (*discontinue*).

# Pergeseran Paradigma

Sebuah perubahan ke arah:

- Berdasarkan ilmiah
- Berdasarkan resiko
- Pendekatan terkait biaya yang efektif

Agar memastikan keamanan pasien dan mutu produk selama pengembangan dan produksi sediaan

→ ***Quality by Design (QbD)***



# Quality by Design (QbD)



# ICH Q8 (QbD)

- ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development –  
“Merupakan pendekatan sistematis pada pengembangan produk yang dimulai dengan menetapkan tujuan, mengacu pada pemahaman produk, proses dan pengendalian proses berdasarkan data ilmiah & *“quality risk management”*.”
- **Tujuan**  
mendesain dan mengembangkan formulasi serta proses manufaktur untuk menjamin produk yang telah ditetapkan sebelumnya.
- **Fokus:**  
Penetapan Tujuan Produk  
Pemahaman Produk, Proses & Pengendalian





## LANGKAH – LANGKAH QbD

1. Menentukan Target Product Profile (TPP)
2. Menentukan Quality Target Quality Profile (QTPP)
3. Menentukan Critical Quality Attributes (CQA)
4. Menyusun Design of Experiment (DoE)
5. Menyusun Design Space
6. Penerapan Operating Space
7. Pembuktian Rentang Penerimaan
8. Pengujian dan Karakterisasi Produk Akhir
9. Penyusunan Kontrol Strategi
10. Keberlanjutan Pengawasan dan Peningkatan  
(Continuous Improvement)



# 1. Menentukan *Target Product Profile* (TPP)

- “*Planning with the end in mind*” (merencanakan memulai diawal)
- Merupakan alat (“*tool*”) untuk menetapkan strategi pengembangan obat:
  - Rute pemberian
  - Bentuk sediaan dan ukurannya
  - Dosis maksimum dan minimum
  - Penampilan sediaan (*pharmaceutical elegance*)
  - Target populasi pasien (misalnya untuk anak - anak  
→ tablet kunyah, suspensi)

# ***Target Product Profile (TPP)***

Dinyatakan dalam istilah-istilah klinik (spt RLD/innovator):

- Clinical pharmacology
- Indikasi dan cara penggunaan
- Kontraindikasi
- Peringatan
- efek samping
- penyalahgunaan dan ketergantungan
- Overdosis, dll.

\*RLD: Reference List Drug/ obat inovator



## 2. *Quality Target Product Profile (QTPP)*

- Merupakan karakteristik mutu yang harus dimiliki produk agar dapat memberikan *therapeutic benefit* dengan memperhatikan *safety* dan *efficacy*
- *Quality Target Product Profile* mempertimbangkan:
  - Cara penggunaan/bentuk sediaan
  - Kekuatan dosis
  - Sistem wadah-tutup
  - *Drug release and delivery* dan sifat yang mempengaruhi karakteristik farmakokinetika (misal: disolusi, kinerja erodinamika)
  - Kriteria mutu obat (misal: sterilitas, kemurnian, stabilitas dan *drug release*)  
→ minimal sesuai dengan monografi kompendia





QTPP	Justifikasi
Bentuk sediaan	Persyaratan kesetaraan dengan reference sama dalam bentuk sediaan
Desain dosis	Desain pelepasan segera yang dicantumkan dalam label
Rute penggunaan	Persyaratan kesetaraan dengan reference sama dalam rute penggunaan
Kekuatan sediaan	Persyaratan kesetaraan dengan reference sama dalam kekuatan
Farmakokinetik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persyaratan blokeivalen</li> <li>• Dibutuhkan untuk menjamin efikasi dan kecepatan onset</li> </ul>
Stability	Setara atau lebih baik dari waktu paro obat reference
Produk obat dan quality attributes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Physical attributes</li> <li>• Identifikasi</li> <li>• Pengujian</li> <li>• Uji Keseragaman</li> <li>• Disolusi</li> <li>• Produk degradan</li> <li>• Kandungan air</li> <li>• Batas mikorba</li> </ul>
Sistem wadah tertutup	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dibutuhkan untuk mendapatkan data waktu paro dan menjamin integritas tablet selama proses pengiriman</li> </ul>

# ***Quality Target Product Profile (QTPP)***

### 3. Menentukan *Critical Quality Attributes* (CQA)

- CQA adalah karakteristik/sifat fisika, kimia, biologi atau mikrobiologi dari bahan yang harus dikendalikan dalam batas, rentang atau distribusi tertentu untuk menjamin mutu produk
- Sifat fisik, kimiawi, biologi atau mikrobiologi atau karakteristik yang harus di dalam rentang/batas atau distribusi tertentu untuk mendapatkan mutu yang ditentukan
  - Solid oral: kemurnian, kekuatan, drug release, stabilitas
  - Parenteral: sterilitas
  - Inhaled product: erodinamik
  - Transdermal patches: kemampuan adhesi

Bahan aktif

# Critical Quality Attributes (CQA)



CQAs are generally associated with the

- drug product
- drug substance
- excipients
- intermediates (in-process materials)

CQA examples for drug product:

- Purity (related substances)
- Strength (assay)
- Drug release (dissolution, disintegration or other for oral dosage form; aerodynamic properties for inhalation products)
- Stability (degradate level)
- Sterility (microbial properties for parenterals)

CQAs examples for raw materials (DS and excipients) and intermediates:

- Particle size
- Bulk density
- Granule Size
- Residual Solvent Content



## 4. Menyusun *Design of Experiment* (DoE)

### A. Komponen produk obat:

#### 1. Bahan aktif:

Sifat fisiko kimia dan biologis/ mikrobiologis yang dapat mempengaruhi kinerja produk obat dan kemampuan proses manufacturingnya:

- ✓ Solubilitas, kadar air, ukuran partikel, sifat kristal- polimorfi, aktifitas biologis, permeabilitas, dll
- ✓ Sifat individual dan interaksi antar bahan dalam kombinasi  
→ Sifat-sifat ini bisa berubah oleh waktu dan oleh proses manufaktur
- ✓ Kompatibilitas antar bahan aktif dan bahan tambahan.
- ✓ Keamanan bahan aktif

Semua data tersebut hanya bisa kita dapat dari DMF (Drug Master File) yang dimiliki oleh supplier TERPERCAYA. Sehingga seleksi pemasok bahan awal **SANGAT penting !!!**

# ***Critical Material Attributes (CMA)***

**2. Bahan tambahan** yang dapat mempengaruhi kinerja produk obat atau kemampuan proses manufacturingnya:

- ✓ Jenis, konsentrasi, karakteristik yang dapat mempengaruhi produk (stabilitas, bioavailabilitas) dan manufakturabilitas
- ✓ Keamanan bahan
- ✓ Kompatibilitas antar bahan tambahan, antar bahan tambahan dan bahan aktif
- ✓ Kemampuan bahan tambahan sesuai dengan fungsinya (antioksidan, disintegrant, bahan untuk mengendalikan pelepasan bertahap, dll)

