

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar belakang

Didalam industri obat – obatan, mutu adalah suatu kewajiban yang tidak bisa ditawar – tawar. Apabila tidak ada jaminan, bahwa obat – obatan yang diproduksi sesuai dengan prioritas kebutuhan kesehatan serta memenuhi standar mutu, keamanan dan khasiat obat yang dapat diterima, semua pelayanan kesehatan jelas membahayakan.

Pabrik obat harus bertanggung jawab atas mutu produk farmasi untuk memastikan bahwa produk tersebut sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan izin edar dan tidak membahayakan pasien karena keamanan, mutu atau khasiat yang tidak memadai. Pencapaian tujuan mutu ini adalah tanggung jawab manajemen senior serta membutuhkan partisipasi dan komitmen staf berbagai departemen dan semua tingkatan dalam perusahaan, perusahaan pemasok dan distributor. Untuk mencapai tujuan mutu yang dapat dipercaya, harus ada suatu sistem pemastian mutu yang dirancang secara komprehensif dan diterapkan secara tepat berhubungan dengan Good Manufacturing Practice (GMP) dan pengawasan mutu. Hal ini didokumentasikan seluruhnya dan keefektifannya dipantau. Semua bagian sistem pemastian mutu harus dikerjakan secara memadai oleh personalia yang kompeten serta harus memiliki bangunan, peralatan dan fasilitas yang sesuai dan mencukupi.

Dalam industri obat skala besar, manajemen mutu biasanya diartikan sebagai aspek fungsi manajemen yang menentukan dan menerapkan “kebijakan mutu“, yaitu semua tujuan dan arah dalam suatu organisasi yang berkenaan dengan mutu, secara formal ditunjukkan dan disahkan oleh pimpinan perusahaan.

Elemen dasar suatu manajemen mutu adalah :

1. Infrastruktur atau “sistem mutu“ yang memadai, meliputi struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya.
2. Tindakan sistematis yang diperlukan untuk memastikan kepercayaan yang cukup bahwa suatu produk atau layanan akan memenuhi persyaratan mutu yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan ini disebut “pemastian mutu“.

Dalam suatu organisasi, pemastian mutu merupakan suatu perangkat manajemen. Pada saat perjanjian kontrak, pemastian mutu juga berperan dalam membangun kepercayaan terhadap pemasok. Konsep pemastian mutu, GMP dan pengawasan mutu merupakan aspek manajemen mutu yang saling berhubungan.

Pemastian mutu adalah suatu konsep yang luas mencakup seluruh upaya yang mempengaruhi mutu suatu produk secara individual atau kolektif. Pemastian mutu merupakan total perencanaan yang dibuat untuk memastikan bahwa produk farmasi memenuhi persyaratan mutu sesuai dengan tujuan penggunaannya. Oleh karena itu, pemastian mutu menggabungkan GMP dan faktor – faktor lain, termasuk faktor yang berada diluar lingkup pedoman ini seperti rancangan dan pengembangan produk.

Sistem pemastian mutu yang sesuai untuk pembuatan produk farmasi harus memastikan bahwa:

1. Produk farmasi dirancang dan dikembangkan dengan cara yang memenuhi persyaratan GMP dan peraturan – peraturan lain yang berhubungan seperti Cara Berlaboratorium yang Baik (Good Laboratory Practises, GLP).
2. Pelaksanaan produksi dan pengawasan ditentukan secara jelas dalam laporan tertulis dan persyaratan GMP yang telah diadopsi.
3. Tanggung jawab manajerial ditentukan secara jelas dalam rincian tugas.
4. Perencanaan dibuat untuk pembuatan, pengadaan dan penggunaan bahan awal dan bahan pengemas yang tepat.
5. Semua pengawasan perlu dilakukan terhadap bahan awal, produk antara dan produk ruahan serta pengawasan selama proses lainnya, kalibrasi dan validasi.
6. Produk jadi diproses dan diperiksa secara tepat, menurut prosedur yang telah ditentukan.
7. Produk farmasi tidak dijual atau disuplai sebelum pihak yang berwenang memiliki sertifikasi yang menyatakan bahwa tiap bets produksi telah diproduksi dan diawasi menurut persyaratan izin edar dan peraturan lain yang bersangkutan dengan produksi, pengawasan dan pelulusan produksi farmasi.
8. Ada perencanaan yang baik untuk memastikan, sejauh mungkin bahwa produk farmasi disimpan oleh pabrik, didistribusikan dan kemudian dijual sehingga mutunya tetap terjaga selama masa edarnya.

9. Ada suatu prosedur untuk inspeksi diri dan atau audit mutu yang secara rutin menilai efektifitas dan kemampugunaan sistem pemastian mutu.
10. Penyimpangan dilaporkan, diselidiki dan dicatat.
11. Ada suatu prosedur untuk inspeksi diri dan atau audit mutu yang secara rutin menilai efektifitas dan kemampugunaan sistem pemastian mutu.
12. Penyimpangan dilaporkan, diselidiki dan dicatat.
13. Ada suatu sistem untuk membuktikan perubahan yang mungkin berdampak pada mutu produk.
14. Evaluasi mutu produk farmasi yang rutin harus dilakukan dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses dan memastikan adanya perbaikan yang kontinyu.

Sebagai perusahaan internasional, PT. Schering Indonesia (PTSI) sangat mengutamakan mutu, keselamatan kerja, perlindungan lingkungan, efisiensi biaya dan kepuasan pelanggan. PTSI menerapkan IMS (Integrated management system) untuk memenuhi kepuasan pelanggan, produk yang bermutu tinggi, maupun kepentingan karyawan dan masyarakat umum.

Integrated management system adalah sistem manajemen yang digunakan sebagai panduan dilingkungan Schering grup. IMS merupakan integrasi dari sistem manajemen kualitas dan sistem manajemen keselamatan kerja, kesehatan kerja serta pengendalian lingkungan. IMS mengadopsi standar internasional EN ISO 9001:2000 dan EN ISO 14001:1996. Selain itu, IMS juga harus sesuai dengan peraturan yang berlaku seperti GMP, maupun hukum

nasional dan internasional. Didalamnya terdapat prinsip – prinsip dasar, pertanggungjawaban serta prosedur yang ada.

Walaupun sudah ada sistem pemastian mutu yaitu IMS, PTSI masih mempunyai beberapa masalah dalam pelaksanaan produksinya akan di bahas di karya akhir ini.

1.2 Rumusan masalah

IMS merupakan integrasi dari sistem manajemen kualitas dan sistem manajemen keselamatan, kesehatan kerja serta pengendalian lingkungan. Prinsip – prinsip dasar IMS adalah : mutu produk, keselamatan kerja, perlindungan lingkungan, efisiensi biaya dan kepuasan pelanggan. IMS mengadopsi standar internasional ISO 9001 (standar manajemen mutu), ISO 14001 (standar manajemen lingkungan) dan GMP.

Elemen - elemen penting GMP adalah higiene (tindakan yang berkaitan dengan hal – hal untuk menciptakan keadaan yang sehat), validasi (tindakan pembuktian bahwa semua prosedur, proses, peralatan, bahan, aktifitas atau sistem yang digunakan senantiasa memberikan hasil yang diharapkan), inspeksi diri (tindakan untuk mengevaluasi kepatuhan pabrik terhadap GMP dalam semua aspek proses produksi dan pengawasan mutu), personalia, bangunan, peralatan, bahan – bahan dan dokumentasi.

Sedangkan persyaratan - persyaratan ISO 9000 adalah prosedur tertulis, proses monitoring, dokumentasi, tindakan koreksi, audit dan perbaikan yang berkelanjutan.

Prosedur IMS di jabarkan ke dalam SOP untuk pedoman prosedur sehari – hari. Dari poin – poin yang ada diatas, penulis tertarik untuk mengangkat masalah higiene dan bahan – bahan. Sedangkan masalah nyata yang dihadapi adalah :

1. Di dalam proses produksi ditemukan adanya kendala dalam pemenuhan air murni yang digunakan didalam proses produksi. Untuk parameter standar Eropa (European Pharmacopoeia) pada 20°C: $\leq 4.3 \mu\text{S/cm}$ selalu terpenuhi, namun untuk rencana ekspor produk PTSI ke Amerika Serikat, standar Amerika (US Pharmacopoeia) yang lebih ketat yaitu pada 20°C: $\leq 1.1 \mu\text{S/cm}$ belum terpenuhi. Saat ini konduktifitas air murni adalah diantara kedua nilai tersebut.
2. mempunyai beberapa parameter. Untuk parameter konduktifitas, hal ini akan menjadi masalah apabila produk akan di ekspor ke Amerika Serikat (Masalah bahan - bahan). Selain itu ditemukan adanya deviasi Paparan debu hormon di ruangan produksi. Hormon sebagai zat aktif dalam produksi mempunyai efek negatif, yaitu tumbuhnya jaringan ditubuh operator pria yang terpapar dan terganggu sistem reproduksi operator pria. Oleh karena itu paparan diudara ruang produksi dimonitor, dan nilainya harus $\leq 0.1 \mu\text{g/m}^3$. Saat ini sering ditemukan paparan debu hormon yang melebihi nilai tersebut.

(Masalah hig

1.3 Tujuan Penyusunan Karya Akhir

Kegunaan penyusunan karya akhir ini adalah:

1. Memberikan analisa solusi terhadap masalahir murni yang digunakan didalam proses produksi berdasarkan matriks 5 elemen IMS
2. Memberikan analisa solusi terhadap masalah aparan debu hormon di ruangan produksi berdasarkan matriks 5 elemen IMS yaitu proses, prosedur, personil (sumber daya manusia), manajemen sumber daya (sistem infrastruktur dan peralatan) dan monitoring.

1.4 Kegunaan Karya Akhir

Kegunaan penyusunan karya akhir ini adalah:

1. Untuk perusahaan

Dengan penyusunan karya akhir ini, diharapkan bisa menjadi masukan bagi perusahaan dalam melihat masalah – masalah yang dihadapi.

2. Untuk pribadi

Dapat lebih memahami masalah – masalah yang ada di perusahaan farmasi, dengan menganalisa masalah tersebut menggunakan metode matriks 5 elemen IMS.

1.5 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan dimulai dengan menjabarkan IMS menjadi prinsip – prinsip dasar yang berdasarkan ISO 9000, ISO 14000 dan GMP. Dari poin – poin yang ada, penulis memilih dua poin yang penting yaitu masalah higiene dan bahan – bahan.

