



PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 7 TAHUN 2025
TENTANG
PERUBAHAN ATAS PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 7 TAHUN 2024 TENTANG STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT
YANG BAIK

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk memastikan obat dan bahan obat yang beredar di masyarakat telah memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat, dan mutu, perlu mengatur mengenai standar cara pembuatan obat yang baik;
- b. bahwa pengaturan mengenai cara pembuatan obat yang baik sebagaimana telah diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik, perlu disesuaikan dengan kebutuhan hukum serta perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang pembuatan obat dan bahan obat, sehingga perlu diubah;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, serta untuk melaksanakan Pasal 125 ayat (4) Peraturan Pemerintah Nomor 5 Tahun 2021 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik;
- Mengingat : 1. Peraturan Pemerintah Nomor 5 Tahun 2021 tentang Penyelenggaraan Perizinan Berusaha Berbasis Risiko (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2021 Nomor 15, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6617);
2. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);
4. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 611) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 3 Tahun 2025 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 39);
5. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 271);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PERUBAHAN ATAS PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN NOMOR 7 TAHUN 2024 TENTANG STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK.

Pasal I

Ketentuan mengenai Pendahuluan, Umum, Riwayat Perubahan, dan Aneks 1 Pembuatan Produk Steril dalam Lampiran Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 271), diubah sehingga menjadi sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal II

1. Industri Farmasi, lembaga yang melakukan pembuatan Obat, atau lembaga yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka dalam melakukan kegiatan pembuatan produk steril wajib menyesuaikan dengan ketentuan dalam Peraturan Badan ini paling lambat 12 (dua belas) bulan terhitung sejak Peraturan Badan ini diundangkan.
2. Dalam hal Industri Farmasi, lembaga yang melakukan pembuatan Obat, atau lembaga yang melakukan pembuatan sediaan radiofarmaka menerapkan proses liofilisasi dengan sistem *loading* atau *unloading* yang dilakukan tanpa melalui teknologi barrier, otomatis, atau dilindungi oleh sistem barrier tertutup, wajib

menyesuaikan dengan ketentuan dalam Peraturan Badan ini paling lambat 24 (dua puluh empat) bulan terhitung sejak Peraturan Badan ini diundangkan.

3. Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.



Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 4 Maret 2025

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

⌚

TARUNA IKRAR

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal ⌚

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM REPUBLIK INDONESIA,

⌚

DHAHANA PUTRA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2025 NOMOR ⌚

LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 7 TAHUN 2025
TENTANG
PERUBAHAN ATAS PERATURAN BADAN PENGAWAS
OBAT DAN MAKANAN NOMOR TAHUN 2024 TENTANG
STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

STANDAR CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

PENDAHULUAN

Standar ini menggantikan standar CPOB sebagaimana telah diatur dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik, yang mengacu pada *PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (PIC/S GMP Guide doc. PE 009-17 Tahun 2023)* dan *WHO Technical Report Series (TRS) 981 Tahun 2013 (Annex 2)*, *WHO TRS 986 Tahun 2014 (Annex 2)*, *WHO TRS 992 Tahun 2015 (Annex 3 dan Annex 5)*, *WHO TRS 996 (Annex 5) Tahun 2016*, *WHO TRS 999 Tahun 2016 (Annex 2)*, *WHO TRS 1025 Tahun 2020 (Annex 2)* dan *WHO TRS 1044 Tahun 2022 (Annex 2)*. Ketentuan atau persyaratan lain yang lebih teknis atau rinci yang belum diatur dalam Standar CPOB ini, dapat mengacu pada standar internasional terkini yang relevan seperti WHO atau PIC/S.

UMUM

1. Pada pembuatan Obat, pengendalian menyeluruh sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima Obat yang bermutu tinggi. Pembuatan tanpa prosedur yang memadai tidak dibenarkan bagi produk yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa, memulihkan atau memelihara kesehatan.
2. Tidaklah cukup bila produk jadi hanya sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang lebih penting bahwa mutu harus dibentuk ke dalam produk tersebut. Mutu Obat tergantung pada bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personel yang terlibat.
3. CPOB merupakan standar yang bertujuan untuk memastikan agar mutu Obat yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunaannya.
4. Standar ini berlaku terhadap pembuatan Obat dan produk sejenis yang digunakan manusia.
5. Pada standar ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi Obat serta pengawasan terkait.
6. Pada standar ini diatur juga ketentuan mengenai sterilisasi alat liofilisasi atau pengeringan beku sebelum *loading* pada pembuatan produk steril.
7. Cara lain selain tercantum di dalam standar ini dapat diterima sepanjang memenuhi prinsip standar ini. Standar ini bukanlah bermaksud untuk

membatasi pengembangan konsep baru atau teknologi baru yang telah divalidasi dan memberikan tingkat pemastian mutu minimal ekuivalen dengan cara yang tercantum dalam standar ini.

8. Pada standar ini penggunaan istilah “seharusnya” menyatakan rekomendasi untuk dilaksanakan, dapat dimodifikasi menurut standar lain yang relevan dengan standar CPOB atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.
9. Standar ini memiliki beberapa aneks yang memberikan penjelasan lebih rinci untuk beberapa area atau aktivitas spesifik. Untuk beberapa proses pembuatan, aneks yang berbeda dapat diterapkan secara simultan (misal aneks untuk pembuatan produk steril dan radiofarmaka dan/atau bahan aktif biologis dan produk biologi).

RIWAYAT PERUBAHAN Dihapus.

ANEKS 1

PEMBUATAN PRODUK STERIL

1. RUANG LINGKUP

Pembuatan produk steril mencakup berbagai jenis produk steril (zat aktif, eksipien, bahan pengemas primer dan bentuk sediaan jadi), ukuran kemasan (satu unit hingga beberapa unit), proses (dari proses manual sampai dengan otomatis secara penuh) dan teknologi (misal bioteknologi, sistem pembuatan molekul kecil konvensional, dan sistem tertutup). Aneks ini memberikan pedoman umum yang seharusnya digunakan dalam desain dan pengendalian bangunan dan fasilitas, peralatan, sarana penunjang, sistem dan prosedur yang digunakan untuk pembuatan semua produk steril yang menerapkan prinsip Manajemen Risiko Mutu (MRM), untuk memastikan bahwa kontaminasi mikroba, partikulat dan endotoksin/pirogen dicegah ke dalam produk akhir.

Prinsip MRM diterapkan untuk keseluruhan dokumen dan biasanya tidak akan dirujuk dalam paragraf tertentu. Jika batas atau frekuensi atau rentang tertentu ditentukan, hal ini seharusnya dianggap sebagai persyaratan minimum. Hal ini didasarkan pada sejarah pengalaman regulatori (*regulatory experience*) terhadap masalah-masalah yang telah diidentifikasi dan berdampak pada keselamatan pasien.

Aneks ini dimaksudkan untuk memberikan pedoman bagi pembuatan produk steril. Namun, beberapa prinsip dan pedoman, seperti strategi pengendalian kontaminasi (*contamination control strategy/CCS*), desain bangunan, klasifikasi ruang bersih, kualifikasi, validasi, pemantauan, dan pakaian kerja personel, juga menjadi acuan untuk mendukung pembuatan produk non-steril seperti cairan tertentu, krim, salep dan zat antara biologis dengan *bioburden* rendah, tetapi pengendalian dan pengurangan kontaminasi mikroba, partikulat dan endotoksin/pirogen dianggap penting. Industri Farmasi/produsen yang memproduksi produk non-steril di atas menerapkan pedoman ini untuk mengendalikan kontaminasi pada produk serta mendokumentasikan dengan jelas prinsip mana yang telah diterapkan dan menyatakan bahwa kepatuhan terhadap prinsip tersebut dilaksanakan.

2. PRINSIP

2.1. Pembuatan produk steril harus memenuhi persyaratan khusus untuk meminimalkan risiko kontaminasi mikroba, partikulat dan endotoksin/pirogen. Faktor-faktor utama berikut harus dipertimbangkan:

- a. Bangunan dan fasilitas, peralatan, dan proses seharusnya dirancang dengan tepat, dikualifikasi dan/atau divalidasi dan jika dapat diterapkan, dilakukan verifikasi berkelanjutan sesuai dengan bab yang relevan. Penggunaan teknologi yang tepat (misal *Restricted Access Barriers Systems* (RABS), isolator, sistem robotik, metode cepat/alternatif dan sistem pemantauan berkelanjutan) seharusnya dipertimbangkan untuk meningkatkan perlindungan produk dari sumber potensial endotoksin/pirogen asing, partikulat, dan kontaminasi mikroba seperti personel, bahan dan lingkungan sekitar, dan membantu

dalam deteksi cepat kontaminan potensial pada lingkungan dan produk.

- b. Personel seharusnya memiliki kualifikasi, pengalaman, pelatihan dan perilaku yang memadai dengan fokus khusus pada prinsip-prinsip yang berkaitan dengan perlindungan produk steril selama proses pembuatan, pengemasan dan distribusi.
 - c. Proses dan sistem pemantauan untuk pembuatan produk steril seharusnya dirancang, *comissioned*, dikualifikasi, dipantau, dan ditinjau secara reguler oleh personel yang memiliki pengetahuan dan pengalaman yang sesuai terkait proses, teknik/rekayasa, dan mikrobiologi.
 - d. Bahan baku dan bahan pengemas seharusnya dikendalikan dan diuji secara memadai untuk memastikan bahwa tingkat *bioburden* dan endotoksin/pirogen memenuhi spesifikasi untuk digunakan.
- 2.2. Proses, peralatan, fasilitas dan kegiatan pembuatan harus dikelola sesuai dengan prinsip-prinsip MRM untuk menyediakan sarana untuk mengidentifikasi, mengevaluasi secara ilmiah, dan mengendalikan potensi risiko terhadap mutu secara proaktif. Apabila pendekatan alternatif digunakan, hal ini harus didukung dengan justifikasi yang tepat, penilaian dan mitigasi risiko dan memenuhi tujuan aneks ini.

Pada contoh pertama, prioritas MRM seharusnya mencakup desain fasilitas, peralatan dan proses yang sesuai, diikuti dengan penerapan prosedur yang dirancang dengan baik, dan akhirnya penerapan sistem pemantauan sebagai elemen yang menunjukkan bahwa desain dan prosedur telah diterapkan dengan benar dan terus berjalan sesuai harapan. Pemantauan atau pengujian saja tidak memberikan jaminan sterilitas.

- 2.3. CCS seharusnya diterapkan pada seluruh fasilitas untuk menentukan semua titik pengendalian kritis dan menilai efektivitas semua pengendalian (desain, prosedur, teknis dan organisasi) dan tindakan pemantauan yang digunakan untuk mengelola risiko terhadap mutu dan keamanan produk obat. Strategi kombinasi CCS seharusnya menetapkan jaminan yang kuat terhadap pencegahan kontaminasi. CCS harus ditinjau secara aktif dan, jika sesuai, diperbarui dan seharusnya mendorong perbaikan berkelanjutan terhadap metode pembuatan dan pengendalian. Efektivitas strategi ini seharusnya menjadi bagian dari tinjauan manajemen secara berkala. Jika sistem pengendalian yang ada sudah ada dan dikelola dengan tepat, mungkin tidak diperlukan penggantian tetapi seharusnya dirujuk di dalam CCS dan interaksi yang berhubungan di antara sistem seharusnya dipahami.
- 2.4. Pengendalian kontaminasi dan langkah-langkah yang diambil untuk meminimalkan risiko kontaminasi dari sumber mikroba, endotoksin/pirogen dan partikel mencakup serangkaian kejadian dan tindakan yang saling terkait. Hal ini biasanya dinilai, dikendalikan dan dipantau secara individual tetapi efektivitas kolektif harus dipertimbangkan bersama-sama.

- 2.5. Pengembangan CCS membutuhkan pengetahuan teknis dan proses yang terperinci. Sumber potensial kontaminasi disebabkan oleh mikroba dan serpihan seluler (misal pirogen, endotoksin) serta partikulat (misal kaca dan partikel lain yang terlihat dan tidak terlihat).

Unsur-unsur yang harus dipertimbangkan dalam CCS minimal mencakup:

- a. desain pabrik dan proses termasuk dokumentasi yang terkait;
- b. bangunan dan fasilitas serta peralatan;
- c. personel;
- d. sarana penunjang;
- e. pengendalian bahan baku, termasuk pengendalian selama proses;
- f. wadah dan penutup produk;
- g. persetujuan pemasok, seperti pemasok komponen utama, sterilisasi komponen dan sistem sekali pakai (*single use system/SUS*), dan penyedia layanan penting;
- h. pengelolaan kegiatan yang dialihdayakan dan ketersediaan/transfer informasi penting antar pihak, misal layanan sterilisasi kontrak;
- i. manajemen risiko proses;
- j. validasi proses;
- k. validasi proses sterilisasi;
- l. pemeliharaan dan pencegahan - memelihara peralatan, sarana penunjang, bangunan dan fasilitas (pemeliharaan terencana dan tidak terencana) sampai pada suatu standar yang akan memastikan tidak ada risiko kontaminasi tambahan;
- m. pembersihan dan disinfeksi;
- n. sistem pemantauan, termasuk penilaian terhadap kelayakan atas metode alternatif yang diperkenalkan dan yang kuat secara ilmiah, yang mengoptimalkan deteksi terhadap pencemaran lingkungan;
- o. mekanisme pencegahan, analisis tren, investigasi terperinci, penentuan akar penyebab, tindakan perbaikan dan tindakan pencegahan/*corrective action and preventive action (CAPA)* dan kebutuhan terhadap perangkat investigasi yang komprehensif; dan
- p. perbaikan berkesinambungan berdasarkan informasi yang diperoleh di atas.