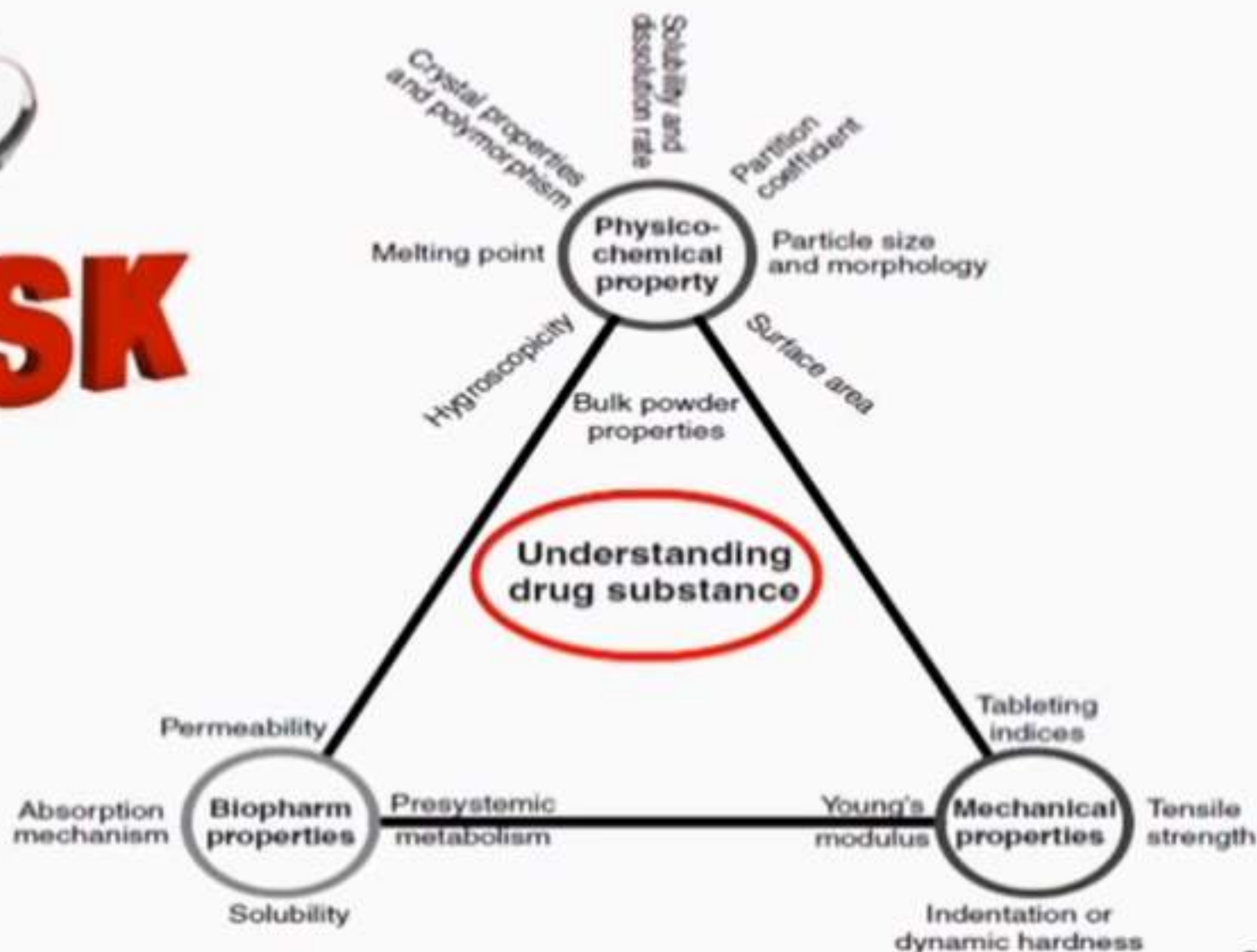
# ***Critical Material Attributes (CMA)***

Adalah karakteristik /sifat fisika, kimia, biologi atau mikrobiologi dari *input material* yang harus berada dalam batas, rentang atau distribusi tertentu untuk menjamin mutu bahan obat, eksipien maupun produk antara/ruahan yang diinginkan

Karakteristik MA dikatakan **kritis** apabila perubahan pada MA tersebut memberikan dampak yang signifikan terhadap mutu dari *output material*



# Critical Material Attributes (CMA)





# Critical Material Attributes (CMA)

Table 12. Initial risk assessment of the drug substance attributes

Drug Product CQAs	Drug Substance Attributes								
	Solid State Form	Particle Size Distribution (PSD)	Hygroscopicity	Solubility	Moisture Content	Residual Solvents	Process Impurities	Chemical Stability	Flow Properties
Assay	Low	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	High	Medium
Content Uniformity	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High
Dissolution	High	High	Low	High	Low	Low	Low	Low	Low
Degradation Products	Medium	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low

Table 11. Overview of Relative Risk Ranking System

Low	Broadly acceptable risk. No further investigation is needed.
Medium	Risk is acceptable. Further investigation may be needed in order to reduce the risk.
High	Risk is unacceptable. Further investigation is needed to reduce the risk.

# Biopharmaceutics Classification System (BCS)



HIGH  
PERMEABILITY

LOW  
PERMEABILITY

pH 1–8

HIGH SOLUBILITY

LOW SOLUBILITY

**CLASS 1 (amphiphilic) <sup>a</sup>**

diltiazem antipyrine  
labetolol glucose  
captopril L-dopa  
enalapril  
metoprolol  
propranolol  
phenylalanine

**1**

**CLASS 2 (lipophilic) <sup>b</sup>**

flurbiprofen ketoprofen  
naproxen desipramine  
diclofenac itraconazole  
piroxicam  
carbamazepine  
phenytoin  
verapamil

**2**

**CLASS 3 (hydrophilic) <sup>c</sup>**

famotidine atenolol  
cimetidine acyclovir  
ranitidine nadolol  
hydrochlorothiazide

**3**

**CLASS 4 <sup>d</sup>**

terfenadine  
furosemide  
cyclosporine

**4**

<sup>a</sup> RATE OF DISSOLUTION limits *in vivo* absorption

<sup>b</sup> SOLUBILITY limits absorption flux

<sup>c</sup> PERMEABILITY is rate determining

<sup>d</sup> No IVIV (*in vitro* - *in vivo*) correlation expected



# 4. Menyusun *Design of Experiment* (DoE)

## B. Produk obat

### 1. **Pre-formulasi** → sifat fisiko kimia dan biologi

- **pH**, osmolarity, *ionic strength*, lipofilisitas, **disolusi**, redispersi, **rekonstitusi**, distribusi **ukuran partikel**, bentuk partikel, agregasi, **rheologi**, ukuran globul emulsi, aktifitas biologi, potensi, imunologi

### 2. Pengembangan formulasi:

- Identifikasi dari **sifat-sifat kritis produk**
- Ringkasan yang menunjukkan **evolusi formulasi** dari awal hingga akhir sehubungan dengan pemilihan komponen produk dan proses pembuatan  
→ *change management*
- Informasi dari **disain eksperimen**, rentang bahan tambahan yang digunakan
- Formulasi yang digunakan untuk **uji klinis**, perbedaan antara uji klinis dan batch komersial
- Informasi uji in vitro (Uji disolusi Terbanding) dan in vivo (BE)

### Overage/overmat

- Harus diberi alasan dengan mempertimbangkan keamanan dan kemanjuran produk:
  - mengapa diberikan
  - berapa diberikan dan mengapa sejumlah itu
  - harus dicantumkan dalam formula
- untuk tujuan menggantikan produk yang terurai selama proses atau umur produk atau perpanjangan umur produk → tidak disarankan