Ada masalah nyata yang terjadi dalam operasional PTSI yang berhubungan dengan dua poin tersebut yaitu:

1. Masalah dengan konduktifitas air murni.
2. Masalah dengan paparan hormon di ruang produksi.

Data – data yang ada di analisa dengan menggunakan metode matriks 5 elemen IMS yang telah disebutkan diatas. Berdasarkan hasil analisa, dapat ditarik kesimpulan.

BAB II

DESKRIPSI PERUSAHAAN

2.1 PT Schering Indonesia (PTSI)

2.1.1 Sejarah PTSI

PTSI adalah anak perusahaan dari Schering AG (SAG), yang berkantor pusat di Berlin, Jerman. SAG adalah perusahaan multinasional yang didirikan pada tahun 1851 oleh Ernst Schering. Fokus bisnis dari SAG adalah dibidang ginekologi (sistem reproduksi wanita), andrologi (sistem reproduksi pria) dan onkologi (kanker). Perusahaan yang beromset 5 miliar Euro ini, sangat terkenal dengan produk kontrasepsi oral kombinasi. Selain itu juga memproduksi dibidang special theurapeutics, diagnostical devices dan nuclear medicine. Jumlah karyawan diseluruh dunia mencapai 26.000 orang.

PTSI resmi berdiri saat ditandatanganinya sebuah akte notaris pada tahun 1970 oleh Guenter Daluege, sebagai perwakilan Schering AG dan Eugyne Trismitro (pemilik PT. Dos Ni Roha), sebagai pihak yang bertanggung jawab atas penjualan dan distribusi.

Pabrik PTSI mulai dibangun tahun 1972 dan produksi percobaan pertama dilakukan pada September 1973. Kantor pemasaran yang pertama pun bergabung ke lokasi pabrik yang baru. Pabrik dibangun disisi jalan yang dahulu bernama Gedong. Kini dikenal dengan jalan TB Simatupang, Kampung Gedong, Pasar Rebo, Jakarta Timur. Saat ini pabrik mempunyai areal seluas 2 hektar dengan karyawan 339 orang.

Produk – produk yang pertama dibuat di Indonesia adalah pil KB Eugynon dan Eugynon ED serta obat salep Ultralan, Scheriproct dan Ultraproct. Sedangkan produk lainnya masih diimpor dari Jerman.

2.1.2 Lingkup bidang usaha

PTSI memproduksi obat kontrol kesuburan (Diane, Gynera, Microgynon dan Triquilar) dan terapi hormonal (Progynova, Primolut dan Proviron). Selain itu juga mendistribusikan obat terapi kulit, terapi khusus, terapi hormonal, terapi kesuburan, diagnostik dan radiofarmasi.

2.2 Integrated Management System (IMS) untuk perlindungan mutu, keselamatan dan lingkungan

Integrated management system adalah sistem manajemen yang digunakan sebagai panduan di lingkungan Schering grup. IMS merupakan integrasi dari sistem manajemen kualitas dan sistem manajemen keselamatan, kesehatan kerja serta pengendalian lingkungan. IMS mengadopsi standar internasional EN ISO 9001:2000 dan EN ISO 14001:1996. Selain itu, IMS juga harus sesuai dengan peraturan yang berlaku seperti CPOB, maupun hukum nasional dan internasional. Didalamnya terdapat prinsip – prinsip dasar, pertanggungjawaban serta prosedur yang ada.

IMS berhubungan dengan prinsip – prinsip dari semua proses, untuk meyakinkan dan selanjutnya meningkatkan mutu produk sebagaimana halnya keselamatan kerja dan perlindungan lingkungan. Konsep mutu didalamnya meliputi baik mutu produk dan mutu proses. Ini juga berlaku untuk produk dan

proses yang sedang dikembangkan untuk potensi perbaikan yang berkelanjutan.

Sebagai perusahaan internasional, Schering sangat mengutamakan mutu, keselamatan, perlindungan lingkungan, efisiensi biaya dan kepuasan pelanggan. Dengan diterapkannya IMS, Schering berusaha untuk memenuhi kepuasan pelanggan, produk yang bermutu tinggi, maupun kepentingan karyawan dan masyarakat umum.

2.2.1 Tingkatan IMS



IMS terdiri dari 3 tingkatan yaitu:

1. Local IMS manual

Local IMS manual berisi dasar – dasar standar mutu, keselamatan dan perlindungan lingkungan untuk seluruh grup Schering, termasuk PTSI. Selain itu juga digunakan sebagai petunjuk untuk peraturan internal yang paling penting. Karena itu, penggunaan untuk dokumen terkait tersedia untuk semua elemen.

2. Local QM/SEP guidelines

Local QM/SEP guidelines berisi persyaratan dasar untuk bisnis proses dasar yang relevan dengan mutu, keselamatan dan perlindungan lingkungan. Biasanya diambil dari manual yang disesuaikan dengan keadaan lokal atau proses.

3. Local standard operating procedures

Local standard operating procedures berisi prosedur secara detil atau instruksi pelaksanaan operasional.

4. Local supplements

Local supplements adalah informasi tambahan yang diperlukan untuk penerapan local QM/SEP guidelines dan SOPs (misal. daftar, gambar dan formulir).

2.2.2 Elemen IMS

Dokumen local IMS dibagi – bagi menjadi 5 elemen dan 20 topik utama:

Elemen 1 – Dasar – dasar IMS

1.1 Sistem manajemen

1.2 Manajemen records dan dokumen

1.3 Komunikasi

Elemen 2 – Realisasi produk

2.1 Pengembangan produk

2.2 Proses produksi

2.3 Kalibrasi, kualifikasi dan validasi

2.4 Identifikasi dan ketertelusuran

Elemen 3 – Personil

3.1 Kesehatan dan keselamatan

3.2 Pelatihan

Elemen 4 – Manajemen sumberdaya

4.1 Sumber daya alam dan pemantauan lingkungan

4.2 Sistem infrastruktur dan peralatan

4.3 Logistik

Elemen 5 – Monitoring, pengembangan dan manajemen resiko

5.1 Pengawasan mutu

5.2 Monitoring lingkungan

5.3 Deviasi

5.4 Manajemen perubahan

5.5 Return, complaint, recall

5.6 Emergency and security

5.7 Audit

5.8 Perbaikan yang berkelanjutan

2.3 Proses produksi

Produk yang diproduksi oleh PTSI semuanya berbentuk tablet salut gula. Tablet salut gula ini berbentuk pil yang mengandung hormon dan bahan lainnya (pengisi, lubricants, antiadherents dan glidants).

Didalam pembuatannya, untuk tahap – tahap tertentu, digunakan mesin yang berbeda antara produk hormon dan placebo. Hal ini dilakukan untuk menghindari resiko kontaminasi silang (cross contamination).

Adapun tahap – tahap produksi adalah sebagai berikut :

Penimbangan



Pencampuran



Granulasi basah



Pencetakan



Penyalutan gula



Pensortiran



Pengemasan primer



Pengemasan sekunder (akhir)

Mesin / alat yang harus digunakan khusus placebo:

- Timbangan di ruang timbang khusus placebo.
- Mesin pencetak tablet Korsch
- Coating pan Brucks
- Drying container
- Mesin sortir tablet Seidenader.

Mesin / alat yang harus digunakan khusus produk hormon:

- Timbangan diruang timbang khusus hormon.
- Mesin cetak tablet Fette
- Coating GS Coater
- Mesin sortir tablet Dudiko.

Sedangkan untuk pembuatan granulat, dilakukan disatu mesin yaitu mesin pembuat granul (fluid bed granulation) Glatt. Hormon dicampur setelah proses pencampuran dengan mesin. Untuk menghindari kontaminasi silang, filter produk yang digunakan harus sesuai dengan daftar filter produk yang digunakan untuk produk FBG.

Setelah proses sortir selesai, dilakukan pengemasan primer dengan menggunakan mesin blistering UPS, dimana tablet dimasukkan kedalam blister pocket yang terdiri dari lapisan PVC dan aluminium foil. Mesin ini dilengkapi dengan kamera kontrol untuk mencegah blister kosong, tablet pecah dan lain – lain. Selanjutnya dilakukan pengemasan sekunder secara manual.

2.4 Quality control plan

2.4.1 Pengecekan bahan aktif, bahan awal dan bahan pengemas

Bahan aktif, bahan awal dan bahan pengemas yang dikirim oleh pemasok, dicek kesesuaiannya sebelum diterima untuk disimpan di tempat penyimpanan (gudang dan ruang penyimpanan hormon).

Adapun parameter pengecekan adalah:

- Kesesuaian dengan dokumen pemasok
- Kuantitas atau jumlah
- Tanggal kadaluarsa
- Kesesuaian dengan spesifikasi atau sifat bahan (ketebalan, tampilan visual dll).

Bahan – bahan yang lulus uji, disimpan didalam tempat penyimpanan, sementara yang tidak lulus uji, dikembalikan ke pemasok. Pemeriksaan ini dilakukan oleh Quality (Q) inspector, yang merupakan bagian dari departmen mutu.

2.4.2 Pemeriksaan lain yang dilakukan oleh Q inspector

Selain pemeriksaan diatas, Q inspector juga melakukan pengecekan meliputi :

- Pada proses penimbangan, Q inspector melakukan pemeriksaan. pemerian bahan awal yang ditimbang, diperiksa dan dibandingkan dengan deskripsi yang ada di lembar identifiaksai bahan aktif. Selain itu, nomor bets dan jumlah bahan aktif tertimbang diperiksa dan dibandingkan menurut kebenarannya dalam sistem MRP yang ada.

- Pada proses pengemasan, bahan kemas diperiksa dulu sebelum diserahkan dari gudang ke produksi. Juga diperiksa kebenaran nomor bets dan tanggal kadaluarsa bahan.

2.4.3 Pengawasan selama proses (IPC)

In process control (IPC) dilakukan oleh operator mesin setiap kira – kira 30 menit selama proses pembuatan sesuai dengan spesifikasi yang tercantum dalam catatan bets. Operator mencatat hasil tes IPC dalam catatan bets dan / atau dalam lembar pemeriksaan tablet.

Adapun parameter yang diperiksa adalah:

- Pada proses granulasi : kadar air granulat.
- Pada pencetakan tablet : berat, ketebalan / tinggi, kekerasan, keseragaman berat, waktu hancur, keregasan tablet, hasil inti tablet.
- Pada penyalutan : berat dan hasil tablet salut.