Selain hal-hal tersebut perlu dipertimbangkan juga unsur-unsur lain yang relevan untuk dimasukkan dalam CCS.

- 2.6. CCS seharusnya mempertimbangkan semua aspek pengendalian kontaminasi dengan tinjauan berkelanjutan dan berkala yang menghasilkan pembaruan dalam sistem mutu Industri Farmasi yang sesuai. Perubahan pada sistem yang ada seharusnya dinilai setiap dampaknya pada CCS sebelum dan sesudah diterapkan.
- 2.7. Industri Farmasi/produsen seharusnya mengambil semua langkah dan tindakan pencegahan yang diperlukan untuk menjamin sterilitas produk yang dibuat di dalam fasilitasnya. Keandalan untuk sterilitas atau aspek mutu lainnya tidak boleh ditempatkan semata hanya pada proses akhir atau pengujian produk jadi.

3. SISTEM MUTU INDUSTRI FARMASI

- 3.1 Pembuatan produk steril merupakan kegiatan kompleks yang memerlukan pengendalian dan tindakan khusus untuk memastikan mutu produk yang dibuat. Oleh karena itu, sistem mutu Industri Farmasi harus mencakup dan memenuhi persyaratan khusus pembuatan produk steril dan memastikan bahwa semua aktivitas dikendalikan secara efektif sehingga risiko kontaminasi mikroba, partikulat, dan endotoksin/pirogen diminimalkan dalam produk steril. Selain memenuhi ketentuan dalam Bab 1 Sistem Mutu Industri Farmasi juga seharusnya memastikan bahwa:
 - a. Sistem manajemen risiko yang efektif diintegrasikan ke dalam seluruh area siklus hidup produk dengan tujuan untuk meminimalkan kontaminasi mikroba dan untuk memastikan mutu produk steril yang dibuat.
 - b. Industri Farmasi/produsen memiliki pengetahuan dan keahlian yang memadai sehubungan dengan produk yang diproduksi dan peralatan, teknik dan metode pembuatan yang digunakan yang berdampak terhadap mutu produk.
 - c. Analisis akar penyebab kegagalan prosedural, proses atau peralatan dilakukan sedemikian rupa sehingga risiko terhadap produk diidentifikasi dan dipahami dengan benar sehingga CAPA yang sesuai diterapkan.
 - d. Manajemen risiko diterapkan dalam pengembangan dan pemeliharaan CCS, untuk mengidentifikasi, menilai, mengurangi/menghilangkan dan mengendalikan risiko kontaminasi. Manajemen risiko seharusnya didokumentasikan dan mencakup alasan untuk pengambilan keputusan terkait dengan pengurangan risiko dan penerimaan risiko sisa.
 - e. Manajemen puncak seharusnya secara efektif mengawasi kondisi pengendalian pada seluruh fasilitas dan siklus hidup produk. Hasil MRM seharusnya ditinjau secara reguler sebagai bagian dari manajemen mutu yang sedang berlangsung, selama perubahan, jika terjadi masalah yang muncul secara signifikan, dan selama tinjauan mutu produk secara berkala.

- f. Proses yang terkait dengan penyelesaian akhir, penyimpanan dan pengangkutan produk steril tidak boleh membahayakan mutu produk. Aspek yang seharusnya dipertimbangkan meliputi: integritas wadah, risiko kontaminasi dan menghindari degradasi dengan memastikan bahwa produk disimpan dan dijaga sesuai dengan kondisi penyimpanan yang dipersyaratkan.
 - g. Personel yang bertanggung jawab untuk sertifikasi/pelulusan produk steril memiliki akses yang sesuai terhadap informasi pembuatan dan mutu dan memiliki pengetahuan dan pengalaman yang memadai dalam pembuatan produk steril dan atribut mutu kritis yang terkait. Hal ini memungkinkan personel tersebut untuk menentukan apakah produk steril telah dibuat sesuai dengan spesifikasi yang dipersyaratkan dan proses yang disetujui dan memiliki mutu yang dipersyaratkan.
- 3.2 Seluruh ketidaksesuaian, seperti kegagalan uji sterilitas, ekskursi pemantauan lingkungan atau penyimpangan terhadap prosedur yang ditetapkan harus diinvestigasi secara memadai sebelum dilakukan sertifikasi/pelulusan *batch*. Investigasi seharusnya menentukan dampak potensial terhadap proses dan mutu produk dan apakah ada proses atau *batch* lain yang berpotensi terkena dampak. Alasan untuk memasukkan atau mengecualikan produk atau *batch* dari ruang lingkup investigasi harus dijustifikasi dengan jelas dan dicatat.

4. BANGUNAN DAN FASILITAS

- 4.1 Pembuatan produk steril harus dilakukan di ruang bersih yang sesuai, memasuki area ini harus melalui ruang ganti yang berfungsi sebagai ruang penyangga udara untuk personel dan ruang penyangga udara untuk peralatan dan bahan. Ruang bersih dan ruang ganti harus dijaga tingkat kebersihannya sesuai standar kebersihan yang ditetapkan dan dipasok dengan udara yang telah melewati filter dengan efisiensi yang sesuai. Pengendalian dan pemantauan harus dijustifikasi secara ilmiah dan status kondisi lingkungan ruang bersih, ruang penyangga udara dan *pass-through hatches* harus dievaluasi secara efektif.
- 4.2 Berbagai kegiatan penyiapan komponen, penyiapan produk, dan pengisian harus dilakukan di ruang bersih atau fasilitas dengan pemisahan secara teknis dan operasional untuk mencegah kecampurbauran dan kontaminasi.
- 4.3 Suhu ruangan seharusnya dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan personel berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya.
- 4.4 Area bersih untuk kegiatan produksi steril seharusnya tidak digunakan untuk melaksanakan kegiatan pengujian sterilitas dan pengujian mikrobiologis lain.
- 4.5 RABS atau isolator bermanfaat untuk memastikan kondisi yang diperlukan dan meminimalkan kontaminasi mikroba yang terkait dengan intervensi langsung personel di zona kritis. Penggunaan RABS atau isolator seharusnya dipertimbangkan dalam CCS. Setiap

pendekatan alternatif untuk penggunaan RABS atau isolator seharusnya dijustifikasi.

4.6 Terdapat 4 (empat) kelas zona/ruang bersih pada pembuatan produk steril:

Kelas A: Zona kritis untuk kegiatan berisiko tinggi (misal jalur pengolahan aseptik, zona pengisian, wadah tutup karet, pengemasan primer secara terbuka atau untuk membuat koneksi aseptik di bawah perlindungan *first air*). Umumnya, kondisi ini disediakan dengan perlindungan aliran udara lokal, seperti unit aliran udara searah (*unidirectional airflow units/UDAF*) dalam RABS atau isolator. Pemeliharaan aliran udara searah seharusnya dapat ditunjukkan dan memenuhi syarat pada seluruh area kelas A. Intervensi langsung (misal tanpa perlindungan teknologi barrier dan porta sarung tangan) ke dalam area kelas A oleh operator seharusnya diminimalkan dengan desain bangunan dan fasilitas, peralatan, proses dan prosedur.

Kelas B: Untuk penyiapan dan pengisian aseptik, yang merupakan ruang bersih sebagai latar belakang untuk kelas A (dimana bukan merupakan isolator). Perbedaan tekanan udara (antara kelas B dan area yang berdekatan) seharusnya dipantau secara kontinu. Ruang bersih dengan tingkat yang lebih rendah dari kelas B dapat dipertimbangkan jika teknologi isolator digunakan (lihat angka 4.24).

Kelas C dan D: Kelas ini merupakan ruang bersih yang digunakan untuk melakukan tahap yang kurang kritis dalam pembuatan produk steril yang diisi secara aseptik atau sebagai latar belakang untuk isolator. Kelas ini dapat digunakan untuk penyiapan/pengisian produk yang disterilisasi akhir (lihat bagian Produksi dan Teknologi Khusus untuk uraian rinci mengenai kegiatan sterilisasi akhir).

4.7 Perlu dipertimbangkan untuk membatasi akses yang tidak diperlukan ke area pengisian kritis, misal zona pengisian Kelas A dengan memasang barrier fisik.

4.8 Di ruang bersih dan zona kritis, permukaan yang terpapar seharusnya halus, kedap air dan tidak retak untuk mengurangi pelepasan atau akumulasi partikel atau mikroorganisme.

4.9 Untuk mengurangi akumulasi debu dan memudahkan pembersihan seharusnya tidak ada ceruk yang sukar dibersihkan secara efektif, oleh karena itu lis yang menonjol, rak, lemari dan peralatan seharusnya dalam jumlah seminimal mungkin. Pintu seharusnya didesain untuk menghindarkan ceruk yang tidak dapat dibersihkan. Pintu sorong seharusnya dihindarkan karena alasan tersebut.

4.10 Sistem mekanis atau listrik untuk komunikasi lisan dari dan ke area kegiatan steril seharusnya didesain dan dipasang dengan tepat sehingga mudah dibersihkan dan didisinfeksi secara efektif.

4.11 Bahan yang digunakan di ruang bersih, baik dalam konstruksi ruang maupun untuk barang yang digunakan di dalam ruangan, harus dipilih untuk meminimalkan pembentukan partikel dan untuk

memungkinkan penggunaan berulang bahan pembersih, disinfektan, dan *sporicidal agents* yang digunakan.

- 4.12 Langit-langit seharusnya didesain dan disegel untuk mencegah kontaminasi dari ruangan di atasnya.
- 4.13 Bak cuci dan drainase harus dilarang di area kelas A dan kelas B. Di ruang bersih lain, penyekat udara harus dipasang di antara mesin atau bak cuci dan drainase. Saluran pembuangan lantai di ruang bersih dengan kelas yang lebih rendah harus dilengkapi dengan jebakan atau penutup air untuk mencegah aliran balik dan harus dibersihkan, didisinfeksi dan dipelihara secara teratur.
- 4.14 Transfer peralatan dan bahan ke dalam dan keluar ruang bersih dan zona kritis merupakan salah satu sumber kontaminasi yang paling potensial. Setiap kegiatan yang berpotensi membahayakan kebersihan ruang bersih dan zona kritis harus dinilai dan jika tidak bisa dihilangkan, harus diterapkan pengendalian yang tepat.
- 4.15 Transfer bahan, peralatan dan komponen ke dalam area kelas A atau kelas B seharusnya dilakukan melalui proses satu arah. Jika memungkinkan, barang seharusnya disterilisasi dan dilewatkan ke dalam area ini melalui alat sterilisasi ujung ganda (misal melalui autoklaf berpintu ganda atau oven/terowongan depirogenasi) yang dipasang menyatu pada dinding. Bila sterilisasi saat transfer barang tidak memungkinkan, prosedur yang mencapai tujuan yang sama untuk tidak menimbulkan kontaminasi seharusnya divalidasi dan diterapkan (misal menggunakan proses disinfeksi transfer yang efektif, sistem transfer cepat untuk isolator atau filter yang tahan bakteri untuk bahan gas atau cair). Pemindahan barang dari area kelas A dan kelas B (misal bahan, limbah, sampel lingkungan) seharusnya dilakukan melalui proses satu arah secara terpisah. Jika hal ini tidak memungkinkan, pemisahan pergerakan berdasarkan waktu (bahan masuk/keluar) dengan menggunakan prosedur pengendalian untuk menghindari potensi kontaminasi terhadap barang masuk.
- 4.16 Ruang penyangga udara seharusnya dirancang dan digunakan untuk memberikan pemisahan fisik dan untuk meminimalkan kontaminasi mikroba dan partikel pada area yang berbeda dan seharusnya tersedia untuk pergerakan bahan dan personel antar kelas yang berbeda. Jika memungkinkan, ruang penyangga udara yang digunakan untuk pergerakan personel seharusnya dipisahkan dari ruang yang digunakan untuk pergerakan bahan. Jika hal ini tidak praktis, harus dibuat suatu prosedur pemisahan berdasarkan waktu. Ruang penyangga udara harus dibilas secara efektif dengan udara yang disaring untuk memastikan bahwa kelas ruang bersih tetap terjaga. Tahap akhir dari ruang penyangga dalam kondisi “non-operasional” seharusnya memiliki tingkat kebersihan yang sama (mikroba dan partikel total) dengan ruang bersih yang dituju. Penggunaan ruang ganti secara terpisah untuk memasuki dan meninggalkan area kelas B sangat dianjurkan. Jika hal ini tidak praktis, harus dibuat suatu prosedur pemisahan berdasarkan waktu. Jika CCS menunjukkan bahwa risiko kontaminasi tinggi, ruang ganti secara terpisah untuk memasuki dan meninggalkan area produksi

seharusnya digunakan. Ruang penyangga udara seharusnya didesain sebagai berikut:

- a. Ruang penyangga udara untuk personel: Area dengan peningkatan kebersihan yang digunakan untuk masuknya personel (misal dari area kelas D ke area kelas C ke area kelas B). Pada umumnya fasilitas cuci tangan seharusnya disediakan hanya di ruang ganti tahap pertama dan tidak ada di ruang ganti yang langsung mengakses area kelas B.
 - b. Ruang penyangga udara untuk bahan: digunakan untuk transfer bahan dan peralatan.
 - i. Hanya bahan dan peralatan yang telah dimasukkan dalam daftar yang disetujui dan dinilai selama validasi proses transfer, yang seharusnya ditransfer ke area kelas A atau kelas B melalui ruang penyangga udara atau *pass-through hatches*. Peralatan dan bahan (dimaksudkan untuk digunakan di area kelas A) harus dilindungi saat transit melalui area kelas B. Setiap barang yang belum disetujui, yang memerlukan transfer, seharusnya disetujui sebelumnya sebagai pengecualian. Penilaian dan tindakan mitigasi risiko yang tepat seharusnya diterapkan dan dicatat sesuai dengan CCS dan harus mencakup program disinfeksi dan pemantauan khusus yang disetujui oleh Pemastian Mutu.
 - ii. *Pass-through hatches* seharusnya dirancang untuk melindungi lingkungan dengan kelas yang lebih tinggi, misal dengan pembilasan yang efektif menggunakan pasokan udara aktif yang disaring sesuai dengan CCS.
 - iii. Pergerakan bahan atau peralatan dari kelas yang lebih rendah atau area yang tidak terklasifikasi ke area bersih dengan kelas yang lebih tinggi harus dilakukan pembersihan dan disinfeksi yang sepadan dengan risiko dan sejalan dengan CCS.
- 4.17 Untuk *pass-through hatches* dan ruang penyangga udara (untuk bahan dan personel), pintu masuk dan pintu keluar seharusnya tidak dibuka secara bersamaan. Untuk ruang penyangga udara yang mengarah ke area kelas A dan kelas B, sistem *interlock* seharusnya digunakan. Untuk ruang penyangga udara yang mengarah ke area kelas C dan kelas D, sistem peringatan sekurang-kurangnya meliputi visual dan/atau audio seharusnya dioperasikan. Jika diperlukan untuk menjaga pemisahan area, jeda waktu antara penutupan dan pembukaan pintu dengan sistem *interlock* harus ditetapkan.
- 4.18 Ruang bersih seharusnya dipasok dengan udara terfilter yang mempertahankan tekanan positif dan/atau aliran udara relatif terhadap lingkungan latar belakang dengan tingkat yang lebih rendah di bawah semua kondisi operasional dan seharusnya membilas area secara efektif. Ruang-ruang yang bersebelahan dengan kelas yang berbeda seharusnya memiliki perbedaan tekanan udara minimal 10 *Pascal* (nilai pedoman). Perlindungan terhadap zona kritis seharusnya diperhatikan secara khusus. Pasokan dan tekanan udara mungkin perlu dimodifikasi jika diperlukan untuk mengungkung bahan-bahan tertentu (misal produk patogen, sangat beracun,

radioaktif, berupa virus atau bakteri hidup). Modifikasi dapat mencakup ruang penyangga udara bertekanan positif atau negatif untuk mencegah bahan berbahaya mengontaminasi area sekitarnya. Dekontaminasi fasilitas (misal ruang bersih dan sistem tata udara) dan pengolahan udara yang keluar dari area bersih, mungkin diperlukan untuk beberapa kegiatan. Jika pengungkungan membutuhkan udara untuk mengalir ke zona kritis, sumber udara seharusnya dari area dengan kelas yang sama atau lebih tinggi.

- 4.19 Pola aliran udara di dalam ruang bersih dan zona bersih seharusnya secara visual menunjukkan bahwa tidak ada aliran udara yang masuk dari area dengan kelas yang lebih rendah ke kelas yang lebih tinggi dan bahwa udara tidak mengalir dari area yang kurang bersih (seperti lantai) atau melewati operator atau peralatan yang dapat mentransfer kontaminasi ke area dengan kelas yang lebih tinggi. Jika aliran udara searah diperlukan, studi visualisasi seharusnya dilakukan untuk menentukan kepatuhan (lihat angka 4.6 dan 4.23). Saat produk tertutup ditransfer ke ruang bersih yang mempunyai kelas yang lebih rendah melalui lubang keluar yang kecil, studi visualisasi aliran udara harus menunjukkan bahwa udara tidak masuk ke area kelas B dari ruang dengan kelas kebersihan lebih rendah. Jika pergerakan udara terbukti menunjukkan risiko kontaminasi ke area bersih atau zona kritis, tindakan perbaikan, seperti perbaikan desain, seharusnya diterapkan. Studi pola aliran udara seharusnya dilakukan baik pada kondisi "non-operasional" maupun "operasional" (misal simulasi intervensi operator). Rekaman video dari pola aliran udara seharusnya disimpan. Hasil studi visualisasi udara seharusnya didokumentasikan dan dipertimbangkan saat menetapkan program pemantauan lingkungan terhadap fasilitas.
- 4.20 Indikator perbedaan tekanan udara seharusnya dipasang antar ruang bersih dan/atau antara isolator dan latar belakangnya. Titik pengaturan (*set-point*) dan kekritisian perbedaan tekanan udara seharusnya dipertimbangkan dalam CCS. Perbedaan tekanan udara yang diidentifikasi sebagai kritis harus terus dipantau dan dicatat. Sistem peringatan harus tersedia untuk segera menunjukkan dan memperingatkan operator terhadap setiap kegagalan dalam pasokan udara atau pengurangan perbedaan tekanan udara (di bawah batas yang ditetapkan yang diidentifikasi sebagai kritis). Sinyal peringatan tidak boleh diganti tanpa penilaian dan seharusnya tersedia prosedur untuk menguraikan tindakan yang harus diambil ketika muncul sinyal peringatan. Jika ditetapkan penundaan alarm, hal ini harus dinilai dan dijustifikasi dalam CCS. Perbedaan tekanan udara lainnya seharusnya dipantau dan dicatat secara berkala.
- 4.21 Fasilitas seharusnya didesain untuk memungkinkan pengamatan kegiatan produksi dari luar area kelas A dan kelas B (misal melalui penyediaan jendela atau kamera jarak jauh dengan pandangan penuh ke area dan proses untuk memungkinkan pengamatan dan pengawasan tanpa masuk). Persyaratan ini seharusnya dipertimbangkan ketika merancang fasilitas baru atau selama perbaikan fasilitas yang ada.

Teknologi Barrier

4.22 Isolator atau RABS yang merupakan teknologi yang berbeda dan proses terkait seharusnya didesain untuk memberikan perlindungan melalui pemisahan lingkungan kelas A dari lingkungan ruangan sekitarnya. Bahaya yang ditimbulkan dari masuk atau keluarnya barang selama pengolahan seharusnya diminimalkan dan didukung oleh teknologi transfer berkemampuan tinggi atau sistem tervalidasi yang secara tangguh mencegah kontaminasi dan sesuai untuk masing-masing teknologi.

4.23 Desain teknologi dan proses yang digunakan harus memastikan kondisi yang sesuai dipertahankan di zona kritis untuk melindungi produk yang terpapar selama kegiatan pembuatan.

a. Isolator:

- i. Desain isolator terbuka seharusnya memastikan kondisi kelas A dengan perlindungan *first air* di zona kritis dan aliran udara searah yang menyapu dan menjauhi produk yang terpapar selama pengolahan.
- ii. Desain isolator tertutup seharusnya menjamin kondisi kelas A dengan perlindungan yang cukup bagi produk yang terpapar selama pengolahan. Aliran udara mungkin tidak sepenuhnya searah di dalam isolator tertutup saat kegiatan sederhana dilakukan (misal hanya pengisian). Namun demikian, setiap aliran udara turbulen seharusnya tidak meningkatkan risiko kontaminasi terhadap produk yang terpapar. Apabila jalur pengolahan termasuk di dalam isolator tertutup, kondisi kelas A seharusnya dijamin dengan perlindungan *first air* di dalam zona kritis dan aliran udara searah menyapu dan menjauhi produk yang terbuka selama pengolahan.
- iii. Isolator dengan tekanan negatif seharusnya hanya digunakan jika penting untuk melakukan pengungkungan produk (misal produk radiofarmaka) dan tindakan pengendalian risiko secara khusus seharusnya diterapkan untuk menjamin zona kritis tidak dikompromikan.

b. RABS

Desain RABS seharusnya menjamin kondisi kelas A dengan aliran udara searah dan perlindungan *first air* di dalam zona kritis. Aliran udara positif dari zona kritis ke lingkungan latar belakang yang mendukung seharusnya dipertahankan.

4.24 Lingkungan latar belakang untuk isolator atau RABS seharusnya menjamin risiko kontaminasi diminimalkan.

a. Isolator:

- i. Lingkungan latar belakang untuk isolator terbuka seharusnya secara umum minimal kelas C. Latar belakang untuk isolator tertutup seharusnya minimal kelas D. Keputusan terkait

dengan klasifikasi latar belakang seharusnya didasarkan pada penilaian risiko dan dijustifikasi di dalam CCS.

- ii. Pertimbangan utama saat melaksanakan penilaian risiko untuk CCS pada isolator seharusnya minimal mencakup: program *bio-decontamination*, peningkatan otomatisasi, dampak terhadap manipulasi (menggunakan sarung tangan isolator) yang dapat berpotensi membahayakan perlindungan *first air* terhadap titik pengolahan kritis, dampak potensial terhadap hilangnya barrier (integritas sarung tangan), mekanisme transfer yang digunakan dan aktivitas seperti penyetelan atau pemeliharaan yang memerlukan pintu dibuka sebelum *bio-decontamination* akhir pada isolator. Selain hal-hal tersebut perlu dipertimbangkan juga risiko-risiko lain yang relevan dengan isolator untuk dilakukan penilaian sebagai bagian dari CCS.

Jika teridentifikasi adanya risiko tambahan pada proses, harus digunakan kelas latar belakang yang lebih tinggi kecuali jika dijustifikasi secara tepat dalam CCS.

- iii. Studi pola aliran udara seharusnya dilaksanakan pada *interface* isolator terbuka untuk menunjukkan bahwa tidak ada udara yang masuk.

b. RABS

Lingkungan latar belakang untuk RABS yang digunakan dalam pengolahan secara aseptik, seharusnya minimal kelas B dan studi pola aliran udara seharusnya dilaksanakan untuk menunjukkan tidak ada udara yang masuk selama intervensi, termasuk saat membuka pintu.

- 4.25 Bahan yang digunakan untuk sistem sarung tangan (untuk isolator dan RABS) seharusnya dapat ditunjukkan memiliki resistensi mekanis dan kimia yang sesuai. Frekuensi penggantian sarung tangan seharusnya ditetapkan dalam CCS.

a. Isolator:

- i. Untuk isolator, uji kebocoran terhadap sistem sarung tangan seharusnya dilakukan dengan menggunakan suatu metodologi yang sesuai untuk tugas dan kekritisannya. Uji tersebut seharusnya dilakukan pada interval yang ditetapkan. Umumnya uji integritas sarung tangan seharusnya dilakukan minimal pada permulaan dan akhir setiap *batch* atau kampanye. Uji integritas sarung tangan tambahan mungkin penting tergantung pada panjangnya kampanye yang sudah divalidasi.

Pemantauan integritas sarung tangan seharusnya mencakup inspeksi secara visual yang berhubungan dengan setiap selesai penggunaan dan setiap selesai manipulasi yang dapat berdampak pada integritas sistem.

Untuk kegiatan proses aseptik secara manual yang menghasilkan unit tunggal atau ukuran *batch* produksi kecil, frekuensi terhadap verifikasi integritas dapat didasarkan pada kriteria lain, misal permulaan dan akhir setiap sesi pembuatan.

- ii. Uji integritas/kebocoran terhadap sistem isolator seharusnya dilakukan pada interval yang ditetapkan.

b. RABS

Untuk RABS, sarung tangan yang digunakan di dalam area kelas A seharusnya disterilisasi sebelum pemasangan dan disterilisasi atau dilakukan *bio-decontamination* secara efektif dengan metode tervalidasi sebelum setiap kampanye pembuatan. Jika terpapar dengan lingkungan latar belakang selama operasi, harus dilakukan disinfeksi menggunakan metodologi yang disetujui setelah setiap paparan. Sarung tangan seharusnya diperiksa secara visual setiap kali penggunaan dan pengujian integritas seharusnya dilaksanakan secara berkala.

- 4.26 Metode dekontaminasi (pembersihan dan *bio-decontamination*, dan inaktivasi untuk bahan biologis jika diterapkan) seharusnya ditetapkan dan dikendalikan secara tepat. Proses pembersihan sebelum langkah *bio-decontamination* sangat penting; setiap residu yang tertinggal dapat menghambat efektivitas proses dekontaminasi. Seharusnya tersedia bukti untuk menunjukkan bahwa agen pembersihan dan *bio-decontamination* yang digunakan tidak berdampak buruk pada produk yang diproduksi di dalam RABS dan isolator.

a. Untuk isolator

Proses *bio-decontamination* terhadap bagian dalam seharusnya secara otomatis, divalidasi dan dikendalikan di dalam parameter siklus yang ditetapkan dan seharusnya mencakup *sporicidal agent* yang sesuai (misal bentuk gas atau dapat menguap). Sarung tangan seharusnya dipanjangkan dengan benar dan dipisahkan jari-jarinya untuk menjamin kontak dengan agen. *Metode yang digunakan* (pembersihan dan *sporicidal bio-decontamination*) seharusnya menjadikan permukaan bagian dalam dan zona kritis isolator bebas dari mikroorganisme.

b. RABS

Disinfeksi *sporicidal* seharusnya mencakup penggunaan rutin *sporicidal agent* dengan metode yang telah divalidasi dan secara tangguh menunjukkan dapat mencakup semua area pada permukaan bagian dalam dan menjamin lingkungan yang sesuai untuk pengolahan secara aseptik.