## 4. Menyusun *Design of Experiment* (DoE)

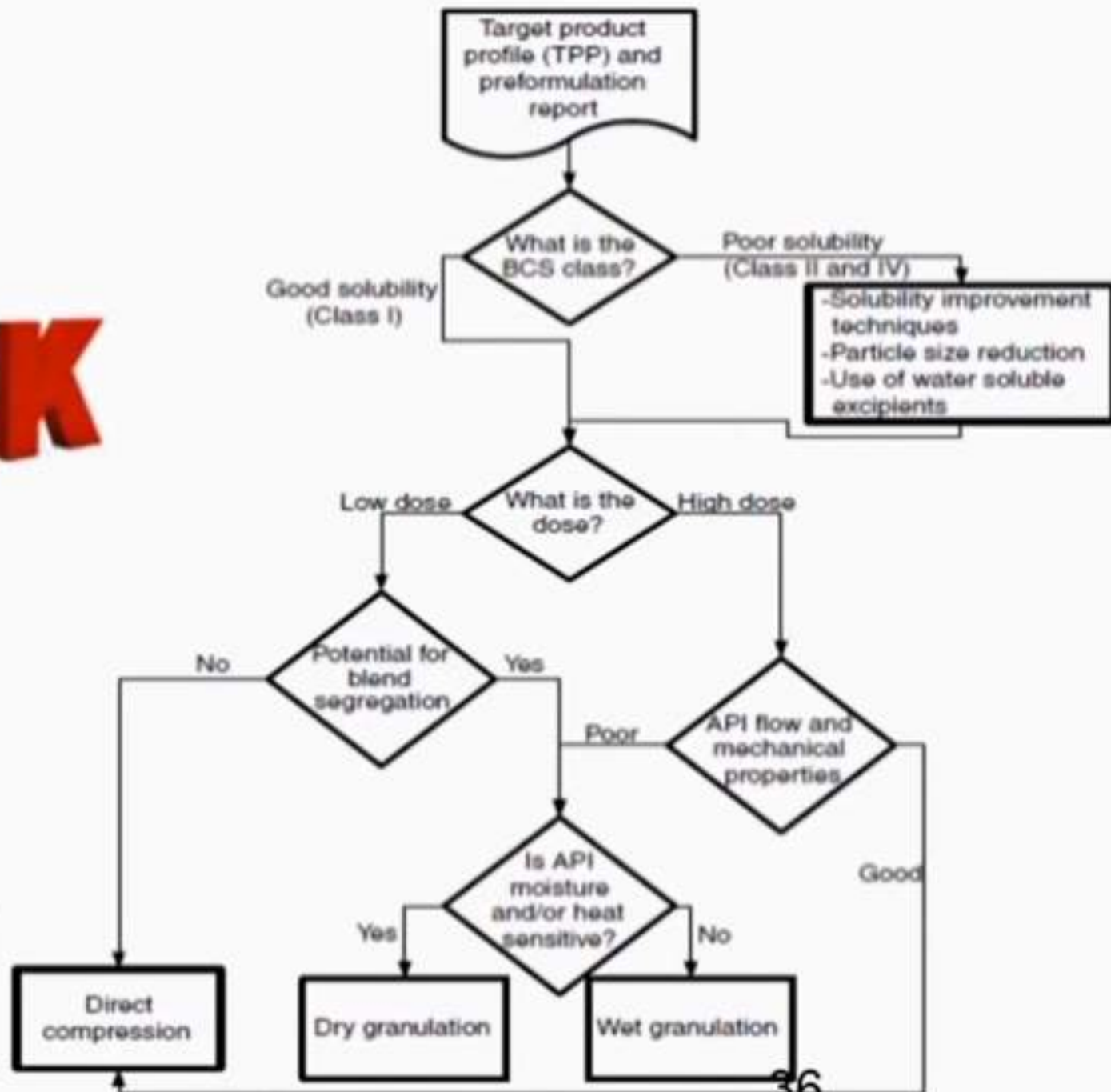
### C. Pengembangan proses manufaktur

- Seleksi, pengendalian dan optimasi proses
- Parameter kritis formulasi dan proses pengendaliannya (misal: titik akhir granulasi, Suhu pengeringan, waktu pencampuran)
- Kecocokan alat yang digunakan (kecepatan pengadukan, pemanasan)
- Sebagai dasar untuk proses peningkatan selanjutnya, validasi proses, verifikasi proses, dan beberapa proses pengendalian lainnya mencakup sifat fisika, kimia dan mikrobiologi → spesifikasi produk tercapai





Seleksi, pengendalian  
dan optimasi proses



# ***Process robustness***

Kemampuan proses untuk memberikan toleransi terhadap keragaman bahan dan perubahan-perubahan dalam proses serta peralatan tanpa memberikan akibat yang negatif terhadap mutu produk.

- Bila ada perbedaan antara proses batch yang digunakan untuk uji klinis atau uji stabilitas awal dan untuk produksi:
  - harus dijelaskan dan apa pengaruhnya terhadap kualitas.
  - penjelasan menyangkut identitas (no batch) dan batch yang digunakan untuk uji klinis, serta tempat produksi, ukuran batch dan peralatan (beda desain, cara kerja, ukuran)
- Lakukan penilaian terhadap kemampuan proses untuk menghasilkan produk bermutu (statistik, misal time based product review)
- Kehandalan proses (*robustness*) dapat digunakan untuk penilaian risiko/pengurangan risiko

# 4. Menyusun *Design of Experiment* (DoE)

## D. Pengembangan bahan kemas

### → Sistem wadah tutup

- Pemilihan sistem wadah tutup yang rasional, pertimbangan sbb:
  - Untuk maksud apa → kemas primer (mutu produk)
  - Terhadap penyimpanan dan transportasi
- Kemas primer:
  - Interaksi produk-kemasan primer atau label
  - Pemilihan bahan:
    - Kompatibilitas (sorption, leaching)
    - Proteksi terhadap kelembaban, sinar
    - Keamanan dari materialnya
  - *Dosing device* → dosis yang akurat
- **LASA (Look Alike Sound Alike)**





## 4. Menyusun *Design of Experiment* (DoE)

### E. Sifat mikrobiologi

- Alasan dilakukannya/tidak dilakukannya uji batas mikro untuk produk non steril
- Pemilihan dan efektifitas sistem preservatif, untuk produk yang mengandung antimikroba → uji efektifitas untuk penetapan konsentrasi yang efektif dan aman bagi pasien.
- Justifikasi risiko formula tanpa bahan pengawet?

# ***Critical Process Parameters (CPP)***

- ***Process Parameter (PP)***

- . adalah *input operating parameters* (misal: kecepatan aliran , suhu, tekanan dsb)

- ***Critical Process Parameter (CPP)***

- . adalah parameter proses yang berpengaruh terhadap CQA sehingga perlu dimonitor/dikendalikan untuk menjamin agar proses dapat menghasilkan produk dengan mutu yang diinginkan

# Critical Process Parameters (CPP)

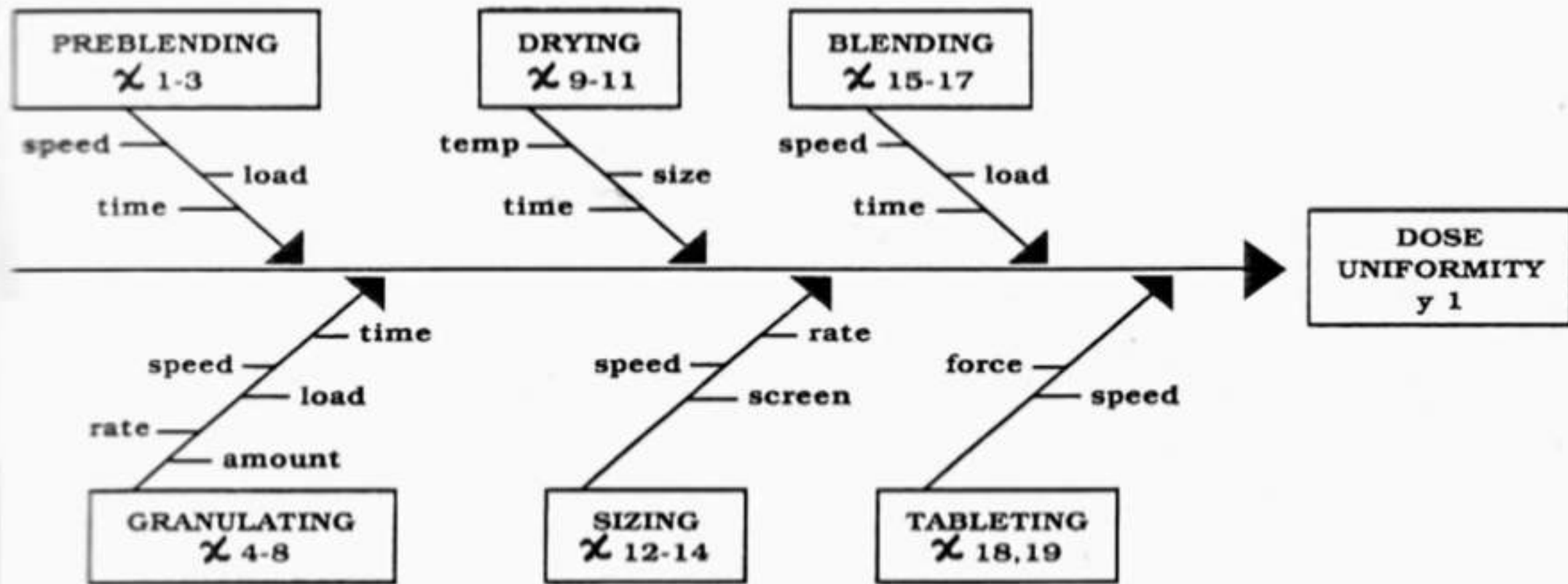


Figure 3 A simple "fishbone" diagram of the processing steps and in-process variables during tablet manufacture that may influence the quality and consistency of final product-dose uniformity.