BAB III

KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA PEMIKIRAN DAN HIPOTESA

3.1 Kajian pustaka

3.1.1 ISO 14000

ISO 14000 adalah standar manajemen lingkungan yang digunakan sebagai panduan organisasi untuk mengurangi dampak negatif operasionalnya terhadap lingkungan (yang menyebabkan perubahan udara, air dan tanah). Dengan mengikuti ISO 14000, organisasi dapat menaati peraturan yang berlaku dan peraturan lingkungan lainnya dan adanya peningkatan yang berkelanjutan.

ISO 14001 dipublikasikan pertama kali tahun 1996 dan menerangkan persyaratan aktual untuk sistem manajemen lingkungan. Hal ini berlaku untuk aspek lingkungan yang dapat dikontrol oleh perusahaan dan yang bisa diketahui dampaknya terhadap lingkungan.

Standar ini digunakan untuk organisasi untuk :

- Implementasi, mempertahankan dan meningkatkan sistem manajemen lingkungannya.
- Meyakinkan kesesuaian dengan kebijakan lingkungan organisasi sendiri.
- Mendemonstrasikan kesesuaian.
- Meyakinkan kesesuaian dengan peraturan lingkungan yang berlaku.
- Mendapat sertifikasi sistem manajemen lingkungan dari pihak ketiga.
- Membuat penilaian kesesuaian sistem manajemen lingkungan.

3.1.2 **Good Manufacturing Practices (GMP) untuk produk farmasi**

Mutu obat telah menjadi perhatian Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization, WHO) sejak awal organisasi ini berdiri. Penerapan standar global yang tertuang dalam pasal 2 konstitusi WHO, menyatakan bahwa salah satu fungsi WHO adalah untuk mengembangkan, menetapkan dan meningkatkan standar internasional yang berkenaan dengan produk makanan, produk biologi, produk farmasi dan produk sejenis lainnya. Teks GMP yang pertama kali diterbitkan oleh WHO dikembangkan pada tahun 1967 – 1969 dan ditinjau ulang pada tahun 1975.

GMP merupakan bagian penting dari keseluruhan sistem pemastian mutu. GMP juga menunjukkan standar teknis yang berdasarkan skema sertifikasi WHO untuk mutu produk farmasi yang beredar di perdagangan internasional. Inti pedoman GMP menetapkan pihak yang berwenang sebagai orang yang bertanggung jawab atas pelulusan batch produk jadi untuk dipasarkan. Selain itu juga menjelaskan prosedur dan cara pembuatan yang harus dilakukan oleh pabrik obat untuk memastikan bahwa metode, fasilitas dan pengawasan yang digunakan untuk produksinya dilaksanakan atau ditangani sedemikian rupa sehingga bahan awal farmasi memiliki ketepatan mutu dan kemurnian untuk digunakan dalam produk jadi farmasi.

GMP merupakan bagian dari pemastian mutu yang memastikan bahwa produk dapat diproduksi dan diawasi secara konsisten menurut standar mutu yang telah ditentukan sesuai dengan tujuan penggunaannya dan memenuhi persyaratan izin edar. Tujuan utama GMP adalah untuk mengurangi risiko yang

terdapat pada semua proses produksi obat. Risiko tersebut pada dasarnya terdiri atas 2 jenis; kontaminasi silang (khususnya oleh kontaminan yang tidak diharapkan) dan campur – baur (kekeliruan) yang disebabkan oleh, contohnya peletakkan penandaan yang salah pada wadah. Dalam GMP:

1. Semua proses pembuatan ditetapkan secara jelas, ditinjau ulang secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu membuat produk farmasi dengan mutu yang dipersyaratkan secara konsisten agar sesuai dengan spesifikasi.
2. Melakukan kualifikasi dan validasi.
3. Semua sumber daya yang diperlukan telah tersedia, termasuk :
 - Karyawan yang terqualifikasi dan terlatih dengan baik.
 - Bangunan dan ruang yang cukup.
 - Peralatan dan layanan yang sesuai.
 - Bahan, wadah dan penandaan yang tepat.
 - Prosedur dan instruksi yang disetujui.
 - Penyimpanan dan pengangkutan yang sesuai.
 - Personalia, laboratorium dan peralatan yang cukup untuk melakukan pengawasan selama proses.
4. Instruksi dan prosedur tertulis secara jelas dan bahasa yang tidak ambigu, khususnya dapat berlaku pada fasilitas yang tersedia.
5. Operator dilatih untuk melakukan prosedur secara benar.

6. Catatan – catatan dibuat (secara manual dan atau dengan alat pencatat) selama pembuatan untuk membuktikan bahwa telah dilakukan semua instruksi dan tahap yang diperlukan dalam prosedur yang ditetapkan sehingga jumlah dan mutu produk sesuai dengan yang diharapkan, semua penyimpangan yang signifikan dicatat dan diselidiki.
7. Catatan yang meliputi pembuatan dan distribusi, disimpan dalam format yang komprehensif dan mudah ditelusuri sehingga riwayat suatu batch yang lengkap dapat ditelusuri.
8. Penyimpanan dan distribusi produk yang tepat memperkecil risiko terhadap mutu produk.
9. Ada suatu sistem penarikan kembali suatu batch produk dari peredaran atau persediaan.
10. Keluhan mengenai produk yang sudah beredar diteliti, penyebab kerusakan mutu diselidiki dan pemeriksaan dilakukan secara tepat terhadap produk – produk yang rusak untuk mencegah hal tersebut terjadi kembali.

3.1.3 Proses pembuatan obat

Kapsul dan tablet adalah bentuk obat oral yang paling sering digunakan. Keduanya efektif, memberikan kenyamanan dan kemantapan dalam penanganan, pengenalan dan pemakaian pada pasien. Dari sudut pandang farmasetika, bentuk sediaan padat pada umumnya lebih stabil daripada bentuk cair, sehingga bentuk sediaan padat ini lebih cocok untuk obat – obatan yang kurang stabil.

Kebanyakan bahan – bahan obat yang dipakai sekarang terdapat dalam bentuk serbuk atau kristal dan dicampur dengan unsur – unsur serbuk lainnya sebagai pengisi dan penghancur sebelum dibuat menjadi bentuk sediaan padat.

3.1.3.1 **Penimbangan dan pencampuran**

Bahan aktif, pengisi dan bahan penghancur yang diperlukan dalam formula tablet ditimbang sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan untuk membuat sejumlah tablet yang akan diproduksi dan dicampur, diaduk baik, biasanya dengan menggunakan mixer. Pemilihan bahan pengisi sebagian berdasarkan pengalaman si pembuat ketika membuat tablet lain dan biaya pembuatan serta kecocokan obat dengan bahan pembantu lainnya dalam formula.

3.1.3.2 **Granulasi**

Granul adalah gumpalan – gumpalan dari partikel – partikel yang lebih kecil. Umumnya berbentuk tidak merata dan menjadi seperti partikel tunggal yang lebih besar.

Granul mengalir baik dibanding dengan serbuk. Karena kekhususan ini, pembuatan granul biasanya dilakukan diwaktu campuran serbuk akan dikempa menjadi tablet. Aliran seperti ini memungkinkan bahan tadi bergerak bebas dari wadah adonan (hopper) ke dalam cetakan tablet.

Dari bahan yang sama, bentuk granul biasanya lebih stabil secara fisik dan kimia daripada serbuk saja. Setelah dibuat dan dibiarkan beberapa waktu, granul tidak segera mengering atau mengeras seperti balok bila dibandingkan dengan serbuknya. Hal ini karena luas permukaan granul lebih kecil dibandingkan dengan serbuknya. Granul biasanya lebih tahan terhadap

pengaruh udara. Selama granul lebih mudah dibasahi (wetted) oleh pelarut daripada beberapa macam serbuk yang cenderung akan mengambang diatas permukaan pelarut, sehingga granul lebih disukai untuk dijadikan larutan. Granul dibuat bukan hanya mengandung unsur – unsur obat tetapi juga zat warna, zat penambah rasa dan bahan penambah farmasi lainnya yang diinginkan.

3.1.3.3 Pembuatan granulasi basah

Supaya campuran serbuk mengalir bebas dan merata dari hopper (wadah berbentuk seperti corong, yang menampung obat dan mengatur arusnya menuju mesin pembuat tablet) kedalam cetakan, mengisinya dengan tepat dan merata, biasanya perlu mengubah campuran serbuk menjadi granula yang bebas mengalir kedalam cetakan disebut granulasi. Hal ini dapat dilakukan secara baik dengan menambahkan cairan pengikat atau perekat ke dalam campuran serbuk, melewati adonan yang lembab melalui ayakan yang ukurannya seperti yang diinginkan, granul yang dihasilkan melalui pengayakan ini dikeringkan, lalu diayak lagi dengan ayakan yang ukurannya lebih kecil supaya mengurangi ukuran granul berikutnya. Unsur pengikat dalam tablet juga membantu merekatkan granul satu dengan lainnya, menjaga kesatuan tablet setelah dikompresi.

3.1.3.4 Tablet

Tablet merupakan bahan obat dalam bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan obat farmasetika yang sesuai. Tablet – tablet dapat berbeda – beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan,

ketebalan, daya hancurnya, dan aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian obat-obatan secara oral, dan kebanyakan dari tablet ini dibuat dengan penambahan zat warna, zat pemberi rasa dan lapisan – lapisan dalam berbagai jenis.

Tablet dibuat terutama dengan cara kompresi. Sejumlah tertentu dari tablet dibuat dengan mencetak. Secara singkat dapat dikatakan bahwa tablet yang dibuat secara kompresi menggunakan mesin yang mampu menekan bahan berbentuk punch atau ukuran dan die. Alat kompresi tablet merupakan alat berat dari berbagai kapasitas dipilih sesuai dengan dasar dari jenis tablet yang akan dibuat serta produksi rata – rata yang diinginkan. Tablet yang dicetak dibuat dengan cara menekan bahan tablet kedalam cetakan, kemudian bahan tablet yang telah terbentuk dikeluarkan dari cetakan dan dibiarkan sampai kering.

3.1.3.5 **Pencetakan tablet**

Ada beberapa macam mesin pembuat tablet yang dikempa, masing – masing berbeda kapasitas produksinya, tapi dasar kerjanya sama. Cara kerjanya memasukkan granul ke dalam ruang cetakan dan dikempa oleh kedua gerakan punch atas dan bawah.