Kualifikasi Ruang Bersih dan Peralatan Udara Bersih

- 4.27 Ruang bersih dan peralatan udara bersih seperti UDAF, RABS dan isolator yang digunakan untuk pembuatan produk steril, harus memenuhi syarat sesuai dengan karakteristik lingkungan yang dipersyaratkan. Setiap kegiatan pembuatan memerlukan tingkat

kebersihan lingkungan yang sesuai dalam kondisi “operasional” untuk meminimalkan risiko kontaminasi produk atau bahan yang ditangani. Tingkat kebersihan yang sesuai dalam kondisi "non-operasional" dan "operasional" seharusnya dipertahankan.

- 4.28 Ruang bersih dan peralatan udara bersih seharusnya dikualifikasi dengan menggunakan metodologi yang sesuai dengan persyaratan Bab 12 Kualifikasi dan Validasi. Kualifikasi ruang bersih (termasuk klasifikasi) seharusnya dibedakan dengan jelas dari pemantauan lingkungan operasional.
- 4.29 Kualifikasi ruang bersih dan peralatan udara bersih merupakan keseluruhan proses penilaian terhadap tingkat kepatuhan ruang bersih atau peralatan udara bersih yang diklasifikasikan sesuai tujuan penggunaannya. Sebagai bagian dari persyaratan kualifikasi pada Bab 12 Kualifikasi dan Validasi, kualifikasi ruang bersih dan peralatan udara bersih seharusnya mencakup (jika relevan dengan desain/kegiatan instalasi):
- kebocoran sistem filter yang dipasang dan uji integritas;
 - pengujian aliran udara (volume dan kecepatan);
 - pengujian perbedaan tekanan udara;
 - pengujian arah aliran udara dan visualisasi;
 - kontaminasi mikroba di udara dan permukaan;
 - tes pengukuran suhu;
 - pengujian kelembaban relatif;
 - waktu pemulihan; dan
 - uji kebocoran pengungkungan.

Referensi untuk kualifikasi ruang bersih dan peralatan udara bersih dapat mengacu pada seri standar ISO 14644.

- 4.30 Klasifikasi ruang bersih merupakan bagian dari kualifikasi ruang bersih dan merupakan metode untuk menilai tingkat kebersihan udara terhadap spesifikasi ruang bersih atau peralatan udara bersih dengan mengukur konsentrasi partikel total. Kegiatan klasifikasi seharusnya dijadwalkan dan dilakukan untuk menghindari dampak pada proses atau mutu produk. Misal, klasifikasi awal seharusnya dilakukan selama kegiatan simulasi dan klasifikasi ulang dilakukan selama kegiatan simulasi atau selama simulasi proses aseptik (*aseptic process simulation/APS*).
- 4.31 Untuk klasifikasi ruang bersih, jumlah partikel yang sama atau lebih besar dari 0,5 μm dan 5 μm seharusnya diukur. Pengukuran ini seharusnya dilakukan baik pada kondisi “non operasional” maupun “operasional” yang disimulasikan sesuai dengan batas yang ditentukan dalam Tabel 1.

Tabel 1 Konsentrasi partikel total maksimum yang diizinkan untuk klasifikasi

| Kelas | Batas maksimum partikel total ≥ 0.5 µm/m3 | | Batas maksimum partikel total ≥ 5 µm/m3 | |
|-------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|
| | Non operasional | Operasional | Non operasional | Operasional |
| A | 3 520 | 3 520 | Tidak ditentukan (a) | Tidak ditentukan (a) |
| B | 3 520 | 352 000 | Tidak ditentukan (a) | 2 930 |
| C | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| D | 3 520 000 | Tidak ditentukan sebelumnya (b) | 29 300 | Tidak ditentukan sebelumnya (b) |

- (a) Klasifikasi termasuk partikel 5 µm dapat dipertimbangkan jika diindikasikan oleh CCS atau tren riwayat.
- (b) Untuk kelas D, batas kondisi “operasional” tidak ditetapkan sebelumnya. Industri Farmasi/produsen harus menetapkan batas kondisi “operasional” berdasarkan penilaian risiko dan data rutin jika dapat diterapkan.

- 4.32 Untuk klasifikasi ruang bersih, jumlah minimum lokasi pengambilan sampel dan posisinya dapat ditemukan pada ISO 14644 Bagian 1. Untuk area pengolahan aseptik dan lingkungan latar belakang (masing-masing area kelas A dan kelas B), lokasi sampel tambahan seharusnya dipertimbangkan dan semua area pengolahan kritis seperti titik pengisian dan *container closure feeder bowls* seharusnya dievaluasi. Lokasi pengolahan kritis seharusnya ditentukan oleh penilaian risiko yang terdokumentasi dan pengetahuan tentang proses dan operasi yang akan dilakukan di area tersebut.
- 4.33 Klasifikasi ruang bersih seharusnya dilakukan dalam kondisi "non operasional" dan "operasional".
- a. Definisi kondisi "non operasional" adalah kondisi di mana instalasi semua utilitas telah selesai termasuk semua sistem tata udara (HVAC) berfungsi, dengan peralatan pembuatan utama dipasang seperti yang ditentukan tetapi tidak beroperasi dan tanpa kehadiran personel di dalam ruangan.
- b. Status definisi "operasional" adalah kondisi di mana instalasi ruang bersih telah selesai, sistem tata udara (HVAC) beroperasi penuh, peralatan terpasang dan berfungsi sesuai mode operasi yang ditentukan oleh Industri Farmasi/produsen dengan jumlah maksimum personel yang hadir untuk melakukan atau mensimulasikan kegiatan operasional rutin.

- c. Batas total partikel yang tercantum pada Tabel 1 di atas untuk kondisi "non operasional" seharusnya dicapai setelah periode "pembersihan" pada penyelesaian operasi dan kegiatan pembersihan (*cleaning*)/pembersihan jalur (*line clearance*). Periode "pembersihan" (nilai pedoman kurang dari 20 menit) seharusnya ditentukan selama kualifikasi ruangan, didokumentasikan dan dipatuhi sesuai prosedur untuk mengembalikan kondisi kebersihan sesuai kualifikasi jika terganggu selama operasi.
- 4.34 Kecepatan udara yang dipasok oleh sistem aliran udara searah seharusnya dijustifikasi secara jelas dalam protokol kualifikasi termasuk lokasi untuk pengukuran kecepatan udara. Kecepatan udara seharusnya didesain, diukur dan dijaga untuk memastikan bahwa pergerakan udara searah yang tepat memberikan perlindungan pada produk dan komponen terbuka pada posisi kerja (misal di mana operasi berisiko tinggi terjadi dan di mana produk dan/atau komponen terpapar). Sistem aliran udara searah seharusnya menyediakan kecepatan udara yang homogen dalam kisaran 0,36 – 0,54 m/detik (nilai acuan) pada posisi kerja, kecuali jika dijustifikasi secara ilmiah dalam CCS. Studi visualisasi aliran udara seharusnya berkorelasi dengan pengukuran kecepatan udara.
- 4.35 Tingkat kontaminasi mikroba di ruang bersih seharusnya ditentukan sebagai bagian dari kualifikasi ruang bersih. Jumlah lokasi pengambilan sampel seharusnya didasarkan pada penilaian risiko yang terdokumentasi dan hasil yang diperoleh dari klasifikasi ruangan, studi visualisasi udara dan pengetahuan tentang proses dan operasi yang akan dilakukan di area tersebut. Batas maksimum kontaminasi mikroba selama kualifikasi untuk setiap kelas tercantum pada Tabel 2. Kualifikasi seharusnya mencakup kondisi "non operasional" dan "operasional".

Tabel 2 Tingkat kontaminasi mikroba maksimum yang diizinkan selama kualifikasi

| Kelas | Sampel udara CFU/m3 | Cawan papir (diameter 90 mm) CFU/4 jam (a) | Cawan kontak (diameter 55 mm) CFU/cawan |
|-------|------------------------|--|--|
| A | Tidak ada pertumbuhan | | |
| B | 10 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 |
| D | 200 | 100 | 50 |

- (a) Cawan papir seharusnya dibuka selama operasi dan diganti sesuai kebutuhan setelah maksimal 4 jam. Waktu pemaparan seharusnya didasarkan pada waktu pemulihan dan media yang digunakan seharusnya tidak boleh dibiarkan kering.

Catatan 1: Semua metode yang ditunjukkan untuk kelas tertentu dalam tabel seharusnya digunakan untuk melakukan kualifikasi area kelas tertentu tersebut. Jika salah satu metode yang ditabulasikan tidak digunakan, atau metode alternatif digunakan, pendekatan yang diambil seharusnya dijustifikasi dengan tepat.

Catatan 2: Batas yang diterapkan menggunakan CFU dan dicantumkan pada seluruh dokumen. Jika teknologi yang berbeda atau teknologi baru digunakan dan memberikan satuan yang berbeda dari CFU, maka Industri Farmasi/produsen seharusnya membuat justifikasi secara ilmiah mengenai batasan yang diterapkan dan jika mungkin mengorelasikannya dengan CFU.

Catatan 3: Untuk kualifikasi pakaian kerja personel, batas yang diberikan untuk cawan kontak dan sarung tangan pada Tabel 6 seharusnya berlaku.

Catatan 4: Metode pengambilan sampel tidak boleh menimbulkan risiko kontaminasi pada operasi pembuatan.

4.36 Kualifikasi ulang ruang bersih dan peralatan udara bersih seharusnya dilakukan secara berkala mengikuti prosedur yang ditetapkan. Kualifikasi ulang minimal mencakup hal-hal berikut:

- a. klasifikasi ruang bersih (konsentrasi partikel total);
- b. uji integritas pada filter akhir;
- c. pengukuran volume aliran udara;
- d. verifikasi perbedaan tekanan udara antar ruangan; dan
- e. uji kecepatan udara.

(Catatan: Untuk kelas B, C dan D, uji kecepatan udara seharusnya dilakukan sesuai dengan penilaian risiko yang didokumentasikan sebagai bagian dari CCS. Namun, untuk zona pengisian dipersyaratkan untuk dipasok dengan aliran udara searah (misal saat pengisian produk yang disterilisasi akhir atau latar belakang untuk kelas A dan RABS). Untuk kelas dengan aliran udara tidak searah, pengukuran terhadap waktu pemulihan dapat menggantikan uji kecepatan udara).

Interval waktu maksimum untuk kualifikasi ulang area kelas A dan B yaitu 6 bulan.

Interval waktu maksimum untuk kualifikasi ulang area kelas C dan D yaitu 12 bulan.

Kualifikasi ulang yang tepat paling sedikit mencakup pengujian-pengujian di atas, juga seharusnya dilakukan setelah menyelesaikan tindakan perbaikan yang diterapkan untuk memperbaiki peralatan atau kondisi fasilitas yang tidak sesuai atau setelah dilakukan perubahan pada peralatan, fasilitas atau proses yang sesuai. Signifikansi perubahan yang memerlukan kualifikasi ulang seharusnya ditentukan melalui proses manajemen perubahan. Perubahan yang memerlukan kualifikasi ulang minimal mencakup hal-hal berikut:

- a. interupsi pergerakan udara yang memengaruhi pengoperasian sistem;

- b. perubahan dalam desain ruang bersih atau parameter pengaturan operasional sistem HVAC; dan/atau
- c. perawatan khusus yang memengaruhi pengoperasian sistem (misal penggantian filter akhir).

Selain butir-butir di atas perlu dipertimbangkan juga perubahan-perubahan lain pada peralatan, fasilitas dan proses yang relevan untuk dilakukan kualifikasi ulang.

Disinfeksi

- 4.37 Disinfeksi ruang bersih sangat penting. Ruang bersih harus dibersihkan dan didisinfeksi secara menyeluruh sesuai dengan program tertulis. Agar disinfeksi efektif, sebelumnya perlu dilakukan pembersihan untuk menghilangkan kontaminasi permukaan. Program pembersihan seharusnya secara efektif menghilangkan residu disinfektan. Seharusnya digunakan lebih dari satu jenis bahan disinfektan untuk menjamin bahwa apabila bahan tersebut memiliki cara kerja yang berbeda, penggunaan gabungan bahan tersebut efektif membunuh bakteri dan jamur. Disinfeksi seharusnya mencakup penggunaan *sporicidal agent* secara berkala. Pemantauan seharusnya dilakukan secara teratur untuk menilai efektivitas program disinfeksi dan untuk mendeteksi perubahan jenis flora mikroba (misal organisme yang resisten terhadap gabungan disinfektan yang sedang digunakan).
- 4.38 Proses disinfeksi harus divalidasi. Studi validasi seharusnya menunjukkan kesesuaian dan efektivitas disinfektan yang spesifik pada tiap jenis bahan permukaan atau bahan yang mewakili jika dapat dijustifikasi. Studi validasi seharusnya mendukung periode kedaluwarsa dari larutan yang disiapkan.
- 4.39 Disinfektan dan deterjen yang digunakan di area kelas A dan B harus disterilkan sebelum digunakan. Disinfektan yang digunakan di kelas C dan D dapat dipersyaratkan steril jika ditentukan dalam CCS. Bila disinfektan dan deterjen diencerkan/disiapkan sendiri, hal ini seharusnya dilakukan dengan cara yang dapat mencegah kontaminasi dan seharusnya dipantau terhadap kontaminasi mikroba. Hasil pengenceran harus disimpan dalam wadah yang telah dibersihkan sebelumnya (dan disterilkan jika perlu) dan hanya boleh disimpan untuk jangka waktu yang ditentukan. Jika disinfektan dan deterjen dipasok “siap pakai” maka data dari sertifikat analisis atau kesesuaian dapat diterima setelah kualifikasi pemasok yang sesuai berhasil diselesaikan.
- 4.40 Jika dilakukan fumigasi atau disinfeksi uap (misal hidrogen peroksida fase uap) terhadap ruang bersih dan permukaan, efektivitas agen fumigasi dan sistem dispersi seharusnya dinilai dan divalidasi.