Unit Operation	PP	Potential QA
Preblending	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kecepatan pencampuran</li> <li>- waktu pencampuran</li> <li>- ukuran muatan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-keseragaman campuran</li> </ul>
granulasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>-kecepatan impeler</li> <li>- Kecepatan chopper</li> <li>- Waktu pengeringan campuran</li> <li>-metode penambahan pengikat</li> <li>-laju dan waktu penambahan pengikat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-blend uniformity</li> <li>-flow characteristics</li> <li>-moisture content</li> <li>-ukuran granul &amp; distribusi</li> </ul>
pengeringan	<ul style="list-style-type: none"> <li>-laju aliran udara masuk dan suhu</li> <li>-suhu produk</li> <li>-laju aliran udara keluar dan suhu</li> <li>-total waktu pengeringan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-ukuran granul &amp; distribusi</li> <li>-karakter aliran</li> <li>-moisture content</li> <li>-bulk/tapped density</li> <li>-sisa solven</li> </ul>
pencampuran	<ul style="list-style-type: none"> <li>-tipe alat mill</li> <li>-kecepatan</li> <li>-tipe dan ukuran</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-ukuran granul &amp; distribusi</li> <li>-karakter aliran -</li> <li>bulk/tapped density</li> </ul>

# Critical Process Parameters

Unit Operation	PP	Potential QA
Kompresi	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Tekanan prekompresi</li> <li>-Tekanan kompresi utama</li> <li>-Kecepatan tekan</li> <li>-Kedalaman pengisian</li> <li>-Kedalaman penetrasi punch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-bobot tablet</li> <li>-variasi bobot</li> <li>-kekerasan &amp; variasi</li> <li>-kerapuhan</li> <li>-keseragaman kandungan</li> <li>-disintegrasi</li> <li>-disolusi</li> </ul>
pelapisan	<ul style="list-style-type: none"> <li>-suhu produksi</li> <li>-tipe nozel spray</li> <li>-laju spray</li> <li>-laju rotasi pan</li> <li>-tekanan atomisasi udara</li> <li>-laju alir udara masuk, suhu</li> <li>-total waktu pelapisan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-penampilan</li> <li>-% massa bobot</li> <li>-ketebalan lapisan</li> <li>-keseragaman warna</li> <li>-kekerasan</li> </ul>

# Critical Process Parameters

# Elemen pengembangan produk

- Contoh untuk produk solida:
  - Parameter kendali kritis:
    - Kecepatan pencampuran
    - Kekuatan tekanan (compression force)
  - Parameter kritis:
    - Kekerasan
    - Waktu hancur
  - CQA:
    - disolusi



Langkah Produksi	Bahan Baku	Alat/ Mesin	Parameter Kritis	Pengujian (Test Method)
1. Penimbangan	- C.T.M. - Corn Starch - Lactose Mesh 200 - Eurocert Tartrazine - Microcel PH 101 - Talcum - Mg Stearate	Timbangan	- Kebersihan - Ketepatan timbangan	- Cemar mikroba - Kalibrasi
2. Pencampuran Awal	- C.T.M. - Corn Starch - Lactose Mesh 200	Super Mixer	- Waktu pencampuran - Kecepatan pengadukan - Kecepatan chopper - Loading capacity	- Keseragaman kadar zat aktif
3. Granulasi Basah	- Campuran serbuk tahap II - Eurocert Tartrazine - Corn Starch - Aquadem,	Super Mixer	- Jumlah bahan pengikat - Viskositas binder - Waktu Pengadukan - Kecepatan Pengadukan - Kecepatan Chopper - Suhu larutan pengikat	- Pemerian granul - Kompresibilitas granul - Waktu hancur - Kekerasan tablet - Kerapuhan - Disolusi
4. Pengayakan	- Granul tahap III	Oscillating Granulator	- Ukuran Mesh - Kecepatan mesin	- Distribusi ukuran partikel - Waktu alir
5. Pengeringan	- Granul tahap IV	Fluid bed Dryer	- Suhu - Waktu - Loading Capacity	- Kadar Air - Rendemen
6. Pengayakan granul kering	- Granul tahap V	Oscillating Granulator	- Ukuran Mesh - Kecepatan mesin	- Distribusi ukuran partikel - Rendemen
7. Pencampuran Akhir	- Granul tahap VI - Microcel PH 101 - Talcum - Mg Stearate	Drum Mixer	- Waktu - Kecepatan (RPM) - Loading capacity	- Keseragaman kadar - Ukuran partikel - Density - Rendemen
8. Pencetakan	- Campuran Tablet tahap VII	Mesin Cetak ZP 33/21	- Kecepatan mesin (RPM) - Tekanan (force / tonage)	- Pemerian - Dimensi tablet - Keragaman bobot - Keseragaman kadar aktif - Kekerasan - Kerapuhan - Waktu hancur - Disolusi - Rendemen

**Parameter kritis**

# Strategi pengendalian

- Pengendalian **bahan aktif, bahan tambahan, bahan kemas** berdasar pengaruhnya terhadap kemampuan proses dan mutu produk → **spesifikasi raw material**
- **Spesifikasi produk**
- Pengendalian **unit-unit operasi** yang dapat memberikan pengaruhnya ke proses berikutnya atau ke mutu produknya langsung (misal: pengaruh pengeringan terhadap degradasi, distribusi ukuran partikel granul terhadap disolusi).
- **Uji saat proses** sebagai pengganti uji produk akhir (pengukuran dan pengendalian terhadap parameter kritis selama proses)
- Program **pemantauan** (uji terhadap produk pada interval tertentu untuk memverifikasi model perkiraan multivarian).
- *Process Analytical Technology (PAT)*:  
adalah sistem untuk merancang, menganalisis dan mengendalikan parameter mutu kritis pada proses manufakturing (selama proses), sifat bahan baku dan produk dalam proses → tujuan: jaminan mutu produk akhir.