Ada juga mesin tablet dengan punch tunggal, baik yang digerakkan dengan tangan ataupun dengan mesin, yang menghasilkan sebuah tablet begitu kedua punchnya dicakupkan, begitu punch bagian bawah diturunkan ke bawah, granul yang ada pada corong (hopper) tepat berada diatas kedua punch dicakupkan.

Cetakan ditarik, menggeser kelebihan granul dari tempatnya dan permukaan granul pada cetakan diratakan. Punch bagian atas kemudian ditarik dan punch bagian bawah naik ke atas sampai tepat pada permukaan dari tempatnya, mengangkat tablet untuk dilemparkan dari tempatnya dengan bantuan sepatu pengisi yang bergerak diatas ruang cetakan sekali lagi untuk mengulangi proses tersebut.

Mesin tablet berputar (rotary) yang biasa dan berkecepatan tinggi mempunyai banyak punch dan die (cetakan). Mesin tablet rotary dapat menghasilkan 10.000 tablet atau lebih permenitnya.

3.1.3.6 **Penyalutan Tablet**

Penyalutan tablet dengan gula dapat dibagi dalam beberapa tahap sebagai berikut:

1. dibuat tahan air
2. diberi dasar penyalut
3. penghalusan dan pembundaran
4. finishing dan pemberian warna (bila perlu)
5. pemolesan.

3.1.3.7 **Tablet salut gula**

Tablet kompresi ini mungkin diberi lapisan gula berwarna dan mungkin juga tidak, lapisan ini larut dalam air dan cepat terurai begitu ditelan. Gunanya bermacam – macam, melindungi obat dari udara dan kelembaban serta

memberi rasa atau menghindarkan gangguan dalam pemakaiannya akibat rasa atau bau bahan obat.

Faedah lainnya lagi, lapisan gula ini memberikan penampilan yang manis. Kerugian dari lapisan gula ini adalah pengolahannya membutuhkan waktu dan keahlian seta menambah berat dan ukuran tablet. Tablet salut mungkin dua kali lebih besar dan lebih berat daripada tablet tanpa salut.

3.1.3.8 **Berat tablet**

Jumlah bahan yang diisikan kedalam cetakan yang akan ditekan menentukan berat yang dihasilkan. USP mempunyai variasi berat standar, dimana tablet resmi harus disesuaikan. Pengawasan mutu diperlukan selama produksi dan secara periodik dilakukan pemeriksaan berat tablet, karena akan melibatkan biaya yang sangat besar apabila pada akhir produksi ternyata menghasilkan tablet yang tidak memenuhi persyaratan. Selama waktu produksi, ada waktu untuk menentukan penyebab mutu yang kurang dan bila perlu dilakukan penyesuaian. Sebenarnya ukuran tablet yang diproduksi tidak hanya tergantung pada volume dan berat bahan yang diisikan tapi juga tergantung pada garis tengah cetakan dan tekanan pada bahan yang diisikan waktu ditekan (kompresi).

3.1.3.9 **Ketebalan tablet**

Ketebalan yang diinginkan dalam tablet harus diperhitungkan terhadap volume dari bahan yang diisikan ke dalam cetakan, garis tengah cetakan dan besarnya tekanan yang dipakai punch untuk menekan bahan isian. Untuk mendapatkan tablet yang seragam tebalnya selama produksi dan diantara

produksi untuk formula yang sama, harus dilakukan pengawasan supaya volume bahan yang diisikan dan tekanan yang diberikan tetap sama. Tablet dari hasil produksi yang sama dimana ukurannya bervariasi tidak saja akan membingungkan pasien tapi juga akan menimbulkan masalah dalam pengemasannya. Tablet diukur dengan memakai jangka lengkung selama produksi, supaya yakin ketebalannya sudah selesai.

3.1.3.10 **Kekerasan tablet**

Umumnya semakin besar tekanan, semakin keras tablet yang dihasilkan, walaupun sifat dari granul juga menentukan kekerasan tablet. Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah waktu dikemas, dikirim dengan kapal dan waktu ditangani secara normal, tapi juga tablet ini akan cukup lunak untuk melarut akan menghancurkan dengan sempurna begitu digunakan orang atau dapat dipatahkan diantara jari-jari bila memang tablet itu perlu untuk pemakaiannya.

Sejumlah tester pengukur kekerasan tablet dipakai pada waktu sekarang ini, untuk mengukur tingkat kekuatan (dalam kg, pound atau dalam unit yang berubah – ubah), yang dibutuhkan dalam memecahkan tablet.

Alat lain untuk menentukan kekerasan tablet ialah dengan memakai sebuah friabilitor. Alat ini menetapkan friabilitas tablet (tendensi untuk pecah) dengan cara melepaskan tablet berputar dan jatuh dalam alat penggilir berputar. Tablet ditimbang sebelum dan sesudah sejumlah sekian kali putaran, maka berat yang hilang pun dihitung. Ketahanan terhadap kehilangan berat,

menunjukkan tablet tersebut untuk bertahan terhadap goresan ringan/kerusakan dalam penanganan, pengemasan dan pengapalan.

3.1.3.11 **Daya hancur tablet**

Supaya komponen obat sepenuhnya tersedia untuk diadsorpsi dalam saluran pencernaan, maka tablet harus hancur dan melepaskan obatnya kedalam cairan tubuh untuk dilarutkan. Daya hancur tablet juga penting untuk tablet yang mengandung bahan obat yang tidak dimaksudkan untuk diadsorpsi tetapi lebih banyak bekerja dalam saluran cerna. Dalam hal ini daya hancur tablet memungkinkan partikel obat menjadi lebih luas untuk bekerja secara lokal dalam tubuh.

3.1.3.12 **Disolusi tablet**

Pengujian merupakan alat yang obyektif dalam menetapkan sifat disolusi suatu obat yang berada dalam sediaan padat. Karena absorpsi dan kemampuan obat berada dalam tubuh sangat besar tergantung pada adanya obat dalam keadaan melarut, karakteristik disolusi biasa merupakan sifat yang penting dari produk obat yang memuaskan.

3.1.4 **Konduktifitas air**

Dalam proses pembuatan obat – obatan, air menjadi salah satu komponen penting. Adapun jenis air yang digunakan dibedakan menjadi:

1. Potable water.

Potable water atau air minum digunakan untuk proses pencucian alat – alat dan mesin – mesin produksi.

2. Purified water.

Purified water atau air murni yang digunakan sebagai bahan awal pada proses produksi, proses pencucian terakhir dan juga untuk pembuatan reagens di laboratorium analitik.

Adapun persyaratan parameter purified water menurut european pharmacopoeia (Ph. Eur.) dan united states pharmacopoeia (USP) adalah sebagai berikut :

- Tampilan visual : cairan bening dan tidak berwarna.
- Total organic carbon (TOC) : ≤ 0.5 mg/l.
- Kandungan nitrat dan nitrit : ≤ 0.2 ppm.
- Kandungan logam berat : ≤ 0.1 ppm.
- Total count : Alert limit : ≤ 5000 cfu/100 ml.
- Total count : Action limit : ≤ 10000 cfu/100 ml.
- Tidak mengandung bakteri Echericia Coli, Coliform bacteria, Streptococcus Faecalis dan Pseudomonas Aeruginosa.

Untuk parameter konduktivitas air, ada perbedaan persyaratan antara Ph. Eur. dan USP , yaitu:

- Ph.Eur. pada 20°C: ≤ 4.3 μ S/cm.
- USP pada 20°C: ≤ 1.1 μ S/cm.

Saat ini berdasarkan hasil monitoring, konduktivitas air selalu berada dibawah 4.3 μ S/cm. Ini sudah sesuai dengan persyaratan Ph.Eur. Tapi untuk rencana ekspor produk PTSI ke Amerika Serikat, perlu adanya perbaikan dalam

pengelolaan purified water. Hal ini disebabkan, konduktivitas air kadang – kadang melebihi 1.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

3.1.5 Paparan debu hormon ethynilestradiol (EE) diudara ruang produksi

PTSI memproduksi tablet salut gula yang komponennya terdiri bahan tidak berkhasiat (excipient) dan bahan berkhasiat / aktif (hormon). Hormon ini kadarnya sangat kecil dalam komposisi obat. Namun demikian dalam jumlah yang sangat kecil, hormon dapat memberikan efek farmakologis dalam tubuh. Artinya, hormon bereaksi terhadap tubuh dan mengakibatkan perubahan fungsi tubuh. Efek negatif yang timbul antara lain tumbuhnya jaringan baru pada tubuh dan gangguan reproduksi pada pria.

Schering Occupational Exposure Limit for the workplace (SOEL) adalah nilai tingkatan potensi negatif dari hormon. EE mempunyai nilai SOEL tertinggi yaitu 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, sehingga menjadi parameter untuk pengukuran paparan debu hormon di udara. Selain itu EE adalah hormon yang paling banyak dipakai dalam proses produksi misalnya untuk Microgynon dan Diane. Untuk Microgynon dalam satu betas, yaitu 165 kg produk digunakan EE sebanyak 90 gram. Debu hormon bisa terpapar selama terjadinya proses produksi seperti penimbangan, granulasi dan pencetakan tablet. Saat ini hasil monitoring paparan debu EE diudara sering melebihi nilai yang diijinkan, yaitu 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Karena operator bekerja di beberapa lokasi di daerah produksi, maka alat yang dipakai adalah alat sampling personal. Alat yang digunakan adalah sistem pengambilan sampel udara (air sampling system). Alat ini berbentuk seperti tas dan terdiri dari sistem pneumatic, sistem kontrol dan

baterai isi ulang dengan hasil minimum down time dan maksimum yang dapat diatur. Operator memasang pada tubuhnya dan sedangkan sampling head ada di bagian dada atas (daerah pernafasan). Sampling head yang berfungsi sebagai alat pengambil sampel udara, terdiri dari head, funnel dan sampling filter untuk mengambil sampel dari udara. Sampling dilakukan pada kondisi normal dan pada aktifitas produksi dan dilakukan per dua bulanan.

3.2 Kerangka pemikiran

Dari prinsip – prinsip dasar IMS yang sudah di jabarkan di bab 2.1 perumusan masalah, dipilih dua prinsip yang penting menurut pandangan penulis yaitu masalah higiene dan bahan – bahan.