5. PERALATAN

- 5.1. Deskripsi tertulis dan rinci tentang desain peralatan seharusnya tersedia, termasuk diagram proses dan instrumentasi (*process and*

instrumentation diagrams/P&ID) yang sesuai. Hal ini seharusnya menjadi bagian dari kualifikasi awal dan terus diperbarui.

- 5.2. Persyaratan pemantauan peralatan seharusnya ditetapkan dalam "spesifikasi kebutuhan pengguna (SKP)" selama tahap awal pengembangan dan dikonfirmasi selama kualifikasi. Terpicunya alarm saat proses dan peralatan seharusnya diperhatikan dan dievaluasi trennya. Frekuensi pengkajian terpicunya alarm seharusnya dinilai berdasarkan pada tingkat kekritisannya. Alarm yang dikategorikan kritis pada proses dan peralatan harus segera ditangani.
- 5.3. Peralatan, fitting dan sarana lain seharusnya dirancang dan dipasang sedemikian rupa sehingga kegiatan, perawatan dan perbaikan dapat dilakukan di luar ruang bersih. Jika perawatan harus dilakukan di ruang bersih, dan standar kebersihan dan/atau asepsis yang dipersyaratkan tidak dapat dipertahankan, maka tindakan pencegahan seperti membatasi akses ke area kerja untuk personel tertentu, pembuatan protokol kerja yang jelas dan prosedur perawatan seharusnya dipertimbangkan. Pembersihan, disinfeksi dan pemantauan lingkungan tambahan juga seharusnya dipertimbangkan. Jika sterilisasi peralatan diperlukan, sedapat mungkin dilakukan setelah perakitan ulang lengkap.
- 5.4. Proses pembersihan harus divalidasi sehingga dapat:
 - a. menghilangkan residu atau serpihan yang akan berdampak buruk pada efektivitas agen disinfektan yang digunakan; dan
 - b. meminimalkan kontaminasi kimia, mikroba dan partikulat pada produk selama proses dan sebelum disinfeksi.
- 5.5. Untuk proses aseptik, bagian yang kontak langsung dan tidak langsung dengan produk harus disterilkan. Bagian yang kontak langsung dengan produk yaitu bagian yang dilalui oleh produk, seperti jarum pengisi atau pompa. Bagian yang tidak langsung kontak dengan produk yaitu bagian peralatan yang tidak kontak dengan produk, tetapi dapat kontak dengan permukaan lain yang disterilkan, yang sterilitasnya kritis bagi sterilitas produk secara keseluruhan (misal barang yang disterilkan seperti wadah dan peluncur tutup karet (*rubber stopper*), dan komponen yang disterilkan).
- 5.6. Semua peralatan seperti alat sterilisasi, sistem tata udara (termasuk penyaringan udara) dan sistem pengolahan air harus dikualifikasi, dipantau dan dirawat sesuai rencana. Setelah selesai perawatan, penggunaan kembali peralatan seharusnya dinilai dan disetujui.
- 5.7. Bila dilakukan perawatan yang tidak direncanakan dan berdampak kritis terhadap sterilitas produk, pengkajian dampak potensial terhadap sterilitas produk harus dilakukan dan dicatat.
- 5.8. Ban berjalan tidak boleh menembus sekat yang membatasi area kelas A atau B dengan ruang proses yang mempunyai standar kebersihan lebih rendah, kecuali ban berjalan tersebut dapat secara terus-menerus disterilkan (misal melalui terowongan sterilisasi).

- 5.9. Alat penghitung partikel, termasuk selang pengambilan sampel, harus dikualifikasi. Spesifikasi yang direkomendasikan oleh pabrik pembuat alat seharusnya mempertimbangkan diameter selang dan radius lengkungan. Panjang selang biasanya tidak lebih dari 1 meter kecuali ada justifikasi dan jumlah lengkungan harus diminimalkan. Alat penghitung partikel portabel dengan selang sampel pendek seharusnya digunakan untuk tujuan klasifikasi. *Sampling head* isokinetik seharusnya digunakan pada sistem aliran udara searah. *Sampling head* isokinetik seharusnya diorientasikan dengan tepat dan diposisikan sedekat mungkin dengan lokasi kritis untuk memastikan bahwa sampel mewakili udara yang diuji.

6. SARANA PENUNJANG

- 6.1 Jenis dan tingkat pengendalian yang diterapkan pada sistem sarana penunjang seharusnya sepadan dengan risiko mutu produk yang dipengaruhi oleh sarana penunjang. Dampak terhadap mutu produk seharusnya ditentukan melalui penilaian risiko dan didokumentasikan sebagai bagian dari CCS.
- 6.2 Secara umum, sarana penunjang yang berisiko tinggi yaitu sarana yang:
- a. kontak langsung dengan produk misal air yang digunakan untuk mencuci dan membilas, gas dan uap untuk sterilisasi;
 - b. kontak dengan bahan yang pada akhirnya akan menjadi bagian dari produk;
 - c. kontak dengan permukaan yang kontak dengan produk; dan/atau
 - d. lainnya yang berdampak langsung pada produk.
- 6.3 Sarana penunjang harus didesain, dipasang, dikualifikasi, dioperasikan, dirawat dan dipantau dengan cara yang memadai untuk memastikan bahwa sistem sarana penunjang berfungsi seperti yang diharapkan.
- 6.4 Hasil pemantauan parameter kritis dan atribut mutu kritis dari sarana penunjang yang berisiko tinggi harus dianalisis secara reguler untuk mengetahui tren dan memastikan bahwa kemampuan sistem masih tetap sesuai.
- 6.5 Catatan instalasi sistem sarana penunjang seharusnya dipelihara sepanjang siklus hidup sistem. Catatan tersebut seharusnya mencakup gambar terkini dan diagram skematik, daftar bahan konstruksi dan spesifikasi sistem. Biasanya, informasi penting mencakup atribut seperti:
- a. arah aliran, kemiringan, diameter dan panjang pipa;
 - b. detail tangki dan wadah; dan
 - c. katup, filter, saluran pembuangan, titik pengambilan sampel dan titik pengguna.

- 6.6 Pipa, saluran dan sarana penunjang lainnya seharusnya tidak ada di ruang bersih. Jika tidak dapat dihindari, maka seharusnya dipasang sedemikian rupa sehingga tidak membuat ceruk, lubang yang tidak tersegel dan permukaan yang sulit dibersihkan. Instalasi seharusnya memungkinkan pembersihan dan disinfeksi pada permukaan luar pipa.

Sistem Pengolahan Air

- 6.7 Instalasi sistem pengolahan dan distribusi air harus didesain, dibangun, dipasang, *commissioned*, dikualifikasi, dipantau dan dirawat untuk mencegah kontaminasi mikrobiologis dan untuk memastikan sumber air yang andal dengan mutu yang sesuai. Seharusnya diambil tindakan untuk meminimalkan risiko keberadaan partikulat, kontaminasi/proliferasi mikroba dan endotoksin/pirogen (misal pipa miring untuk menyediakan drainase lengkap dan menghindari *dead legs*). Jika filter disertakan dalam sistem, seharusnya diberikan perhatian khusus pada pemantauan dan perawatannya. Air yang diproduksi harus sesuai dengan monografi terkini dalam Farmakope Indonesia dan/atau standar lainnya sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan.
- 6.8 Sistem pengolahan air harus memenuhi persyaratan dan divalidasi untuk mempertahankan tingkat pengendalian fisik, kimia dan mikroba yang sesuai, dengan mempertimbangkan pengaruh variasi musim.
- 6.9 Aliran air seharusnya tetap turbulen melalui pipa pada sistem distribusi air untuk meminimalkan risiko adhesi mikroba dan pembentukan *biofilm* berikutnya. Kecepatan aliran seharusnya ditetapkan selama kualifikasi dan dipantau secara rutin.
- 6.10 Air untuk injeksi (*water for injection*/WFI) harus diproduksi dari air yang memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan selama proses kualifikasi, disimpan dan didistribusikan dengan cara yang meminimalkan risiko pertumbuhan mikroba (misal dengan sirkulasi konstan pada suhu di atas 70°C). WFI seharusnya diproduksi dengan distilasi atau dengan proses pemurnian yang setara dengan distilasi. Ini mungkin termasuk *reverse osmosis* digabungkan dengan teknik lain yang sesuai seperti elektrodeionisasi (EDI), ultrafiltrasi atau nanofiltrasi.
- 6.11 Bilamana larutan dalam air disimpan dalam tangki tertutup rapat, semua katup pelepas tekanan seharusnya dilindungi misal dengan filter udara mikroba hidrofobik.
- 6.12 Jika tangki penyimpanan WFI dilengkapi dengan filter ventilasi penahan bakteri hidrofobik, filter seharusnya tidak menjadi sumber kontaminasi dan integritas filter diuji sebelum pemasangan dan setelah digunakan. Seharusnya dilakukan pengendalian untuk mencegah pembentukan kondensasi pada filter (misal dengan pemanasan).
- 6.13 Untuk meminimalkan risiko pembentukan *biofilm*, harus dilakukan sterilisasi, disinfeksi atau regenerasi sistem air sesuai dengan jadwal

yang telah ditentukan. Tindakan yang sama harus dilakukan setelah perbaikan karena hasil uji di luar batas atau di luar spesifikasi. Disinfeksi sistem air dengan bahan kimia harus diikuti dengan prosedur pembilasan atau penyiraman (*rinsing or flushing*) yang divalidasi. Air harus diuji setelah disinfeksi/regenerasi. Hasil pengujian kimia harus disetujui sebelum sistem air digunakan kembali dan hasil mikrobiologi/endotoksin diverifikasi sesuai spesifikasi dan disetujui sebelum *batch* yang diproduksi menggunakan air dari sistem dipertimbangkan untuk sertifikasi/pelulusan.

- 6.14 Pemantauan kimiawi dan mikroba secara berkala terhadap sistem pengolahan air seharusnya dilakukan untuk memastikan bahwa air selalu memenuhi persyaratan kompendial. Batas waspada seharusnya didasarkan pada data kualifikasi awal dan setelah itu secara berkala dinilai kembali sesuai data yang diperoleh selama kualifikasi ulang, pemantauan rutin, dan hasil investigasi. Pengkajian terhadap data pemantauan *on going* seharusnya dilakukan untuk mengidentifikasi tren yang merugikan pada kinerja sistem. Program dan rencana pengambilan sampel seharusnya didasarkan pada:
- a. persyaratan CCS, mencakup semua *outlet* dan titik penggunaan, pada interval tertentu, untuk memastikan bahwa sampel air representatif diambil untuk analisis rutin; dan
 - b. data kualifikasi:
 - i. mencakup pengambilan sampel pada lokasi terburuk;
 - ii. untuk memastikan bahwa paling sedikit satu sampel representatif dari air yang digunakan untuk proses pembuatan diambil setiap hari.
- 6.15 Ekskursi terhadap batas waspada (*alert level*) seharusnya didokumentasikan dan dikaji, serta mencakup investigasi untuk menentukan apakah ekskursi tersebut merupakan kejadian tunggal (terisolasi) atau apakah hasilnya menunjukkan tren yang merugikan atau kerusakan sistem. Setiap ekskursi terhadap batas bertindak (*action limit*) harus diinvestigasi untuk menentukan kemungkinan akar masalah dan dampak potensial pada mutu produk dan proses pembuatan sebagai akibat dari penggunaan air.
- 6.16 Sistem WFI seharusnya mencakup sistem pemantauan berkesinambungan seperti *Total Organic Carbon* (TOC) dan konduktivitas, karena hal ini dapat memberikan indikasi yang lebih baik mengenai kinerja sistem secara keseluruhan daripada pengambilan sampel secara diskret. Lokasi sensor seharusnya didasarkan pada risiko.

Uap yang Digunakan Sebagai Agen Sterilisasi

- 6.17 Air pasokan ke generator uap murni (uap bersih) seharusnya dimurnikan dengan tepat. Generator uap murni harus didesain, dikualifikasi dan dioperasikan dengan cara untuk memastikan

bahwa mutu uap yang dihasilkan memenuhi tingkat kimia dan endotoksin yang ditentukan.

- 6.18 Uap yang digunakan sebagai agen sterilisasi langsung harus memiliki mutu yang sesuai dan tidak boleh mengandung bahan tambahan pada tingkat yang dapat menyebabkan kontaminasi pada produk atau peralatan. Untuk generator yang memasok uap murni yang digunakan untuk sterilisasi langsung pada bahan atau permukaan yang kontak dengan produk (misal muatan autoklaf berpori/keras), kondensat uap harus memenuhi monografi terkini untuk WFI dalam persyaratan kompendial (pengujian mikroba tidak wajib untuk uap kondensat). Jadwal pengambilan sampel yang sesuai seharusnya tersedia untuk memastikan bahwa diperoleh uap murni yang representatif untuk analisis secara teratur. Aspek lain dari mutu uap murni yang digunakan untuk sterilisasi seharusnya dinilai secara berkala terhadap parameter yang divalidasi. Parameter ini seharusnya mencakup sebagai berikut (kecuali jika ada justifikasi lain): gas yang tidak terkondensasi, nilai kekeringan (fraksi kekeringan) dan *superheat*.