# Strategi pengendalian

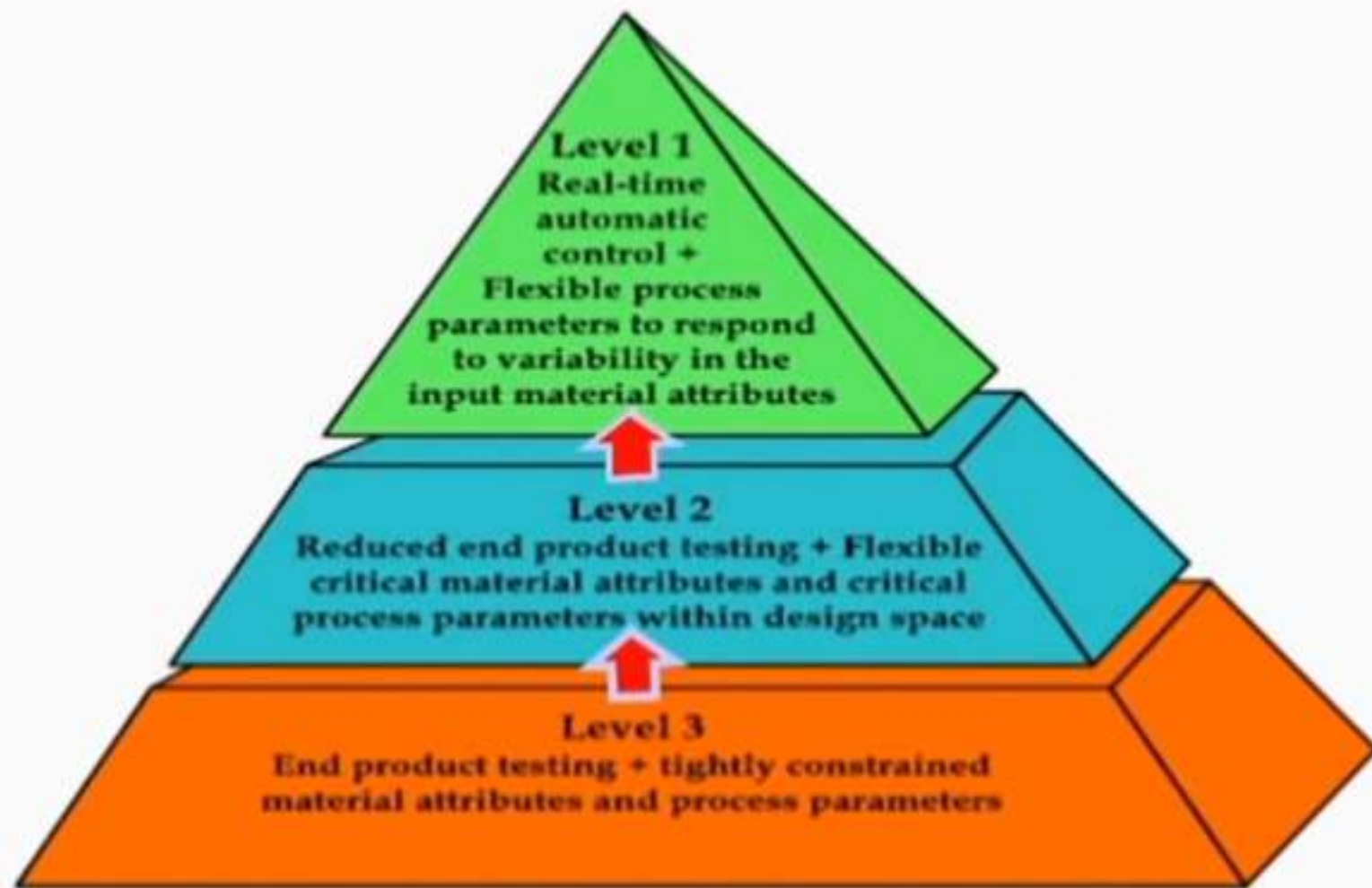


Fig. 3. Control strategy implementation options



## 5. ***Design Space & Control Space***

- ***Design space***

adalah kombinasi dan interaksi multidimensi dari variabel-2 input (mis: material attributes) dan parameter proses yang terbukti dapat menjamin kualitas produk.

- ***Control space (normal operating space)***

adalah batas atas dan/atau bawah MA dan CPP yang secara rutin dikontrol selama proses produksi untuk menjamin reproduktibilitas produk.

NOTE:

*control space* harus berada didalam *design space*

# Strategi pengendalian



Control space

Design space

Knowledge space

# Strategi pengendalian

- ***in-process control*** atau ***real time release testing*** sbg pengganti *end-product testing* (misal: pengukuran dan pengendalian CQA selama proses)
- program monitoring (misal: *full product testing* pada interval waktu tertentu)





# Elemen pengembangan produk

Pengembangan produk minimal mencakup:

1. Menetapkan **quality target product profile (QTPP)**, berkaitan dengan mutu, keamanan dan khasiat produk jadi
2. Mengidentifikasi **potential critical quality attributes (CQAs) dari produk jadi**, karakteristik produk yang berpengaruh terhadap mutu produk dapat diketahui dan dikendalikan
3. Menetapkan **critical quality attributes** dari bahan aktif, bahan tambahan, dll., serta memilih jenis dan jumlah bahan tambahan untuk menghasilkan produk yang diinginkan
4. Memilih **proses manufaktur yang cocok**
5. Menetapkan **strategi pengendalian**.
6. Melakukan **evaluasi secara sistematis**, memahami formulasi dan proses manufaktur.



**RELPAX<sup>®</sup>**  
(eletriptan HBr)  
40 mg



# Target product profile (TPP)

Key Attributes	Target Product Profile
Penyakit yang diterapi	Osteoarthritis
Kelompok pasien (e.g. geriatrik, pediatrik)	Dewasa usia lebih dari 40 tahun, termasuk geriatrik
Rute administrasi	Oral
Efikasi	Aktivitas antiinflamasi dan analgesik dan lebih baik dari “gold standard”
Keamanan	Tidak ada efek samping pada GI tidak ada interaksi dengan agen lainnya
Farmakoekonomi	Mengurangi biaya kesehatan dengan mencegah progresivitas penyakit
Dosis/kekuatan	<i>Immediate release</i> tablet tidak lebih dari dua jenis kekuatan, yaitu 20 dan 40 mg



# Quality Target product profile (QTPP)

Key Attributes	Target Product Profile
Frekuensi dosis	Sehari sekali
Design kemasan	Kemasan blister kalender dengan penghalang kelembapan Harus dapat dibuka oleh pasien dengan mudah Tamper evident Hindari LASA
Proses	Menggunakan peralatan standar tabletasi
Aspek estetika (warna, aroma, warna untuk membedakan kekuatan rasa, dst)	warna untuk membedakan kekuatan , Rasa untuk menutupi rasa pahit
Wilayah pemasaran	Seluruh wilayah Indonesia (RH dan T tinggi)
Harga dari pemasaran	tidak lebih dari 40% harga originator
Harga pasaran	sama atau kurang dari “gold standard”

**Table 5. Critical Quality Attributes (CQAs) of Generic Acetripitan Tablets, 20 mg**

Quality Attributes of the Drug Product		Target	Is this a CQA?	Justification
Physical Attributes	Appearance	Color and shape acceptable to the patient. No visual tablet defects observed.	No	Color, shape and appearance are not directly linked to safety and efficacy. Therefore, they are not critical. The target is set to ensure patient acceptability.
	Odor	No unpleasant odor	No	In general, a noticeable odor is not directly linked to safety and efficacy, but odor can affect patient acceptability. For this product, neither the drug substance nor the excipients have an unpleasant odor. No organic solvents will be used in the drug product manufacturing process.
	Size	Similar to RLD	No	For comparable ease of swallowing as well as patient acceptance and compliance with treatment regimens, the target for tablet dimensions is set similar to the RLD.
	Score configuration	Unscored	No	The RLD is an unscored tablet; therefore, the generic tablet will be unscored. Score configuration is not critical for the acetripitan tablet.
	Friability	NMT 1.0% w/w	No	Friability is a routine test per compendial requirements for tablets. A target of NMT 1.0% w/w of mean weight loss assures a low impact on patient safety and efficacy and minimizes customer complaints.
Identification		Positive for acetripitan	Yes*	Though identification is critical for safety and efficacy, this CQA can be effectively controlled by the quality management system and will be monitored at drug product release. Formulation and process variables do not impact identity. Therefore, this CQA will not be discussed during formulation and process development.
Assay		100% w/w of label claim	Yes	Assay variability will affect safety and efficacy. Process variables may affect the assay of the drug product. Thus, assay will be evaluated throughout product and process development.
Content Uniformity (CU)		Conforms to USP <905> Uniformity of Dosage Units	Yes	Variability in content uniformity will affect safety and efficacy. Both formulation and process variables impact content uniformity, so this CQA will be evaluated throughout product and process development.
Dissolution		NLT 80% at 30 minutes in 900 mL of 0.1 N HCl with 1.0% w/v SLS using USP apparatus 2 at 75 rpm	Yes	Failure to meet the dissolution specification can impact bioavailability. Both formulation and process variables affect the dissolution profile. This CQA will be investigated throughout formulation and process development.



# Critical Material Attributes (CMA)

## HASIL KAJIAN BAHAN

Dari hasil kajian terhadap sifat-sifat bahan sebelumnya, kita dapatkan data-data sebagai berikut:

Nama bahan aktif :	Eletriptan Hidrobromide
Pemerian :	Serbuk putih hingga white-off
Melting point :	186°C
Kelarutan :	0,015 mg/ml
Hidroskopisitas :	Tidak hidroskopis
Bulk Density :	0,27 g/ml
Tapped Density :	0,39 g/ml
True Density :	0,55 g/ml
flow function coefficient (ffc):	2.95
Hausner ratio:	1.44
Kohesifitas:	12 mJ/g
Partition coefficient:	Log P 3.55 (25 °C, pH 6.8)
Caco-2 permeability:	34 x 10 <sup>-6</sup> cm/detik
Dry heat (105°C, 96 jam) :	5 – 20 % terdegradasi

**APA KESIMPULANNYA ?**



# Biopharmaceutics Classification System (BCS)

	HIGH SOLUBILITY	LOW SOLUBILITY
HIGH PERMEABILITY	<b>CLASS 1 (amphiphilic) <sup>a</sup></b> diltiazem antipyrine labetolol glucose captopril L-dopa enalapril metoprolol propranolol phenylalanine <b>1</b>	<b>CLASS 2 (lipophilic) <sup>b</sup></b> flurbiprofen ketoprofen naproxen desipramine diclofenac itraconazole piroxicam carbamazepine phenytoin verapamil <b>2</b>
LOW PERMEABILITY	<b>CLASS 3 (hydrophilic) <sup>c</sup></b> famotidine atenolol cimetidine acyclovir ranitidine nadolol hydrochlorothiazide <b>3</b>	<b>CLASS 4 <sup>d</sup></b> terfenadine furosemide cyclosporine <b>4</b>

pH 1–8

<sup>a</sup> RATE OF DISSOLUTION limits *in vivo* absorption

<sup>b</sup> SOLUBILITY limits absorption flux

<sup>c</sup> PERMEABILITY is rate determining

<sup>d</sup> No IVIV ( *in vitro* - *in vivo* ) correlation expected

# Metode Manufacture

Nah dari hasil kajian data-data ini kira2 bagaimana sifat-sifat dari obat yang akan kita kembangkan ini?