Kemudian dianalisa data yang ada, dan ditemukan adanya variasi yang berhubungan dengan prinsip – prinsip diatas, meliputi:

1. Air murni yang digunakan didalam proses produksi mempunyai beberapa parameter. Untuk parameter konduktifitas, hal ini akan menjadi masalah apabila produk akan di ekspor ke Amerika Serikat (Masalah bahan - bahan).
2. Paparan debu hormon di ruangan produksi (Masalah higiene).

Data – data yang berhubungan dengan kedua prinsip diatas, dipilah – pilah dan dianalisa menjadi matriks berdasarkan 5 elemen yang akan dijabarkan lebih jauh dibawah.

3.3 Hipotesa

IMS digunakan sebagai panduan dalam proses pembuatan obat dilingkungan PTSI

kesimpulan. IMS adalah sistem manajemen yang digunakan sebagai panduan dilingkungan Schering grup. IMS merupakan integrasi dari sistem manajemen kualitas dan sistem manajemen keselamatan, kesehatan kerja serta pengendalian lingkungan. Didalamnya terdapat prinsip – prinsip dasar, pertanggungjawaban serta prosedur yang ada.

IMS berhubungan dengan prinsip – prinsip dari semua proses, untuk meyakinkan dan selanjutnya meningkatkan mutu produk sebagaimana halnya keselamatan kerja dan perlindungan lingkungan. Konsep mutu didalamnya meliputi baik mutu produk dan mutu proses. Ini juga berlaku untuk produk dan proses yang sedang dikembangkan untuk potensi perbaikan yang berkelanjutan.

Elemen dasar suatu manajemen mutu adalah :

1. Infrastruktur atau “sistem mutu“ yang memadai, meliputi struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya.
2. Tindakan sistematis yang diperlukan untuk memastikan kepercayaan yang cukup bahwa suatu produk atau layanan akan memenuhi persyaratan mutu yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan ini disebut “pemastian mutu“.

Dokumen local IMS dibagi – bagi menjadi 5 elemen yaitu:

- Elemen 1 – Dasar – dasar IMS yaitu mengenai prosedur yang ada.
- Elemen 2 – Realisasi produk yang didalamnya terdapat proses.

- Elemen 3 – Personil atau sumber daya manusia.
- Elemen 4 – Manajemen sumberdaya yang meliputi infrastruktur dan peralatan.
- Elemen 5 – Monitoring, pengembangan dan manajemen resiko.

Berdasarkan 5 elemen ini kedua masalah diatas di analisa menjadi sebuah matriks.

BAB IV

METODE PENYELESAIAN MASALAH

4.1 Obyek Riset

Obyek riset adalah PT. Schering Indonesia (PTSI), berlokasi di jalan TB. Simatupang, Pasar Rebo, Jakarta Timur. Sedangkan yang diteliti adalah sistem manajemen yang dipergunakan oleh PTSI sebagai perusahaan yang bergerak dibidang farmasi.

Waktu yang dipergunakan untuk penyusunan karya akhir adalah dari bulan Agustus 2007 hingga Februari 2008.

4.2 Metode Riset

Permasalahan yang diteliti dalam karya akhir ini adalah permasalahan asosiatif kausal (sebab akibat). Melalui proses wawancara dengan key persons, diperoleh informasi adanya beberapa deviasi yang terjadi selama proses produksi. Semua data yang berhubungan dengan deviasi tersebut dikumpulkan. Kemudian dilakukan proses seleksi, dengan mempertimbangkan bobot permasalahan, kelengkapan data dan keterbasan waktu.

Akhirnya diputuskan untuk meneliti masalah konduktifitas air murni dan paparan hormone EE di udara ruang produksi. Adapun data yang dipergunakan adalah data primer yaitu data monitoring air dari Januari 2007 hingga September 2007. Namun untuk kemudahan analisa data, hanya data konduktifitas air yang ditampilkan sebagai lampiran. Selain itu juga data primer monitoring paparan hormon EE diudara ruang produksi yang meliputi ruang

penimbangan, koridor ruang penimbangan, ruang granulasi, koridor granulasi, ruang pencetakan, ruang penyalutan, ruang granulasi placebo dan ruang pencetakan placebo Januari 2007 hingga Agustus 2007. Dari sini terlihat adanya deviasi dari konduktifitas air murni yaitu $\leq 1.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ pada 20°C dan deviasi dari paparan hormon EE di udara ruang produksi yaitu $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Karena permasalahannya adalah asosiatif, maka yang diteliti adalah penyebab dari masalah tersebut. Untuk analisa permasalahan berdasarkan matriks 5 elemen IMS, digunakan data primer yang meliputi data – data dari IMS, yang bisa berupa SOP, suplemen (gambar) dll. Selain itu juga dilakukan juga pengamatan langsung dilapangan untuk melihat kemungkinan sumber – sumber masalah. Kemudian juga dilakukan studi pustaka dengan mengambil data – data yang berhubungan dengan permasalahan. Untuk data – data monitoring dan data – data IMS, diperoleh dari PT Schering Indonesia.

Setelah itu dilakukan analisa untuk tiap – tiap masalah berdasarkan 5 elemen IMS yaitu proses, prosedur, personil (sumber daya manusia), manajemen sumberdaya (infrastruktur dan peralatan) serta monitoring. Dari hasil analisa bisa disimpulkan, dimana adanya room for improvement, yaitu dimana mutu proses dapat lebih ditingkatkan lagi.

BAB V

ANALISA, KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Analisa

5.1.1 Konduktifitas air

A. Proses

Sumber air di PTSI berasal dari dua buah sumur yang terletak di area PTSI. Air tanah ini kemudian melalui proses penyaringan dan disinfektan untuk menjadi air bersih (potable water).

Untuk air murni, sumbernya adalah air bersih yang diproses melalui water softener (alat penurun kesadahan air) dan ion exchanger (alat penukar ion). Air murni yang sudah melalui tahapan tersebut kemudian disimpan di tangki murni yang memiliki pengontrol suhu sebelum didistribusikan ke area produksi.

B. Manajemen sumber daya (sistem infrastruktur dan peralatan)

- Saringan magnodol

Air tanah dari sumur disaring melalui magnodol untuk menghilangkan ion besi dan mangan dari air tanah. Saringan magnodol adalah bahan / media penyaring yang terbuat dari dolomit (CaCO_3 , MgO).

- Klorinasi air

Sodium hypochloride (NaOCl) disuntikkan ke air tanah dengan pompa injeksi. Tujuan penyuntikkan ini adalah mendisinfeksi air dari bakteri. Konsentrasi klor di air tanah harus dalam batas 0.3 – 0.8 ppm dan harus diperiksa Quality Control sekurang – kurangnya seminggu sekali.

- Tangki air tanah

PTSI mempunyai dua tangki penyimpanan air dengan kapasitas masing – masing 200 m³. Tangki ini mempunyai fungsi tambahan yaitu menyimpan air pemadam kebakaran. Tinggi batas air di tangki dikontrol oleh sebuah sistem pengontrol ketinggian.

- Pump station

Fungsi pump station adalah untuk menjamin pendistribusian air tangki penyimpan ke saringan karbon aktif, yang kemudian mendistribusikan ke titik pengguna air bersih / potable water. Station ini terdiri dari tiga pompa yang dioperasikan dan dikontrol oleh pump management system untuk menjamin tekanan dan debit yang tepat untuk semua titik pemakaian.

- Saringan karbon aktif

Saringan karbon aktif digunakan untuk menghilangkan residu klor dan beberapa senyawa organik. PTSI mempunyai dua saringan karbon aktif yang beroperasi dengan cara bergantian.

Setelah melalui saringan karbon aktif, air dapat langsung didistribusikan sebagai air bersih / potable water dan dapat digunakan sebagai sumber air untuk instalasi pemurnian air.

- Water softener

Fungsi utama water softener adalah menurunkan kesadahan air. Regenerasi water softener harus dilakukan dengan Sodium Chloride (NaCl) sekurang – kurangnya seminggu sekali.

- Ion exchanger

Proses utama pembuatan air murni berlangsung di alat ini. PTSl mempunyai dua alat ion exchanger yang dioperasikan bergantian.

- Filter 0.45 μm

Filter ini dipasang untuk menyaring resin ataupun partikel lain yang mungkin masuk kedalam sistem pendistribusian air murni. Ukuran saringan adalah 0.45 μm .

- Tangki air murni dan sistem pendistribusian

Air murni / purified water disimpan di tangki air murni / purified water dengan kapasitas 2000 l , ketinggian air dikontrol dengan sebuah sistem pengontrol ketinggian. Untuk mencegah tumbuhnya bakteri, air murni / purified water dipanaskan sampai suhu antara 75 - 80°C.

Pendistribusian air murni / purified water menggunakan 2 loop tertutup yang masing – masing dilengkapi dengan pompa sentrifugal yang beroperasi 24 jam untuk menjamin tidak ada endapan dan pertumbuhan bakteri disemua pipa pendistribusian. Loop pertama adalah loop antara tangki air murni / purified water dan alat ion exchanger dan loop yang lain mendistribusikan air murni / purified water ke ruang produksi.

C. Prosedur

Prosedur perawatan

- Umum

Pemeriksaan adanya kebocoran pada pipa, alat pada instalasi pemurnian air dan fungsi semua pompa di sistem.

- Saringan magnodol

Saringan ini harus dibackwash sekurang – kurangnya seminggu sekali atau jika tekanan antara masuk dan keluar alat tersebut lebih dari 1 bar. Backwash artinya adalah aliran yang berlawanan melalui resin untuk membersihkan dan menata ulang media resin setelah mengalami kejenuhan. Media penyaring harus diganti sekurang – kurangnya sekali dalam tiga tahun. Tangki juga harus diperiksa dari kebocoran.

- Klorinasi air

Konsentrasi klor di air tanah harus dalam batas 0.3 – 0.8 ppm dan harus diperiksa Quality Control sekurang – kurangnya seminggu sekali.

- Saringan karbon aktif

Saringan ini harus dibackwash sekurang – kurangnya seminggu sekali atau jika tekanan antara masuk dan keluar alat tersebut lebih dari 1 bar. Laju aliran juga perlu diatur sedemikian hingga tidak ada karbon aktif yang terkena proses backwash. Untuk meyakinkan bahwa media penyaring berfungsi baik, dilakukan pemeriksaan kandungan klor sesuai jadwal. Selain backwash, saringan karbon aktif juga perlu disanitasi dengan air panas bersuhu 75°C,

untuk mencegah tumbuhnya bakteri di media penyaring. Media karbon aktif, seal tangki dan media penyaring diganti setiap tahun.