Gas dan Sistem Vakum

- 6.19 Gas yang kontak langsung dengan produk/permukaan wadah utama seharusnya memiliki mutu kimia, partikulat, dan mikroba yang sesuai. Semua parameter yang relevan, termasuk kandungan minyak dan air, seharusnya ditentukan, dengan mempertimbangkan penggunaan dan jenis gas, desain sistem pembangkit gas dan, jika dapat diterapkan, sesuai dengan monografi terkini pada kompendial atau persyaratan mutu produk.
- 6.20 Gas yang digunakan dalam proses aseptik seharusnya disaring melalui filter untuk sterilisasi (dengan ukuran pori nominal maksimum 0,22 μm) pada titik penggunaan. Jika filter digunakan secara *batch* (misal untuk penyaringan gas yang digunakan untuk pelapisan produk yang diisi secara aseptik) atau sebagai filter ventilasi tangki produk, maka filter tersebut seharusnya diuji integritasnya dan hasilnya ditinjau sebagai bagian dari proses sertifikasi/pelulusan *batch*. Setiap pipa atau selang transfer yang terletak setelah filter untuk sterilisasi akhir harus disterilkan. Jika gas digunakan dalam proses, pemantauan mikroba terhadap gas harus dilakukan secara berkala di titik penggunaan.
- 6.21 Bila aliran balik dari sistem vakum atau tekanan menimbulkan risiko potensial terhadap produk, seharusnya ada mekanisme untuk mencegah aliran balik saat sistem vakum atau tekanan dimatikan.

Sistem Pemanas dan Pendingin dan Hidrolik

- 6.22 Perlengkapan utama yang terkait dengan sistem hidrolik, pemanas dan pendingin, bila memungkinkan, seharusnya ditempatkan di luar ruang pengisian. Seharusnya ada pengendalian yang tepat untuk menahan tumpahan dan/atau kontaminasi silang yang disebabkan oleh cairan sistem.
- 6.23 Setiap kebocoran dari sistem ini yang akan menimbulkan risiko pada produk seharusnya dapat dideteksi (misal sistem indikasi kebocoran).

7. PERSONALIA

- 7.1 Industri Farmasi/produsen seharusnya memastikan adanya kecukupan personel yang sesuai, terqualifikasi, terlatih dan berpengalaman dalam pembuatan dan pengujian produk steril dan semua teknologi pembuatan yang secara khusus digunakan dalam kegiatan pembuatan di lokasi, untuk memastikan kepatuhan terhadap Standar CPOB dan penanganan produk steril.
- 7.2 Personel yang bekerja di area bersih dan steril seharusnya diseleksi secara saksama untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk bekerja dengan penuh disiplin dan tidak mengidap suatu penyakit atau dalam kondisi kesehatan yang dapat menimbulkan bahaya pencemaran mikrobiologis terhadap produk. Dokumen seleksi personel harus tersedia.
- 7.3 Jumlah personel yang diperbolehkan ada di dalam ruang bersih harus seminimal mungkin. Jumlah maksimum operator di dalam ruang bersih seharusnya ditentukan, didokumentasikan dan dipertimbangkan selama kegiatan seperti kualifikasi awal dan APS, agar tidak mengganggu jaminan sterilitas.
- 7.4 Semua personel termasuk yang melakukan pembersihan, perawatan, pemantauan dan yang memasuki ruang bersih seharusnya menerima pelatihan secara teratur dan terdokumentasi, dikualifikasi cara mengenakan pakaian kerja dan penilaian dalam disiplin yang relevan dengan pembuatan produk steril yang benar. Pelatihan ini seharusnya mencakup elemen dasar mikrobiologi dan higiene, dengan fokus khusus pada praktik ruang bersih dan pengendalian kontaminasi. Untuk operator yang memasuki ruang bersih B dan/atau melakukan intervensi ke kelas A, harus dilatih mengenai teknik aseptik, perlindungan terhadap produk steril dan potensi dampak terhadap keselamatan pasien jika produk tidak steril. Tingkat pelatihan seharusnya didasarkan pada kekritisian fungsi dan area di mana personel tersebut bekerja.
- 7.5 Personel yang mengakses area kelas A dan B seharusnya dilatih untuk berpakaian aseptik dan berperilaku aseptik. Kepatuhan terhadap prosedur berpakaian aseptik seharusnya dikonfirmasi dengan penilaian dan penilaian ulang secara berkala paling sedikit setiap tahun, dan seharusnya melibatkan pengamatan cara berpakaian dan penilaian terhadap mikroba (melalui pemantauan bagian tubuh seperti sarung tangan lima jari, lengan bawah, dada dan tutup kepala (masker wajah/dahi) (lihat angka 9.31 untuk batas yang diharapkan). Akses tanpa pengawasan ke area kelas A dan B di mana kegiatan aseptik sedang atau akan dilakukan seharusnya dibatasi untuk personel yang memenuhi syarat, yang telah lulus dalam penilaian berpakaian dan telah berpartisipasi dalam APS yang berhasil.
- 7.6 Personel yang tidak terqualifikasi tidak boleh memasuki ruang bersih kelas B atau A dalam kondisi “operasional”. Jika diperlukan dalam kasus di luar kebiasaan, Industri Farmasi/produsen seharusnya menetapkan prosedur tertulis yang menguraikan proses di mana personel yang tidak terqualifikasi dibawa ke area kelas B dan A. Personel yang berwenang dari Industri Farmasi/produsen

seharusnya mengawasi personel yang tidak terqualifikasi dan menilai dampaknya terhadap kebersihan area. Akses oleh personel tersebut seharusnya dinilai dan dicatat sesuai dengan sistem mutu Industri Farmasi.

- 7.7 Seharusnya terdapat sistem untuk mendiskualifikasi personel yang bekerja atau yang sudah diberikan akses masuk tanpa pengawasan ke ruang bersih, berdasarkan penilaian berkelanjutan dan/atau identifikasi adanya tren yang merugikan pada program pemantauan personel dan/atau terlibat pada APS yang gagal. Setelah didiskualifikasi, personel harus menyelesaikan pelatihan ulang dan kualifikasi ulang sebelum diizinkan untuk terlibat lebih lanjut dalam praktik aseptik. Untuk operator yang memasuki ruang bersih kelas B atau melakukan intervensi ke kelas A, kualifikasi ulang seharusnya mencakup pertimbangan terkait partisipasi dalam APS yang berhasil.
- 7.8 Standar higiene dan kebersihan perorangan yang tinggi sangat penting untuk mencegah penyebaran atau peningkatan risiko kontaminasi mikroba. Personel yang terlibat dalam pembuatan produk steril seharusnya diinstruksikan untuk melaporkan setiap kondisi kesehatan atau penyakit tertentu yang dapat menyebabkan penyebaran jumlah atau jenis kontaminan yang tidak normal dan oleh karena itu dicegah dari memasuki ruang bersih. Kondisi kesehatan dan tindakan yang seharusnya diambil sehubungan dengan personel yang dapat menimbulkan bahaya mikroba yang tidak semestinya harus tersedia dan dijelaskan dalam prosedur yang telah disetujui.
- 7.9 Personel yang telah terlibat dengan bahan yang berasal dari jaringan manusia, hewan atau kultur mikroorganisme selain dari yang digunakan dalam proses pembuatan yang berlaku atau kegiatan apa pun yang dapat berdampak negatif terhadap mutu (misal kontaminasi mikroba) seharusnya tidak memasuki area bersih kecuali telah mematuhi prosedur dekontaminasi yang efektif dan prosedur memasuki area. Tindakan ini harus didokumentasikan.
- 7.10 Jam tangan, kosmetik, perhiasan, barang-barang pribadi lainnya seperti ponsel dan barang-barang tidak penting lainnya seharusnya tidak diperbolehkan berada di area bersih. Perangkat elektronik misal ponsel dan tablet, yang dipasok khusus untuk digunakan di ruang bersih, dapat diterima jika dirancang dengan tepat untuk memungkinkan pembersihan dan disinfeksi yang sepadan dengan tingkat penggunaannya. Penggunaan dan disinfeksi peralatan tersebut seharusnya dicantumkan dalam CCS.
- 7.11 Penggantian pakaian ruang bersih dan cuci tangan seharusnya mengikuti prosedur tertulis yang dirancang untuk meminimalkan kontaminasi terhadap pakaian ruang bersih dan/atau transfer kontaminan ke area bersih.
- 7.12 Pakaian dan mutunya seharusnya sesuai dengan proses dan kelas kebersihan area kerja. Pakaian seharusnya dipakai sedemikian rupa untuk melindungi produk dari kontaminasi. Bila jenis pakaian yang dipilih perlu memberikan perlindungan kepada operator dari produk, hal itu tidak boleh membahayakan perlindungan produk dari kontaminasi. Pakaian seharusnya diperiksa secara visual untuk

kebersihan dan kerusakan segera sebelum dan sesudah berpakaian. Kerusakan pakaian juga harus diperiksa saat keluar. Untuk pakaian dan penutup mata yang disterilkan, perhatian khusus seharusnya diberikan untuk memastikan bahwa pakaian tersebut telah menjalani proses sterilisasi, berada dalam waktu tunggu yang ditentukan, dan bahwa kemasan diperiksa secara visual untuk memastikan tidak ada kerusakan sebelum digunakan. Pakaian yang dapat digunakan berulang (termasuk penutup mata) seharusnya diganti jika diidentifikasi adanya kerusakan, atau pada frekuensi yang ditentukan berdasarkan hasil kualifikasi. Kualifikasi pakaian seharusnya mempertimbangkan persyaratan pengujian pakaian yang diperlukan, termasuk kerusakan pada pakaian yang mungkin tidak dapat diidentifikasi dengan inspeksi visual saja.

- 7.13 Pakaian seharusnya dipilih untuk membatasi pelepasan partikel karena pergerakan operator.
- 7.14 Deskripsi pakaian kerja yang diperlukan untuk setiap kelas kebersihan sebagai berikut:
 - a. Kelas B (termasuk akses/intervensi ke kelas A): baju yang sesuai yang dikhususkan untuk digunakan di bawah pakaian yang disterilkan seharusnya dipakai sebelum mengenakan pakaian kerja (lihat angka 7.15). Sarung tangan karet atau plastik yang bebas serbuk dan disterilkan dengan cara yang sesuai seharusnya dipakai saat mengenakan pakaian yang disterilkan. Tutup kepala steril seharusnya menutupi semua rambut (termasuk rambut wajah) dan jika terpisah dari ujung pakaian, seharusnya diselipkan ke leher baju steril. Masker wajah steril dan penutup mata steril (misal kacamata) seharusnya dipakai untuk menutupi dan menutup semua kulit wajah dan mencegah pelepasan percikan dan partikel. Alas kaki steril yang sesuai (misal penutup sepatu bot) seharusnya dipakai. Ujung celana seharusnya dimasukkan ke dalam alas kaki. Lengan baju seharusnya dimasukkan ke dalam sarung tangan steril kedua yang dikenakan di atas sarung tangan yang dikenakan saat mengenakan pakaian. Pakaian pelindung seharusnya meminimalkan pelepasan serat atau partikel dan menahan partikel yang terlepas dari tubuh. Pelepasan partikel dan efisiensi retensi partikel dari pakaian seharusnya dinilai selama kualifikasi pakaian. Pakaian seharusnya dikemas dan dilipat sedemikian rupa sehingga memungkinkan operator mengenakan pakaian tanpa menyentuh permukaan luar pakaian dan untuk mencegah pakaian menyentuh lantai.
 - b. Kelas C: Rambut, janggut dan kumis seharusnya ditutup. Model terusan atau model celana-baju yang bagian pergelangan tangan dapat diikat, memiliki leher tinggi dan sepatu atau penutup sepatu yang didisinfeksi dengan tepat seharusnya dikenakan. Pakaian seharusnya meminimalkan pelepasan serat dan partikel.
 - c. Kelas D: Rambut, janggut dan kumis seharusnya ditutup. Pakaian pelindung reguler dan sepatu atau penutup sepatu yang didisinfeksi dengan tepat seharusnya dipakai. Tindakan yang tepat seharusnya diambil untuk menghindari masuknya kontaminan dari luar area bersih.