Yup.. Kita cocokin ya...

- |                            |                                 |
|----------------------------|---------------------------------|
| 1. Sifat alir ?            | Jelek (data dari mana hayooo??) |
| 2. Kohesifitas?            | Bagus                           |
| 3. Compressibilitas?       | Jelek (dari data apa hayoo??)   |
| 4. Tahan panas atau tidak? | Tidak tahan terhadap pemanasan  |

**Kira – kira, Metode Pembuatan Tablet yang PALING COCOK apa?**



# Pemilihan Metode Manufacture

- Apakah bisa dengan metode cetak langsung? **Nggak bisa**
- Mengapa? **Karena sifat alir dan compressibility bahan ini jelek.**
- Jadi harus di granul? **Betul.**
- Granul basah apa granul kering? **Paling mudah sih granul basah.**
- Apa mungkin? **Tidak.**
- Mengapa? **Karena tidak stabil atau mudah terdegradasi dengan adanya pemanasan.**
- Jadi? **Yup benar sekali.**  
Satu-satunya metode pembuatan yang cocok adalah **GRANULASI KERING.**



# Formulasi Awal

Bahan	Fungsi	Unit (mg per tablet)	Unit (% b/b)
Eletriptan, USP	Zat aktif	20	10
Lactose Monohydrate, USP	Filler	64 – 86	32 - 43
Microcrystalline Cellulose (MCC), USP	Filler	72 – 92	36 - 46
Croscarmellose Sodium (CCS), USP	Disintegrant	2 – 10	1 - 5
Magnesium Stearate, USP	Lubricant	2 – 6	1 – 3
Talk	Glidant	1 – 10	0.5 – 5
TOTAL		200	100

# Contoh Formulasi Granulasi Kering

BAHAN	Fungsi	KOMPOSISI	
		(mg per tablet)	(% b/b)
Eletriptan, USP	Zat aktif	20.0	10.0
INTRAGRANULAR EXIPIENTS			
Lactose Monohydrate, USP	Filler	79.0	39.5
Microcrystalline Cellulose (MCC)	Filler	79.0	39.5
Croscarmellose Sodium (CCS), USP	Disintegrant	10.0	5.0
Talcum	Glidant/Lubricant	5.0	2.5
EXTRAGRANULAR EXIPIENTS			
Magnesium Stearate, USP	Lubricant	2.0	1.0
Talcum	Glidant/Lubricant	5.0	2.5
TOTAL		200	100

# Contoh Formulasi Granulasi Kering

## Bahan Baku :

- Eletriptan Hbr
- Lactose Anhydrate
- MCC
- CCS
- Talcum

**Pencampuran awal**

**Slugging/Roller Compacting**

**Pengayakan kering**

## Lubricant/Glidant

- Talcum
- Mg Stearate

**Pencampuran akhir**

**Pencetakan tablet**

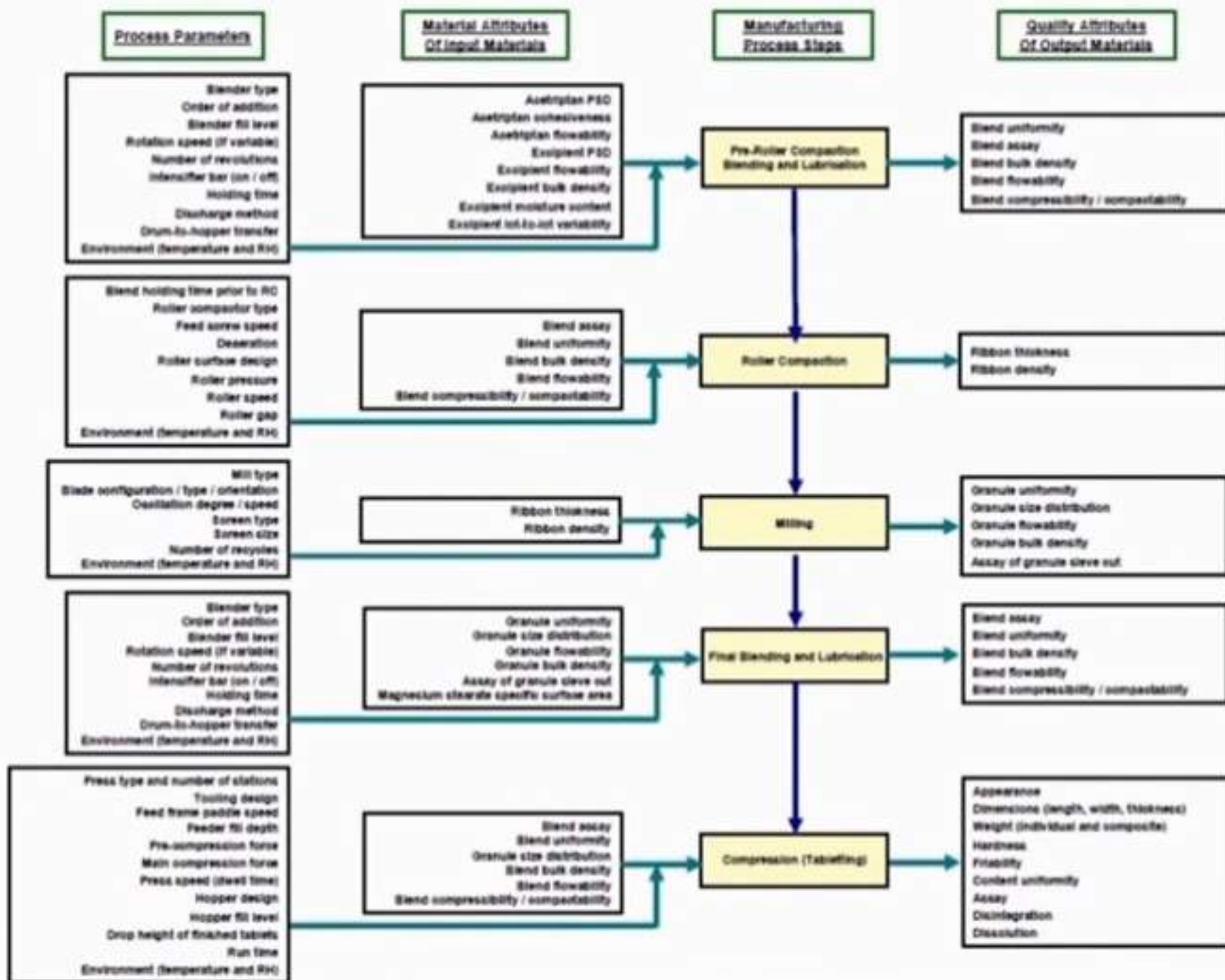


Mesin Roller  
Compactor



Mesin Tablet





Process Map



## Critical Process Parameters (CPP)

Blender type  
Order of addition  
Blender fill level  
Rotation speed (if variable)  
Number of revolutions  
Intensifier bar (on / off)  
Holding time  
Discharge method  
Drum-to-hopper transfer  
Environment (temperature and RH)

## Manufacturing Process Step

**Pencampuran akhir**

**Pencetakan tablet**

## Critical Quality Attributes (CQA)

Blend assay  
Blend uniformity  
Blend bulk density  
Blend flowability  
Blend compressibility / compactability

Compactability  
Appearance  
Dimensions (length, width, thickness)  
Weight (individual and composite)  
Hardness  
Friability  
Content uniformity  
Assay  
Disintegration  
Dissolution