- Water softener

Regenerasi water softener harus dilakukan dengan Sodium chloride 20% sekurang – kurangnya seminggu sekali. Resin softener harus diganti sekurang – kurangnya tiap tiga tahun.

- Ion exchanger

Regenerasi ion exchanger dilakukan jika konduktifitas air murni / purified water melebihi 3 μ S atau sekurang – kurangnya tiap 5 hari untuk menghindari kontaminasi mikroba pada alat. Resin softener harus diganti sekurang – kurangnya setiap tiga tahun.

- Filter 0.45 μ m

Saringan ini harus diperiksa setiap 6 bulan dan diganti jika tersumbat atau kotor.

- Tangki murni dan sistem pendistribusian

Untuk mencegah tumbuhnya bakteri, air murni / purified water dipanaskan sampai suhu antara 75-80°C. Sistem pendistribusian air murni harus dibilas jika sistem tersebut rusak atau terganggu lebih dari 48 jam.

D. **Personil (sumber daya manusia)** – tidak ada.

E. **Monitoring**

Monitoring yang dilakukan terhadap instalasi pemurnian air meliputi tes fisika, kimia dan mikrobiologi. Pengambilan sampel dan pengukuran dilakukan setiap bulan. Kecuali, konduktifitas dan TOC dilakukan tiap minggu.

Jumlah sampel yang diperlukan untuk tes mikrobiologi dan kimia adalah 500 – 1000 ml. Sampel diletakkan di kontainer yang tertutup untuk tes kimia dan kontainer steril untuk tes mikrobiologi.

Kualitas dari air sumur diperiksa tiap enam bulan, yang dilakukan oleh PAM Jaya, dan hasilnya disimpan oleh Quality Control.

Monitoring instalasi pemurnian air

Ambil sampel air



Analisa sampel di laboratorium analitik



Catat hasilnya kedalam analisa tren data tahunan,

buat laporan bila terjadi OOS

Posisi sampling	Parameter	Spesifikasi
Air tanah (sumur)	Klor	0.3 - 0.8 ppm
Setelah saringan karbon aktif	Klor	negatif
Air tanah (sumur), setelah saringan karbon aktif dan setelah	Total count	Alert limit: ≤30000cfu/100 ml Actionlimit:≤50000cfu/100ml
Tangki air murni (kondisi panas)	Total count	Alert limit: ≤5000cfu/100 ml Actionlimit:≤10000cfu/100ml
Tangki air murni	Tampilan visual	Cairan jernih, tidak berwarna
Tangki air murni	TOC	≤ 0.5 mg/l
Tangki air murni	Konduktifitas (Ph.Eur. suhu 20°C)	≤ 4.3 µS/cm
Tangki air murni	Konduktifitas (USP suhu 20°C)	≤ 1.1 µS/cm
Tangki air murni	Nitrat dan nitrit	≤ 0.2 ppm
Tangki air murni	Logam berat	≤ 0.1 ppm
Setelah karbon aktif	E. Coli, Coliform bacteria, Streptococcus faecalis, Pseudomonas aenuginosa	negatif

5.1.2 Paparan debu hormon ethynilestradiol (EE) diudara

A. Proses

Area produksi didisain sedemikian rupa, sehingga dalam memproduksi obat – obatan, partikel udara dan mikroba bisa dibatasi pada tingkatan tertentu dan untuk menghindari kontaminasi silang. Area produksi diklasifikasikan dalam dua kelas kebersihan, menurut fungsi dan persyaratan kebersihannya.

1. Ruang kebersihan kelas II.

- Locker kelas II
- Semua area proses yang tidak termasuk dalam ruang kebersihan kelas III (mulai penimbangan sampai pengemasan primer dan koridor).
- Ruang Supervisor di ruang kebersihan kelas II.

2. Ruang kebersihan kelas III.

- Locker kelas III.
- Koridor ruang kebersihan kelas III.
- Area pengemasan sekunder.
- Workshop di area produksi.
- Semua area proses yang tidak termasuk dalam ruang kebersihan kelas II.
- Ruang Supervisor di ruang kebersihan kelas III.

Produk obat bisa terkontaminasi oleh produk lain (kontaminasi silang), oleh mikroorganisme atau benda lainnya.

Kemungkinan sebab kontaminasi adalah :

- udara
- operator
- material
- bangunan (dinding, lantai, langit – langit, dll)
- peralatan
- cairan pembersih
- material pendukung (air, udara tekan, dll)

Persyaratan kelas kebersihan :

Kelas	Perbedaan tekanan udara		
	Persyaratan	Metode	Frekuensi laporan tertulis
II	Negatif terhadap koridor	Monitoring on line	Tidak dibutuhkan
III	-	-	-
Kelas	Temperatur		
	Persyaratan	Metode	Frekuensi laporan tertulis
II	19 – 26.5°C sebagai warning limit	Monitoring on line	Tidak dibutuhkan
III			

Kelas	Kelembaban relatif		
	Persyaratan	Metode	Frekuensi laporan tertulis
II	30 – 60% sebagai action limit	Monitoring on line	Laporan mingguan
III	30 – 60% sebagai warning limit		
Kelas	Jumlah partikel ($\geq 0.5 \mu\text{m}$)		
	Persyaratan	Metode	Frekuensi laporan tertulis
II	50,000 / ft ³ warning limit 100,000 / ft ³ action limit	Pengukuran laser particele counter	3 bulanan

Untuk mencapai persyaratan diatas, maka dilakukan pemantauan dan pengaturan HVAC (heating ventilating air conditioning). HVAC mengatur temperatur, kelembaban relatif dan tekanan udara. Sedangkan kebersihan udara diperoleh melalui filter udara di dalam HVAC.

B. Prosedur

Alat dan pakaian pelindung yang disyaratkan (overall, safety shoes, mouth cover) harus digunakan sepanjang waktu di area produksi untuk menghindari terjadinya kontaminasi terhadap produk obat dan untuk kepentingan kesehatan dan keselamatan.

Debu hormon seperti EE bisa terpapar selama proses produksi, terutama proses penimbangan, granulasi dan pencetakan tablet. Untuk itu harus ada perbedaan tekanan udara negatif terhadap koridor terutama untuk ruangan –

ruangan tersebut. Sehingga debu hormon EE tetap berada diruangan untuk dibuang melalui saluran udara dan tidak keluar ruangan kearah koridor.

Prosedur tindakan OOS (out of specification / melewati batas persyaratan):

Subyek	Parameter	Tindakan pada OOS	Tanggung jawab
Perbedaan tekanan udara	Alarm pada BAS akan aktif dengan syarat Limit : B. Action: < 1 Pa C. Warning: < 3 Pa Delay time : ▪ Ruang penimbangan hormon, ruang granulasi dan pencetakan tablet : 5 detik ▪ Ruang produksi lainnya : 10 detik	1. Apabila tekanan udara ruangan terhadap koridor tidak negatif, maka departemen produksi harus diinformasikan segera. 2. Harus dipastikan bahwa selama proses tidak ada bagian yang terbuka. Jika ada harus dibuat risk assessment.	1. Departemen teknik 2. Departemen produksi dan quality assurance.

C. Manajemen sumber daya (infrastruktur dan peralatan)

Untuk tercapainya persyaratan kelas II dan kelas III, maka secara teknis dibuat infrastruktur yang memadai, meliputi kaca yang dilapisi seal tahan bocor dan pintu dari stainless steel sehingga mudah dibersihkan. Selain itu pintu juga dilengkapi dengan door closer, sehingga pintu akan tertutup kembali setelah dibuka.

Selain itu selalu ada perawatan berkala (maintenance plan) dan kalibrasi berkala untuk HVAC dan komponen – komponennya. Hal ini berlaku juga untuk peralatan teknis lainnya (mesin dll). Dengan demikian tekanan ruangan yang dikehendaki bisa tercapai dan nilai yang ditunjukkan dapat dipercaya.

D. Personil (sumber daya manusia)

Sesuai dengan peraturan depnaker, perusahaan mengadakan pemeriksaan kesehatan tiap tahun terhadap semua personil yang bekerja di area produksi. Personil yang selalu berhubungan dengan hormon dalam pekerjaannya, diperiksa tiap 3 bulanan. Pemeriksaan meliputi tes fisik, rontgen dan tes laboratorium. Apabila ditemukan adanya kelainan disebabkan oleh hormon, maka personil tersebut harus dipindahkan ke area kerja lain yang tidak berhubungan dengan hormon dan dilakukan pemeriksaan yang lebih mendalam.

E. Monitoring

Monitoring paparan debu hormon EE dilakukan setiap dua bulan. Kandungan EE di koridor harus lebih rendah daripada di ruangan produksi. Batas paparan yang diijinkan adalah $< 0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Pengukuran kadar EE dilakukan dalam kondisi operasional, selama aktifitas produksi dengan menggunakan air sampling system (sistem pengambilan sampel udara). Sejumlah volume udara dipompa melalui sebuah filter fiberglas yang dipakai oleh operator atau dipasang ditempat kerja. Pengukuran dilakukan selama satu shift (8 jam) dengan flow rate 3.5 L/min.