- d. Pakaian tambahan termasuk sarung tangan dan masker wajah mungkin diperlukan di area kelas C dan D saat melakukan aktivitas yang dianggap sebagai risiko kontaminasi seperti yang didefinisikan di dalam CCS.
- 7.15 Pergantian pakaian ruang bersih seharusnya dilakukan di ruang ganti dengan tingkat kebersihan yang sesuai untuk memastikan kebersihan pakaian tetap terjaga. Pakaian luar termasuk kaus kaki (selain pakaian dalam pribadi) seharusnya tidak dibawa ke ruang ganti yang mengarah langsung ke area kelas B dan C. Setelan celana terusan atau baju-celana, yang menutupi seluruh lengan dan kaki, dan kaus kaki yang ada di fasilitas untuk menutupi kaki, seharusnya dipakai sebelum masuk ke ruang ganti untuk kelas B dan C. Setelan dan kaus kaki yang ada di fasilitas tidak boleh menimbulkan risiko kontaminasi ke area atau proses pergantian pakaian.
- 7.16 Setiap operator yang memasuki area kelas B atau A seharusnya mengenakan pakaian pelindung yang bersih dan disterilkan (termasuk penutup mata dan masker) dengan ukuran yang sesuai setiap memasuki area. Jangka waktu maksimum pemakaian pakaian steril sebelum penggantian selama sesi kerja seharusnya ditetapkan sebagai bagian dari kualifikasi pakaian.
- 7.17 Sarung tangan seharusnya didisinfeksi secara teratur selama kegiatan. Pakaian dan sarung tangan seharusnya segera diganti jika rusak dan menimbulkan risiko kontaminasi pada produk.
- 7.18 Pakaian area bersih yang dapat digunakan berulang seharusnya dibersihkan di fasilitas pencucian yang dipisahkan secara memadai dari kegiatan produksi, menggunakan proses yang memenuhi syarat untuk memastikan bahwa pakaian tersebut tidak rusak dan/atau terkontaminasi oleh serat atau partikel selama proses pencucian berulang. Fasilitas pencucian yang digunakan seharusnya tidak menimbulkan risiko kontaminasi atau kontaminasi silang. Penanganan dan penggunaan pakaian yang tidak tepat dapat merusak serat dan meningkatkan risiko pelepasan partikel. Setelah dicuci dan sebelum dikemas, pakaian harus diperiksa secara visual terhadap kerusakan dan kebersihan. Proses manajemen pakaian seharusnya dievaluasi dan ditentukan sebagai bagian dari program kualifikasi pakaian dan seharusnya mencakup jumlah maksimum siklus pencucian dan sterilisasi.
- 7.19 Kegiatan di area bersih yang tidak kritis terhadap proses produksi seharusnya dijaga seminimal mungkin, terutama ketika kegiatan aseptik sedang berlangsung. Pergerakan personel seharusnya lambat, terkendali dan sistematis untuk menghindarkan pelepasan partikel dan organisme yang berlebihan karena aktivitas yang terlalu kuat. Operator yang melakukan kegiatan aseptik seharusnya mematuhi teknik aseptik setiap saat untuk mencegah perubahan aliran udara yang dapat memasukkan udara dengan mutu yang lebih rendah ke zona kritis. Pergerakan yang berdekatan dengan zona kritis seharusnya dibatasi dan gangguan terhadap aliran udara searah (*first air*) seharusnya dihindari. Kajian terhadap studi visualisasi aliran udara seharusnya dipertimbangkan sebagai bagian dari program pelatihan.

8. PRODUKSI DAN TEKNOLOGI KHUSUS

Produk yang Disterilisasi Akhir

- 8.1 Penyiapan komponen dan bahan seharusnya dilakukan setidaknya di ruang bersih kelas D untuk membatasi risiko kontaminasi mikroba, endotoksin/pirogen, dan partikel, sehingga produk sesuai untuk sterilisasi. Jika produk memiliki risiko kontaminasi mikroba yang tinggi atau tidak biasa (misal produk secara aktif mendukung pertumbuhan mikroba, produk harus didiamkan dalam waktu lama sebelum diisi atau produk sebagian besar tidak diproses dalam wadah tertutup), maka penyiapan seharusnya dilakukan di lingkungan minimal kelas C. Penyiapan salep, krim, suspensi dan emulsi seharusnya dilakukan di lingkungan minimal kelas C sebelum sterilisasi akhir.
- 8.2 Wadah dan komponen pengemas primer harus dibersihkan menggunakan proses yang divalidasi untuk memastikan bahwa kontaminasi partikel, endotoksin/pirogen dan *bioburden* dikendalikan dengan tepat.
- 8.3 Pengisian produk yang akan disterilisasi akhir seharusnya dilakukan di lingkungan minimal kelas C.
- 8.4 Apabila CCS mengidentifikasi bahwa produk berada pada risiko kontaminasi yang tidak biasa dari lingkungan karena, misal, kegiatan pengisian yang lambat, wadah berleher lebar atau perlu terpapar lebih dari beberapa detik sebelum ditutup, pengisian produk seharusnya dilakukan di kelas A dengan latar belakang minimal kelas C.
- 8.5 Pengolahan larutan ruahan seharusnya mencakup langkah filtrasi dengan filter penahan mikroorganisme, jika memungkinkan, untuk mengurangi tingkat *bioburden* dan partikel sebelum pengisian ke dalam wadah produk akhir dan seharusnya ada waktu maksimum yang diperbolehkan antara penyiapan dan pengisian.
- 8.6 Contoh kegiatan yang dapat dilakukan di berbagai kelas tercantum dalam Tabel 3.

Tabel 3 Contoh kegiatan dan kelas untuk kegiatan penyiapan dan pengolahan dengan sterilisasi akhir

| | |
|---------|--|
| Kelas A | - Pengisian produk, jika ada risiko di luar kebiasaan. |
| Kelas C | - Penyiapan larutan, jika ada risiko di luar kebiasaan. - Pengisian produk. |
| Kelas D | - Penyiapan larutan dan komponen untuk proses pengisian selanjutnya. |

Penyiapan dan Pengolahan secara Aseptik

- 8.7 Proses aseptik harus didefinisikan dengan jelas. Risiko yang terkait dengan proses aseptik dan persyaratan terkait seharusnya diidentifikasi, dinilai, dan dikendalikan dengan tepat. CCS untuk lokasi pembuatan seharusnya dengan jelas mendefinisikan kriteria penerimaan untuk pengendalian ini, persyaratan untuk pemantauan

dan tinjauan terhadap efektivitasnya. Metode dan prosedur untuk mengendalikan risiko ini seharusnya dijelaskan dan diimplementasikan. Sisa risiko yang diterima seharusnya didokumentasikan secara formal.

- 8.8 Tindakan pencegahan untuk meminimalkan kontaminasi mikroba, endotoksin/pirogen dan partikel seharusnya dilakukan sesuai CCS untuk lokasi pembuatan selama penyiapan lingkungan aseptik, tahap pengolahan (termasuk tahap sebelum dan sesudah sterilisasi produk ruahan), sampai produk disegel dalam wadah akhir. Keberadaan bahan yang dapat menghasilkan partikel dan serat seharusnya diminimalkan di ruang bersih.
- 8.9 Jika memungkinkan, penggunaan peralatan seperti RABS, isolator atau sistem lain seharusnya dipertimbangkan untuk mengurangi kebutuhan intervensi kritis ke dalam kelas A dan untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Robotika dan otomatisasi proses juga dapat dipertimbangkan untuk menghilangkan intervensi kritis manual, misal terowongan panas kering, pemuatan otomatis ke alat liofilisasi (*automated lyophilizer loading*) dan *sterilisation in place* (SIP).
- 8.10 Contoh kegiatan yang akan dilakukan di berbagai kelas lingkungan tercantum dalam Tabel 4.

Tabel 4 Contoh kegiatan dan kelas kebersihan untuk kegiatan penyiapan dan pengolahan aseptik

| | |
|---------|--|
| Kelas A | <ul style="list-style-type: none">- Perakitan aseptik terhadap peralatan pengisian.- Sambungan yang dibuat dalam kondisi aseptik (jika permukaan yang kontak dengan produk yang disterilisasi dalam kondisi terbuka) yang dipasang setelah filter untuk sterilisasi akhir. Sambungan seharusnya disterilkan di tempat dengan uap panas (<i>steam-in-place</i>), jika memungkinkan.- Peracikan dan pencampuran aseptik.- Pengisian kembali produk ruahan steril, wadah dan penutup.- Proses mengeluarkan dan mendinginkan barang yang tidak terlindungi (misal tanpa kemasan) dari alat sterilisasi.- Penyimpanan sementara dan pengangkutan komponen pengemas primer steril yang tidak dibungkus di jalur pengisian aseptik.- Pengisian aseptik, penyegelan wadah seperti ampul, penutup vial, pemindahan vial terbuka atau tertutup sebagian.- Proses memuat (<i>loading</i>) ke alat liofilisasi. |
| Kelas B | <ul style="list-style-type: none">- Latar belakang untuk kelas A (bila tidak di dalam isolator).- Transfer atau penyimpanan sementara peralatan, komponen, dan barang pendukung untuk dibawa ke kelas A yang dilindungi dari lingkungan sekitar. |
| Kelas C | <ul style="list-style-type: none">- Penyiapan komponen untuk disaring termasuk pengambilan sampel dan penimbangan. |

| | |
|---------|--|
| Kelas D | <ul style="list-style-type: none">- Pembersihan peralatan.- Penanganan komponen, peralatan dan aksesoris setelah pembersihan.- Perakitan di bawah aliran udara dengan HEPA filter terhadap komponen, peralatan dan aksesoris yang telah dibersihkan sebelum dilakukan sterilisasi.- Perakitan SUS secara tertutup dan sudah disterilkan dengan menggunakan alat koneksi steril intrinsik. |
|---------|--|

- 8.11 Untuk produk steril dimana formulasi akhir tidak dapat disaring, hal-hal berikut seharusnya dipertimbangkan:
- a. semua peralatan yang kontak dengan produk dan komponen harus disterilkan sebelum digunakan;
 - b. semua bahan baku atau produk antara harus disterilkan dan ditambahkan secara aseptik; dan
 - c. larutan ruahan atau antara harus disterilkan.
- 8.12 Pembukaan bungkus, perakitan, dan penyiapan peralatan, komponen, dan barang pendukung yang disterilkan yang kontak langsung atau tidak langsung dengan produk seharusnya diperlakukan sebagai proses aseptik dan dilakukan di kelas A dengan latar belakang kelas B. Pengaturan jalur pengisian dan pengisian produk steril seharusnya diperlakukan sebagai proses aseptik dan dilakukan di kelas A dengan latar belakang kelas B. Apabila isolator digunakan, latar belakang seharusnya sesuai dengan ketentuan pada angka 4.24.
- 8.13 Persiapan dan pengisian produk steril seperti salep, krim, suspensi dan emulsi seharusnya dilakukan di kelas A dengan latar belakang kelas B ketika produk dan komponen terpapar ke lingkungan dan produk tidak akan disaring (melalui filter sterilisasi) atau disterilisasi akhir. Apabila isolator atau RABS digunakan, latar belakang seharusnya sesuai dengan ketentuan pada angka 4.24.
- 8.14 Koneksi aseptik seharusnya dilakukan di kelas A dengan latar belakang kelas B kecuali sesudahnya disterilkan di tempat atau dilakukan dengan alat koneksi steril intrinsik yang meminimalkan potensi kontaminasi dari lingkungan terdekat. Alat koneksi steril intrinsik seharusnya dirancang untuk mengurangi risiko kontaminasi. Apabila isolator digunakan, latar belakang seharusnya sesuai dengan ketentuan pada angka 4.24. Koneksi aseptik seharusnya dinilai dengan tepat dan efektivitasnya diverifikasi. Untuk persyaratan mengenai alat koneksi steril intrinsik, lihat angka 8.131 dan 8.132.
- 8.15 Manipulasi aseptik (termasuk alat koneksi steril non-intrinsik) seharusnya diminimalkan dengan menggunakan rekayasa desain misal peralatan dirakit sebelum disterilkan. Bila memungkinkan, pipa dan peralatan yang kontak dengan produk seharusnya sudah dirakit dan disterilkan di tempat.

- 8.16 Seharusnya ada daftar intervensi resmi yang diperbolehkan dan memenuhi persyaratan, baik intervensi inheren maupun korektif, yang mungkin terjadi selama produksi (lihat angka 9.30). Intervensi seharusnya dirancang dengan hati-hati untuk memastikan bahwa risiko kontaminasi lingkungan, proses dan produk diminimalkan secara efektif. Proses saat merancang intervensi seharusnya mencakup pertimbangan dampak kritis terhadap aliran udara dan permukaan serta produk. Solusi teknis seharusnya digunakan bila memungkinkan untuk meminimalkan gangguan dari operator selama intervensi. Teknik aseptik seharusnya diperhatikan setiap saat, termasuk penggunaan alat steril yang tepat untuk manipulasi. Prosedur yang mencantumkan jenis intervensi inheren dan korektif, dan bagaimana melakukannya, seharusnya dievaluasi terlebih dulu melalui manajemen risiko dan APS dan terus diperbarui. Intervensi yang tidak terqualifikasi hanya boleh digunakan dalam keadaan di luar kebiasaan, dengan mempertimbangkan risiko yang terkait dengan intervensi dan disetujui oleh bagian pemastian mutu. Seharusnya dilakukan penilaian risiko terhadap rincian intervensi yang dilakukan, dicatat dan diinvestigasi sepenuhnya di bawah sistem mutu Industri Farmasi. Setiap intervensi yang tidak memenuhi syarat seharusnya dinilai secara menyeluruh oleh bagian pemastian mutu dan dipertimbangkan saat disposisi *batch*.
- 8.17 Intervensi dan penghentian jalur seharusnya dicatat pada catatan *batch*. Setiap penghentian jalur atau intervensi seharusnya didokumentasikan secara memadai pada catatan *batch* dengan menyebutkan waktu, durasi, dan operator yang terlibat (lihat angka 9.30).
- 8.18 Durasi setiap aspek penyiapan dan pengolahan aseptik seharusnya diminimalkan dan dibatasi pada lama waktu maksimum yang ditentukan dan divalidasi, termasuk:
- waktu tunggu (*holding time*) antara pembersihan, pengeringan dan sterilisasi peralatan, komponen, dan wadah;
 - waktu tunggu (*holding time*) untuk peralatan, komponen, dan wadah yang sudah disterilkan sebelum digunakan dan selama pengisian/perakitan;
 - waktu tunggu (*holding time*) untuk lingkungan yang sudah didekontaminasi, seperti RABS atau isolator sebelum digunakan;
 - waktu antara awal penyiapan produk dan sterilisasi atau penyaringannya melalui filter penahan mikroorganisme (jika ada), hingga akhir proses pengisian aseptik. Seharusnya ada lama waktu maksimum yang diizinkan untuk setiap produk yang mempertimbangkan komposisinya dan metode penyimpanan yang ditentukan;
 - waktu tunggu (*holding time*) untuk produk yang disterilkan sebelum diisi;
 - lama pengolahan aseptik; dan
 - lama pengisian.