# Uji coba Scale up

- Pembuatan produk batch skala produksi untuk menunjukkan kemampuan proses dalam menghasilkan produk yang sesuai dengan sifat yang diharapkan.
- Mengembangkan, mengidentifikasi dan mengendalikan parameter proses yang kritis dan kemampuan proses termasuk kondisi alarm yang berhubungan.
- Mengevaluasi sensitivitas produk, seperti gesekan (shear) dengan menggunakan peralatan skala produksi
- Pengujian dan pelulusan
- Menyusun/modifikasi dan menyetujui SOP
- Pelatihan mengenai proses transfer dari Bagian Pengembangan ke Bagian Produksi

# Penilaian *scale up* produk

- Komparasi semua aspek mulai dari skala pilot hingga *scale up*
- Membantu team Transfer Teknologi, Regulatori dan Regulator dalam menilai dampak
- Membantu dalam penyusunan analisis risiko
- Menentukan parameter proses/rentang yang diperbolehkan
- Menentukan strategi uji coba

## TAHAP 2

### **Validasi Proses (*process validation*)**

- Validasi proses memberikan bukti bahwa proses perancangan telah berfungsi untuk skala produksi komersial
- Mengendalikan variabilitas
- Keputusan untuk meluluskan produk merupakan kombinasi rancangan proses yang bekerja baik dan telah dibuktikan oleh **validasi proses.**



# TAHAP 3

## Verifikasi (*continue process verification*)

Verifikasi proses yang berlanjut (*continue process verification = CPV*) → proses harus selalu terkendali

- Pemantauan proses (*CPP's, CQA's, deviations, defects, dll*)
- Kecenderungan (*trending*) – analisis statistik dan CAPA
- Pengendalian perubahan (*Change Control*)
- Kajian mutu produk (*Product Quality reviews*)
- Kajian berkala (*Periodic review*)
- Perbaikan proses (*Process improvement*)

# Realisasi produk sesuai QbD

## Tahap 1

Tentukan  
QTPP



Identifikasi  
CQA



Tentukan  
tahap proses  
dan CPP



Tentukan  
strategi  
pengendalian

## Tahap 2

Penerapan  
strategi  
pengendalian



Kualifikasi  
fasilitas,  
peralatan,  
sistem



Validasi  
proses

## Tahap 3

Verifikasi  
proses  
berkelanjutan

Pendekatan keilmuan dan risiko  
pada semua tahapan

# Continuous Process Verification (CPV)

## Metode Tradisional

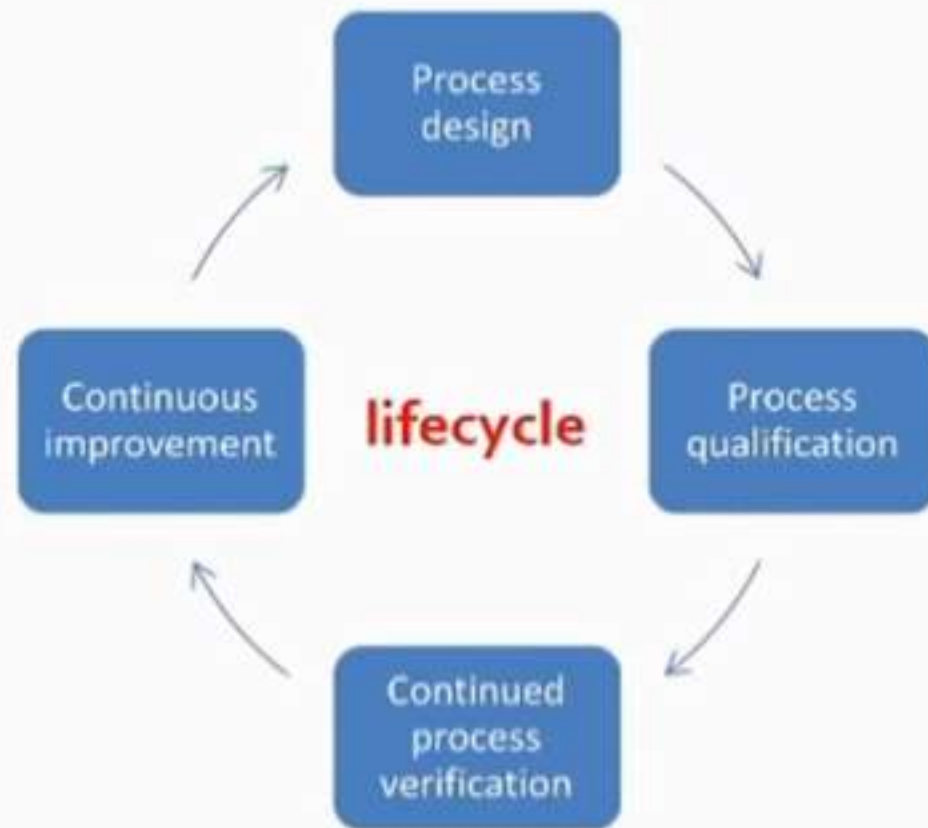
development

Scale up/technology transfer

Process validation (typically 3 batches)

Change control/annual review

## Metode Quality by Design (QbD)



“pendekatan alternatif terhadap validasi proses dimana kinerja proses manufakturing secara terus menerus dipantau dan dievaluasi.”



# DOKUMENTASI

TAHAP 1	
<b>Laporan pengembangan</b>	Uraian secara rinci bagaimana produk/proses dikembangkan termasuk sumber dokumen-dokumen untuk strategi pengendalian dan 'design space'
<b>Penilaian risiko</b>	Penilaian risiko yang dilakukan lebih awal dari proses pengembangan, fokus pada apa yang perlu dipelajari berhubungan dengan proses. Dokumen ini digunakan untuk menyusun 'design space' dan strategi pengendalian
<b>Dokumen strategi pengendalian</b>	Dokumen ini menjelaskan strategi pengendalian dari suatu proses termasuk daftar semua parameter proses kritis (CPP)
<b>Deskripsi proses</b>	Dokumen disusun berdasar hasil 'scale-up' yang menjelaskan proses yang diperlukan untuk kualifikasi kinerja proses (PPQ)

# DOKUMENTASI

TAHAP 2	
Rencana induk validasi proyek	
Protokol dan laporan IQ/OQ/PQ	
Rencana induk validasi proses	
Protokol kualifikasi kinerja proses/validasi proses	Protokol untuk melaksanakan studi kualifikasi kinerja proses
Laporan kualifikasi kinerja proses/validasi proses	Laporan hasil kualifikasi kinerja proses

# DOKUMENTASI

TAHAP 3	
<b>Penilaian risiko</b>	Penilaian risiko diperlukan terhadap semua proses manufakturing. Ini harus digunakan untuk menentukan frekuensi pengujian di dalam rencana proses verifikasi berkelanjutan (CPV)
<b>Rencana proses verifikasi berkelanjutan</b>	Garis besar apa yang akan dipantau selama proses berlangsung, bagaimana data tersebut dipantau, dianalisis dan dikaji
<b>Laporan verifikasi proses</b>	Ringkasan dari data pemantauan proses dengan kesimpulan dan saran/rekomendasi untuk tindak lanjut.