Subyek	Metode sampling	Titik sampling	Frekuensi
Kesehatan tempat kerja	Alat sampling dipakai oleh operator selama proses produksi yang mengandung EE	Ruang penimbangan, ruang granulasi, ruang pencetakan tablet, ruang penyalutan	Sekali tiap dua bulan atau berdasarkan kebutuhan
Monitoring kontaminasi silang	Alat sampling dipasang ditempat kerja	Koridor depan ruang timbang, koridor depan ruang granulasi, koridor depan ruang pencetakan tablet	Sekali tiap dua bulan atau berdasarkan kebutuhan

5.2 Kesimpulan

Berdasarkan pengamatan ditemukan beberapa kelemahan didalam sistem yang meliputi 5 elemen tersebut yaitu :

A. Untuk paparan debu hormon ethynilestradiol (EE) diudara ruang produksi

Pada waktu proses keluar masuk barang, baik untuk memasukkan bahan baku, peralatan maupun mengeluarkan produk, sering terjadi bahwa operator mengganjal pintu atau bahwa pintu tidak tertutup dengan sempurna. Hal ini yang menyebabkan debu hormon terpapar keluar. Untuk mencegah hal tersebut bisa dilakukan beberapa tindakan yaitu :

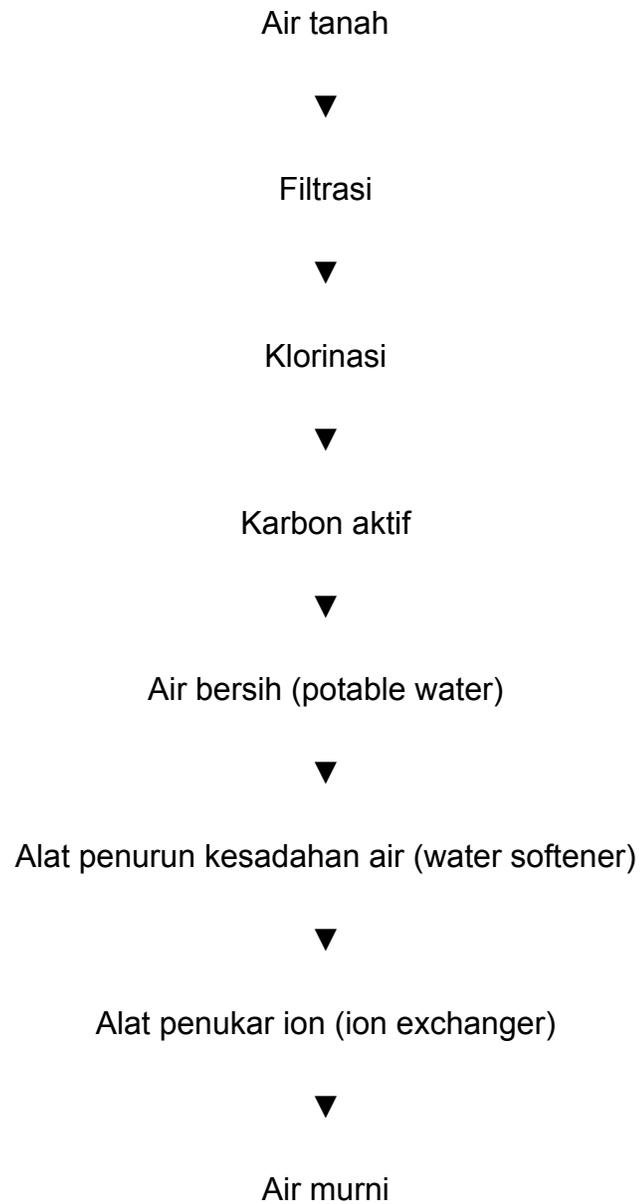
- Dari elemen proses, HVAC dibuat lebih optimal (modifikasi) sehingga tekanan udara didalam ruangan lebih rendah dari yang ada. Kemungkinan

debu hormon tertarik ke koridor juga lebih kecil, walaupun dalam keadaan pintu terbuka. Namun solusi ini membutuhkan usaha dan biaya yang besar.

- Dari elemen manajemen sumberdaya (infrastruktur dan peralatan), dengan memasang flash light dengan buzzer pada tiap pintu, yang akan mengeluarkan bunyi peringatan dari buzzer dan nyala lampu apabila pintu tidak tertutup sempurna. Sehingga operator akan lebih memberi perhatian terhadap hal ini. Selain itu, pintu bisa diganti dengan bahan yang memungkinkan tertutup lebih rapat.
- Dari elemen prosedur, dengan merubah tanggung jawab untuk pengawasan pada tindakan OOS dari departemen teknik ke pada departemen produksi. Karena supervisor produksi bisa langsung melihat sebab OOS dan langsung mengambil tindakan, apabila alarm muncul.
- Dari elemen personil (sumber daya manusia), dengan mengadakan pelatihan terhadap operator produksi untuk selalu menutup pintu dengan rapat setelah membuka pintu untuk kegiatan produksi. Apabila ada operator yang terbukti tidak menaati peraturan tersebut, akan dikenakan sangsi administratif.

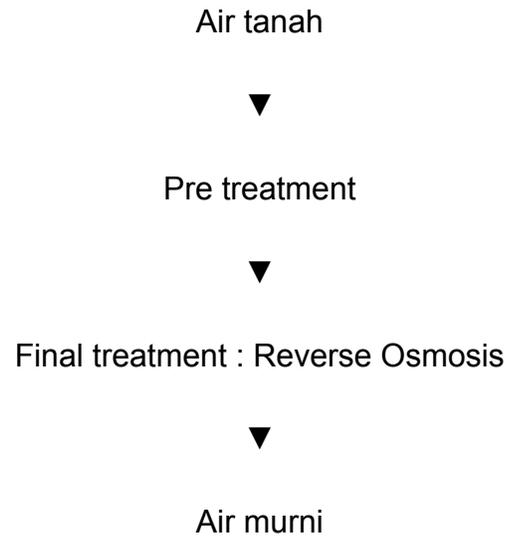
B. **Untuk konduktifitas air murni.**

- Dari elemen proses, tahap – tahap proses yang terjadi adalah :

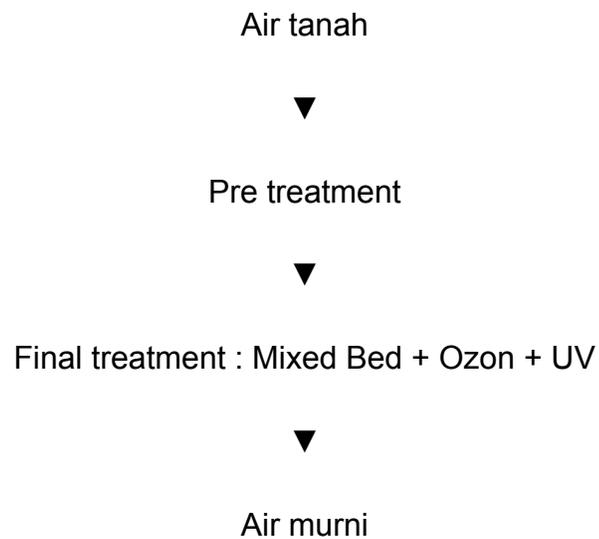


Semua proses ini bisa dianggap sebagai pre treatment. Untuk final treatment, ada dua pilihan proses yaitu :

1. Reverse Osmosis (RO).



2. Mixed Bed (alat penukar ion).



A. Reverse osmosis (RO)

Apabila dua bejana yang dipisahkan oleh membran, masing – masing diisi dengan air mengandung ion dan air tanpa ion, maka karena adanya perbedaan tekanan, air tanpa ion akan melewati membran menuju air mengandung ion. Pada RO, dengan adanya tekanan buatan, yang terjadi adalah sebaliknya. Setelah melewati membran, ion – ion organik dan anorganik terpisah dari air. Membran semi permeable bisa digunakan untuk air, namun tidak bisa digunakan untuk garam, asam, basa, larutan koloid, bakteri dan endotoxin.



Membran terbuat dari dua bahan dasar, yaitu cellulose acetate dan polyamide.

Kelebihan :

- ✓ RO menghilangkan zat kimia lebih signifikan daripada alat penukar ion.
- ✓ RO lebih efektif dalam pengontrolan mikroba daripada alat penukar ion.

Kekurangan :

- ✓ Konsumsi air lebih banyak daripada alat penukar ion.
- ✓ Konsumsi energi lebih banyak daripada alat penukar ion.
- ✓ Tidak bisa untuk menghilangkan gas terlarut (karbon dioksida dan amoniak).

B. Mixed bed (Alat penukar ion).

Air dilewatkan melalui alat penukar ion, sehingga terjadi pertukaran ion dengan kation dan anion. Mixed bed (disebut juga mono – bed) menggunakan satu kolom yang berisi campuran kation dan anion resin. Ini berbeda dengan alat penukar ion yang telah terpasang, yang merupakan two bed atau separate bed, dimana ada dua kolom terpisah antara resin anion dan resin kation. Mixed bed berfungsi dua kali lipat lebih baik dari pada two bed. Karena itu, ion – ion yang ditinggalkan oleh two bed, dapat dihilangkan oleh mixed bed. Dengan demikian, konduktifitas air untuk $\geq 1,0 \mu\text{S}$ dapat tercapai.

Kation.

- ✓ Pertukaran kation (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^{+} dll) air dengan ion H^{+} .

Anion.

- ✓ Pertukaran anion (SO_4^{2-} , HCO_3^{-} , Cl^{-} dll) dengan ion OH^{-} .

Penyinaran sinar UV.

Sinar UV membunuh mikroorganisme (bakteri, virus dll).

Ozon.

Ozon atau O_3 adalah salah satu metode untuk menghilangkan zat – zat organik.

Kelebihan :

- ✓ Disain dan perawatan yang mudah.
- ✓ Volume air fleksibel.
- ✓ Biaya yang relatif murah.
- ✓ Menghilangkan substansi ber-ion (amoniak, karbon dioksida dan organik).

Kekurangan :

- ✓ Membutuhkan chemical handling.
- ✓ Untuk mengcover kadar organik dan mikroorganisme yang masih tersisa ditambahkan proses sterilisasi dengan ozon – uv sistem.
- Dari elemen manajemen sumberdaya (infrastruktur dan peralatan), dengan penambahan peralatan, sesuai pemilihan proses final treatment antara RO dan mixed bed.
- Dari elemen prosedur, saat ini alat pengukur konduktifitas di kalibrasi setiap tahun sekali. Caranya adalah dengan mengukur larutan standar yang mempunyai sertifikat. Namun saat ini, larutan standar tersebut mempunyai nilai (20°C) 10 $\mu\text{S/cm}$. Sehingga untuk 1.1 $\mu\text{S/cm}$ nilainya tidak terkalibrasi. Karena itu perlu dicari larutan standar yang bisa memberikan nilai $\leq 1 \mu\text{S/cm}$ sesuai dengan operating rangenya. Selain itu perlu dipikirkan untuk memperpendek interval waktu kalibrasi menjadi 6 bulan atau 3 bulan.
- Dari elemen personil (sumber daya manusia), dengan memberikan training mengenai instalasi air (perawatan dll) untuk operator, baik internal maupun eksternal. Sehingga operator dapat melakukan tugasnya dengan lebih baik.
- Dari elemen monitoring, alat untuk mengukur konduktifitas harus memenuhi syarat yaitu : akurasi temperature ($\pm 0.25^\circ\text{C}$), akurasi sel konstan konduktifitas ($\pm 2\%$), resolusi sel konstan konduktifitas ($< \pm 0.1 \mu\text{S/cm}$) dan akurasi pembacaan ($< \pm 0.1 \mu\text{S/cm}$).