# DOKUMENTASI

Kelengkapan dokumen (informasi tentang kualitas produk, analisis risiko mutu, informasi produk)



- Menunjukkan pemahaman mengenai produk
- Berguna untuk jangka panjang
- Dokumentasikan sepanjang produk tersebut ada
- Pengelolaan risiko
- Keselamatan pasien (tidak salah obat, LASA)
- Tidak untuk keperluan registrasi produk, tapi untuk keperluan audit
- Transfer teknologi ke fasilitas lain

## Dokumen dari Bagian Pengembangan (RnD):

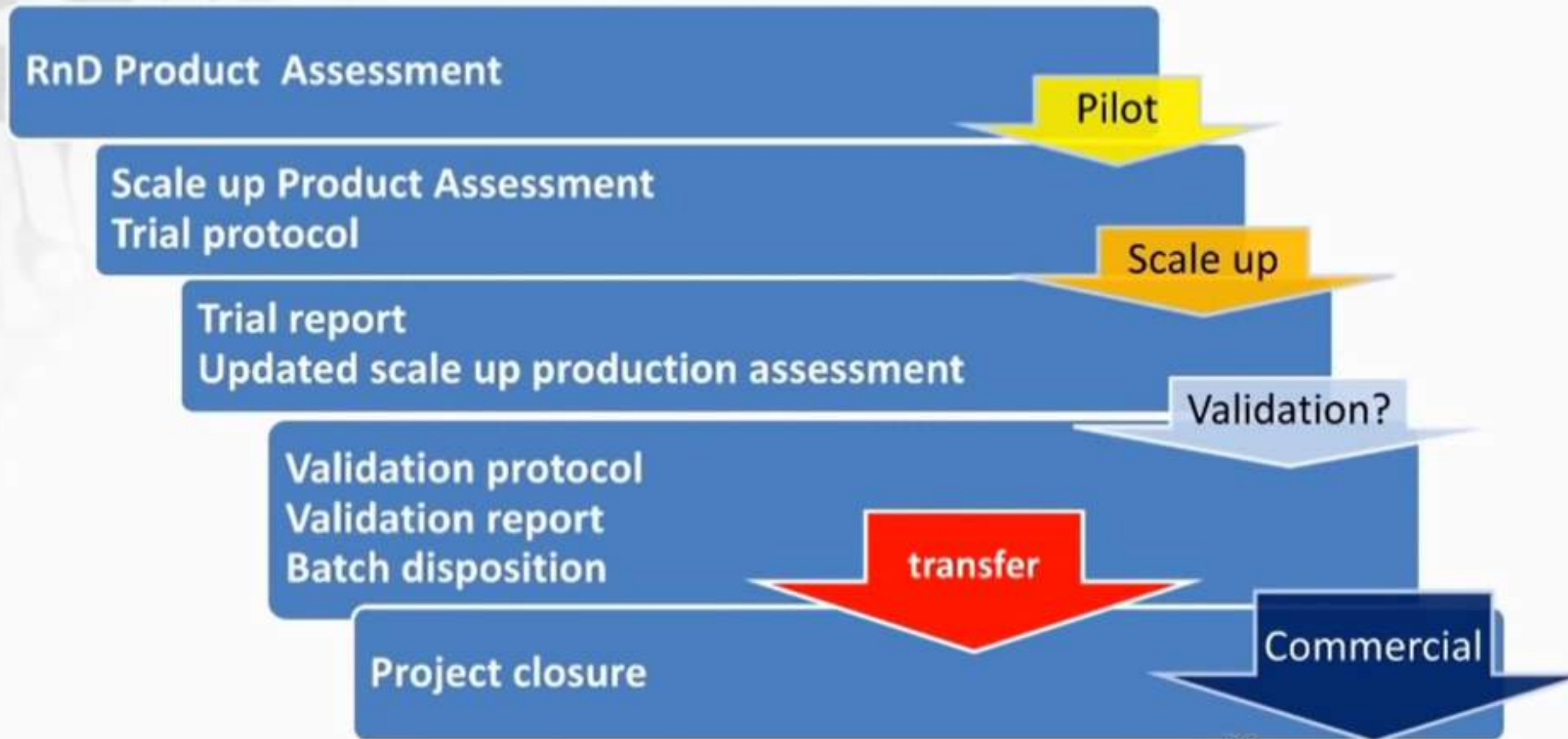
- Informasi produk
- Realisasi formula
- Daftar material
- Karakteristik produk
- Umur produk jadi (*shelf life*) dan umur produk ruahan (*Bulk Holding Time*)
- Kondisi penyimpanan dan transportasi
- Daftar peralatan termasuk tipenya
- Spesifikasi yang telah diregistrasikan/yang akan diregistrasikan
- Metoda uji termasuk validasinya
- Informasi tentang perhatian yang harus diberikan, misal: peka terhadap kelembaban, rapuh bila kekerasan kurang dari xx kP

# TEKNOLOGI TRANSFER

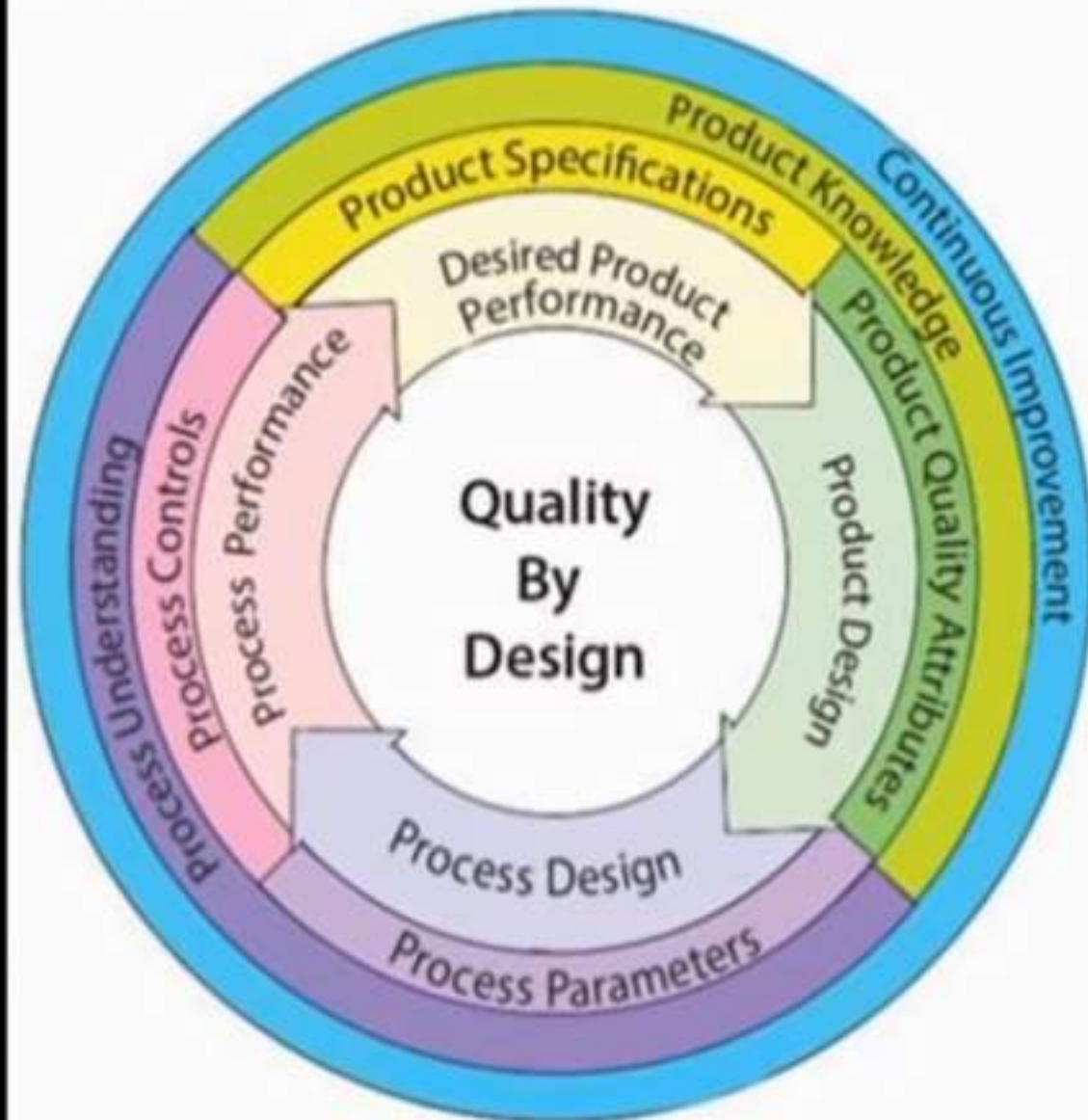
- Adalah proses pemindahan pengetahuan mengenai bagaimana memproduksi obat tertentu dari penemuan produk baru ke proses skala produksi sampai ke registrasi produk dan peluncuran produk ke pasar.
- Transfer teknologi mencakup transfer dokumentasi dan secara fisik menunjukkan kemampuan dari suatu unit penerima yang dapat melakukan secara efektif elemen-elemen kritis kepada pihak yang terkait termasuk pihak regulator.



# QbD (full scale)



# Integrasi QbD ke dalam PQS



## ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