▪ **Saran**

Dari kesimpulan diatas, dibuat tabel matriks dibawah ini. Dari tabel, dapat dilihat di elemen – elemen mana yang bisa dilakukan perbaikan (room for improvement) untuk kedua masalah yang ada. Untuk penerapan saran masalah ini, perlu ada pengkajian lebih dalam mencakup masalah biaya dan teknis pelaksanaan. Ini mengingat bahwa dalam analisa karya akhir ini, kedua aspek tersebut tidak dikaji.

Masalah	Room for improvement				
	Proses	Prosedur	Personil	Manajemen sumber daya	Monitoring
Konduktifitas air (bahan – bahan)	ya	ya	ya	ya	ya
Paparan debu hormon	ya	ya	ya	ya	tidak

▪ **Kesimpulan umum untuk industri farmasi**

Hal – hal yang penting didalam industri farmasi dan hubungannya dengan 5 elemen IMS.

	Proses	Prosedur	Personil	Manajemen sumber daya	Monitoring
Akurasi	p	tp	tp	p	p
Higiene	p	p	p	p	p
Komposisi	p	p	tp	tp	tp
Pengawasan mutu	p	p	p	p	p
Steril	p	p	tp	p	tp
Dokumentasi	p	p	tp	tp	p
Validasi	p	p	tp	p	p
Stabilitas produk	p	p	tp	tp	tp
Penandaan dan ketertelusuran	p	p	tp	tp	tp
Evaluasi	p	p	p	p	p

Keterangan :

p = penting

tp = tidak penting

Higiene : tindakan yang berkaitan dengan hal - hal untuk menciptakan keadaan sehat.

Validasi : tindakan pembuktian bahwa semua prosedur, proses, peralatan, bahan, aktifitas atau sistem yang digunakan senantiasa memberikan hasil yang diharapkan.

LAMPIRAN

Tabel 1. Konduktifitas air murni - 1

No	Tanggal sampling	Konduktifitas suhu 20°C
1.	04.01.07	1.02
2.	11.01.07	1.32
3.	18.01.07	0.78
4.	26.01.07	0.93
5.	01.02.07	1.30
6.	08.02.07	0.84
7.	15.02.07	0.51
8.	22.02.07	0.93
9.	02.03.07	0.51
10.	08.03.07	0.87
11.	16.03.07	0.98
12.	22.03.07	0.99
13.	30.03.07	0.71
14.	05.04.07	0.61
15.	12.04.07	0.69
16.	19.04.07	0.57
17.	26.04.07	0.55

Tabel 2. Konduktifitas air murni - 2

No	Tanggal sampling	Konduktifitas suhu 20°C
18.	03.05.07	0.61
19.	10.05.07	0.51
20.	18.05.07	1.00
21.	23.05.07	0.60
22.	31.05.07	0.58
23.	07.06.07	0.63
24.	14.06.07	0.66
25.	21.06.07	0.88
26.	29.06.07	0.89
27.	05.07.07	0.56
28.	13.07.07	0.66
29.	19.07.07	0.69
30.	27.07.07	0.61
31.	02.08.07	0.62
32.	09.08.07	0.70
33.	24.08.07	0.60
34.	07.09.07	1.00
35.	13.09.07	0.52

Tabel 3. Paparan EE di ruang produksi - 1

No	Tanggal sampling	Lokasi	Tidal Volume
1.	12.01.07	Ruang penimbangan	10.3
2.	01.02.07	Ruang penimbangan	2.31
3.	06.03.07	Ruang penimbangan	0.803
4.	28.04.07	Ruang penimbangan	Negatif
5.	31.05.07	Ruang penimbangan	2.78
6.	11.06.07	Ruang penimbangan	Negatif
7.	16.07.07	Ruang penimbangan	2.01
8.	15.08.07	Ruang penimbangan	1.6
No	Tanggal sampling	Lokasi	Tidal Volume
1.	12.01.07	Koridor ruang penimbangan	0.5
2.	01.02.07	Koridor ruang penimbangan	Negatif
3.	06.03.07	Koridor ruang penimbangan	0.047
4.	28.04.07	Koridor ruang penimbangan	Negatif
5.	30.05.07	Koridor ruang penimbangan	Negatif
6.	11.06.07	Koridor ruang penimbangan	Negatif
7.	16.07.07	Koridor ruang penimbangan	0.01
8.	15.08.07	Koridor ruang penimbangan	0.01
No	Tanggal sampling	Lokasi	Tidal Volume
1.	13.01.07	Ruang granulasi	Negatif
2.	02.02.07	Ruang granulasi	20.04
3.	06.03.07	Ruang granulasi	Negatif
4.	30.04.07	Ruang granulasi	0.05
5.	31.05.07	Ruang granulasi	Negatif
6.	16.06.07	Ruang granulasi	0.46
7.	17.07.07	Ruang granulasi	0.12
8.	09.08.07	Ruang granulasi	0.4

Tabel 4. Paparan EE di ruang produksi - 2

No	Tanggal sampling	Lokasi	Tidal Volume
1.	13.01.07	Koridor granulasi	Negatif
2.	02.02.07	Koridor granulasi	Negatif
3.	06.03.07	Koridor granulasi	Negatif
4.	30.04.07	Koridor granulasi	Negatif
5.	30.05.07	Koridor granulasi	Negatif
6.	11.06.07	Koridor granulasi	Negatif
7.	17.07.07	Koridor granulasi	Negatif
8.	09.08.07	Koridor granulasi	Negatif
No	Tanggal sampling	Lokasi	Tidal Volume
1.	13.01.07	Ruang pencetakan	Negatif
2.	02.02.07	Ruang pencetakan	Negatif
3.	06.03.07	Ruang pencetakan	Negatif
4.	30.04.07	Ruang pencetakan	Negatif
5.	31.05.07	Ruang pencetakan	Negatif
6.	11.06.07	Ruang pencetakan	Negatif
7.	18.07.07	Ruang pencetakan	0.04
8.	09.08.07	Ruang pencetakan	Negatif
No	Tanggal sampling	Lokasi	Tidal Volume
1.	05.01.07	Ruang penyalutan	0.003
2.	05.02.07	Ruang penyalutan	Negatif
3.	10.03.07	Ruang penyalutan	0.027
4.	30.04.07	Ruang penyalutan	Negatif
5.	31.05.07	Ruang penyalutan	Negatif
6.	14.06.07	Ruang penyalutan	Negatif
7.	18.07.07	Ruang penyalutan	Negatif
8.	12.08.07	Ruang penyalutan	0.02

Tabel 5. Paparan EE di ruang produksi – 3

No	Tanggal sampling	Lokasi	Tidal Volume
1.	05.01.07	Ruang granulasi placebo	Negatif
2.	05.02.07	Ruang granulasi placebo	3.67
3.	10.03.07	Ruang granulasi placebo	Negatif
4.	28.04.07	Ruang granulasi placebo	Negatif
5.	30.05.07	Ruang granulasi placebo	Negatif
6.	16.06.07	Ruang granulasi placebo	Negatif
7.	18.07.07	Ruang granulasi placebo	Negatif
8.	12.08.07	Ruang granulasi placebo	Negatif
No	Tanggal sampling	Lokasi	Tidal Volume
1.	05.01.07	Ruang pencetakan placebo	Negatif
2.	02.02.07	Ruang pencetakan placebo	Negatif
3.	10.03.07	Ruang pencetakan placebo	Negatif
4.	28.04.07	Ruang pencetakan placebo	Negatif
5.	30.05.07	Ruang pencetakan placebo	Negatif
6.	14.06.07	Ruang pencetakan placebo	Negatif
7.	18.07.07	Ruang pencetakan placebo	Negatif
8.	09.08.07	Ruang pencetakan placebo	Negatif

DAFTAR PUSTAKA

1. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi, Howard C. Ansel, penerbit Universitas Indonesia, edisi keempat, tahun 2006, 680 halaman.
2. US. Pharmacopoeia 2008, The official compedia of standards, US. Pharmacopoeia National Formulary, 2539 halaman.
3. European Pharmacopoeia 2008, 2322 halaman.
4. Metode Penelitian Bisnis, Prof. Dr. Sugiyono, CV. Alfabeta Bandung, cetakan Ketujuh, tahun 2004, 335 halaman.
5. Implementation of ISO 14001:1996, environmental management system – specification with guidance for use, British standard international, tahun 1998, 16 halaman.
6. Pharmaceutical GMPS for the 21st century – a risk based approach final report, US FDA, tahun 2004, 28 halaman.
7. Buku bimbingan, pedoman dan prosedur penyusunan karya akhir program pasca sarjana program magister manajemen, edisi 3, 2007, umb, 42 halaman.
8. ISO 14001 certification, environmental management systems, w. lee kuhre, prentice hall, tahun 1996, 361 halaman.
9. Pemastian mutu obat, kompendium pedoman & bahan – bahan terkait gmp dan inspeksi, penerbit buku kedokteran EGC, WHO, cetakan I, tahun 2007, 255 halaman.

DAFTAR PUSTAKA

10. 36 years in Indonesia, PT. Schering Indonesia (1970 – 2006), 100 halaman.
11. Pedoman cara pembuatan obat yang baik, departemen kesehatan republik Indonesia, 2006, 95 halaman.
12. Water and System Systems, ISPE, edisi 1, 2001, 221 halaman.
13. Guidance for producing, storing and distribution of pharmaceutical water, SAG, 1994, 30 halaman.
14. Integrated Management System for quality, safety and environmental protection, Schering AG, 2000, 30 halaman.
15. SOP “Water treatment system”.
16. SOP “Workplace measurements of airborne dust from drug substance”.
17. SOP “Monitoring of GMP regulated areas and operating materials”.
18. Suplemen “ Classification of drug substances based on hazard potential”.
19. SOP “Controlled manufacturing environment and operating materials”.
20. SOP “Workplace measurement of EE airborne dust”.
21. SOP “Manufacturing of Tablets and Coated Tablets”.
22. SOP “Monitoring of Purified Water and Water System”.
23. Supplement “Classification of Drug Substances Based on Hazard Potential”.

DAFTAR PUSTAKA

24. Oral solid dosage form, ISPE, edisi 1, 2001, 89 halaman.
25. Commissioning and Qualification, ISPE, edisi 1, 2001, 175 halaman.
26. Farmakope Indonesia 2008, Depkes RI, 1290 halaman.