- 8.19 Kegiatan aseptik (termasuk APS) seharusnya diamati secara reguler dan didokumentasikan oleh personel dengan keahlian khusus dalam pengolahan aseptik untuk memverifikasi kinerja operasi yang benar termasuk perilaku operator di ruang bersih dan penanganan terhadap praktik yang tidak sesuai.

Penyelesaian Produk Steril

- 8.20 Wadah kemasan primer terbuka seharusnya dijaga dalam kondisi kelas A dengan latar belakang sesuai teknologi yang digunakan seperti yang dijelaskan pada angka 4.24. Untuk vial yang ditutup sebagian atau spuit yang sudah terisi (lihat angka 8.128).
- 8.21 Wadah akhir seharusnya ditutup dengan metode yang sudah divalidasi dengan tepat.
- 8.22 Jika wadah akhir ditutup dengan fusi, misal Peniup-Pengisi-Penyegel (*Blow-Fill-Seal/BFS*), Pembentuk-Pengisi-Penyegel (*Form-Fill-Seal/FFS*), Injeksi Volume Kecil dan Besar (*Small and Large Volume Parenteral/SVP & LVP*), ampul kaca atau plastik, parameter kritis dan variabel yang memengaruhi integritas segel seharusnya dievaluasi, ditentukan, dikendalikan dan dipantau secara efektif selama operasi. Ampul kaca, unit BFS, dan wadah volume kecil (≤ 100 ml) yang ditutup dengan fusi seharusnya dilakukan pengujian integritas 100% menggunakan metode yang divalidasi. Untuk wadah volume besar (> 100 ml) yang ditutup dengan fusi, pengurangan pengambilan sampel dapat diterima jika dijustifikasi secara ilmiah dan berdasarkan data yang menunjukkan konsistensi proses yang ada, dan tingkat pengendalian proses yang tinggi. Inspeksi visual tidak dianggap sebagai metode uji integritas yang dapat diterima.
- 8.23 Sampel produk yang menggunakan sistem selain fusi seharusnya diambil dan diuji integritasnya menggunakan metode yang divalidasi. Frekuensi pengujian seharusnya didasarkan pada pengetahuan dan pengalaman terkait wadah dan sistem penutupan yang digunakan. Rencana pengambilan sampel yang dijustifikasi secara ilmiah seharusnya digunakan. Jumlah sampel seharusnya didasarkan pada informasi seperti manajemen pemasok, spesifikasi komponen pengemasan, dan pengetahuan proses.
- 8.24 Wadah yang disegel di bawah vakum seharusnya diuji setelah periode yang sesuai ditentukan untuk memastikan keadaan vakum dipertahankan, sebelum sertifikasi/pelulusan dan selama masa simpan.
- 8.25 Validasi terhadap integritas penutupan wadah seharusnya mempertimbangkan setiap persyaratan transportasi atau pengiriman yang dapat berdampak negatif terhadap integritas wadah (misal dengan dekompresi atau suhu yang ekstrem).
- 8.26 Bila peralatan yang digunakan untuk mencengkeramkan tutup vial dapat menyebarkan partikel dalam jumlah besar, seharusnya diambil tindakan untuk mencegah kontaminasi partikel seperti menempatkan peralatan di tempat yang terpisah secara fisik yang dilengkapi dengan ekstraksi udara yang memadai.

- 8.27 Penutupan vial dengan tutup aluminium pada produk yang diisi secara aseptik dapat dilakukan sebagai proses aseptik dengan menggunakan tutup yang disterilkan atau sebagai proses bersih di luar area pengolahan aseptik. Jika pendekatan yang terakhir diadopsi, vial seharusnya dilindungi oleh kondisi kelas A sampai meninggalkan area pengolahan aseptik, dan setelah itu vial yang ditutup harus dilindungi dengan pasokan udara kelas A sampai tutupnya dicengkeramkan. Lingkungan latar belakang yang mendukung pasokan udara kelas A seharusnya memenuhi minimal persyaratan kelas D. Jika proses penutupan merupakan proses manual, seharusnya dilakukan di bawah kondisi kelas A baik di dalam isolator yang dirancang dengan tepat ataupun di kelas A dengan latar belakang kelas B.
- 8.28 Sistem penutupan wadah untuk vial yang diisikan secara aseptik belum dianggap sempurna sampai tutup aluminium dicengkeramkan pada vial yang sudah tertutup *stopper*. Pencengkeraman (*crimping*) tutup aluminium seharusnya dilakukan segera setelah *stopper* ditutupkan pada vial.
- 8.29 Jika penutupan (*capping*) produk steril yang diisi secara aseptik dilakukan sebagai proses bersih dengan perlindungan pasokan udara kelas A, vial dengan tutup karet (*rubber stopper*) yang hilang atau tidak tertutup sempurna seharusnya ditolak sebelum proses penutupan (*capping*). Metode yang terqualifikasi dan secara otomatis dengan tepat untuk mendeteksi ketinggian *stopper* seharusnya tersedia.
- 8.30 Jika intervensi manusia diperlukan di tempat penutupan (*capping*) vial, tindakan teknis dan tindakan terorganisir yang tepat seharusnya digunakan untuk mencegah kontak langsung dengan vial dan untuk meminimalkan kontaminasi. RABS dan isolator dapat berguna untuk memastikan kondisi yang dipersyaratkan.
- 8.31 Seluruh wadah yang berisi produk parenteral seharusnya diperiksa satu per satu terhadap kontaminasi benda asing atau cacat lainnya. Klasifikasi cacat dan tingkat kekritisannya seharusnya ditentukan selama kualifikasi, berdasarkan risiko dan pengetahuan terhadap riwayat/kejadian sebelumnya. Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan minimal mencakup dampak kecacatan produk pada pasien, rute pemberian dan faktor lain yang relevan. Jenis cacat yang berbeda seharusnya dikategorikan dan kinerja *batch* dianalisis. *Batch* dengan tingkat cacat di luar kebiasaan, bila dibandingkan dengan jumlah cacat rutin pada proses (berdasarkan data rutin dan tren), seharusnya diinvestigasi. Pustaka cacat seharusnya dibuat dan mendokumentasikan semua kelas cacat yang diketahui. Pustaka cacat seharusnya digunakan untuk pelatihan personel produksi dan pemastian mutu. Cacat kritis seharusnya tidak ditemukan selama pengambilan sampel dari hasil inspeksi wadah yang memenuhi syarat. Setiap cacat kritis yang teridentifikasi harus diinvestigasi karena menunjukkan kemungkinan kegagalan proses inspeksi awal.
- 8.32 Jika inspeksi dilakukan secara manual, inspeksi seharusnya dilakukan di bawah kondisi pencahayaan dan latar belakang yang sesuai dan terkendali. Kecepatan dan ketepatan inspeksi seharusnya

dikendalikan dan dikualifikasi dengan tepat. Operator yang melakukan inspeksi seharusnya menjalani kualifikasi inspeksi visual paling sedikit setiap tahun (termasuk jika memakai kaca mata). Kualifikasi seharusnya dilakukan dengan menggunakan sampel yang sesuai dari kumpulan pustaka cacat Industri Farmasi/produsen dan dengan mempertimbangkan skenario terburuk (misal waktu inspeksi, kecepatan jalur di mana produk ditransfer ke operator oleh sistem konveyor, ukuran wadah atau kelelahan) dan seharusnya mencakup pertimbangan dari pemeriksaan penglihatan. Gangguan terhadap operator seharusnya diminimalkan dan seharusnya sering melakukan istirahat selama inspeksi sesuai yang ditetapkan.

- 8.33 Jika metode inspeksi dengan cara otomatis digunakan, proses inspeksi seharusnya divalidasi untuk mendeteksi cacat yang diketahui (yang dapat berdampak pada mutu atau keamanan produk) dan sama dengan, atau lebih baik daripada, metode inspeksi secara manual. Kinerja peralatan seharusnya diuji menggunakan cacat yang representatif sebelum memulai dan secara berkala pada seluruh *batch*.
- 8.34 Hasil inspeksi seharusnya dicatat dan jenis dan jumlah cacat seharusnya dibuat tren. Tingkat penolakan untuk berbagai jenis cacat juga seharusnya menjadi tren berdasarkan prinsip-prinsip statistik. Dampak terhadap produk di pasar seharusnya dinilai sebagai bagian dari investigasi ketika tren yang merugikan diamati.

Sterilisasi

- 8.35 Jika memungkinkan, produk jadi seharusnya disterilisasi akhir, menggunakan proses sterilisasi yang divalidasi dan dikendalikan, karena memberikan jaminan sterilitas yang lebih besar daripada proses filtrasi steril yang divalidasi dan terkendali dan/atau pengolahan aseptik. Jika produk tidak memungkinkan untuk dilakukan sterilisasi akhir, agar dipertimbangkan untuk menggunakan perlakuan panas akhir setelah pengolahan aseptik, dikombinasikan dengan proses aseptik untuk memberikan jaminan sterilitas yang lebih baik.
- 8.36 Pemilihan, desain dan lokasi peralatan dan siklus/program yang digunakan untuk sterilisasi seharusnya didasarkan pada prinsip dan data ilmiah yang menunjukkan keberulangan dan keandalan proses sterilisasi. Semua parameter seharusnya ditentukan, dan jika kritis, seharusnya dikendalikan, dipantau, dan dicatat.
- 8.37 Semua proses sterilisasi seharusnya divalidasi. Studi validasi seharusnya mempertimbangkan komposisi produk, kondisi penyimpanan dan waktu maksimum antara awal penyiapan produk atau bahan yang akan disterilkan dan sterilisasinya. Sebelum proses sterilisasi diadopsi, kesesuaian terhadap produk dan peralatan, dan efektivitasnya dalam mencapai kondisi sterilisasi yang diinginkan secara konsisten, di semua bagian dari setiap jenis muatan yang akan diproses, seharusnya divalidasi terutama dengan pengukuran fisik dan jika sesuai dengan Indikator Biologis (*Biological Indicator/BI*). Untuk sterilisasi yang efektif, seluruh produk, dan permukaan peralatan dan komponen seharusnya ditangani sesuai yang

dipersyaratkan, dan proses seharusnya didesain untuk memastikan bahwa hal ini dapat dicapai.

- 8.38 Perhatian khusus seharusnya diberikan bila metode sterilisasi produk yang diadopsi tidak dijelaskan dalam Farmakope edisi terkini, atau bila digunakan untuk produk yang bukan larutan dalam air. Jika memungkinkan, sterilisasi panas merupakan pilihan utama.
- 8.39 Pola muatan yang tervalidasi seharusnya ditetapkan untuk semua proses sterilisasi dan pola muatan seharusnya divalidasi ulang secara berkala. Muatan maksimum dan minimum juga seharusnya dipertimbangkan sebagai bagian dari strategi validasi muatan secara keseluruhan.
- 8.40 Validitas proses sterilisasi seharusnya ditinjau dan diverifikasi pada interval terjadwal berdasarkan risiko. Siklus sterilisasi panas harus divalidasi ulang dengan frekuensi minimum setidaknya setiap tahun untuk pola muatan yang dianggap sebagai kasus terburuk. Pola muatan lainnya harus divalidasi pada frekuensi yang dijustifikasi dalam CCS.
- 8.41 Parameter operasi rutin seharusnya ditetapkan dan dipatuhi untuk semua proses sterilisasi, misal parameter fisik dan pola muatan.
- 8.42 Seharusnya ada mekanisme untuk mendeteksi siklus sterilisasi yang tidak sesuai dengan parameter yang divalidasi. Setiap sterilisasi yang gagal atau sterilisasi yang menyimpang dari proses yang divalidasi (misal memiliki fase yang lebih panjang atau lebih pendek seperti siklus pemanasan) seharusnya diinvestigasi.
- 8.43 BI yang sesuai yang ditempatkan pada lokasi yang sesuai seharusnya dipertimbangkan sebagai metode tambahan untuk mendukung validasi proses sterilisasi. BI seharusnya disimpan dan digunakan sesuai dengan instruksi pabrik pembuat. Jika BI digunakan untuk mendukung validasi dan/atau untuk memantau proses sterilisasi (misal dengan etilen oksida), kontrol positif seharusnya diuji untuk setiap siklus sterilisasi. Jika BI digunakan, tindakan pengamanan yang ketat seharusnya diambil untuk menghindari transfer kontaminasi mikroba ke dalam proses pembuatan atau pengujian lainnya. BI saja, tidak dapat mengesampingkan parameter kritis lainnya dan unsur-unsur desain proses.
- 8.44 Keandalan BI merupakan hal yang penting. Pemasok seharusnya dikualifikasi dan kondisi transportasi dan penyimpanan seharusnya dikendalikan agar mutu BI tidak terganggu. Sebelum menggunakan *batch/lot* baru BI, populasi, kemurnian dan identitas organisme indikator *batch/lot* seharusnya diverifikasi. Untuk parameter kritis lainnya, misal nilai D, nilai Z, sertifikat *batch* yang diberikan oleh pemasok yang terkualifikasi biasanya dapat digunakan.
- 8.45 Seharusnya ada suatu cara yang jelas untuk membedakan produk, peralatan dan komponen, yang belum mengalami proses sterilisasi dari yang telah disterilkan. Peralatan seperti keranjang atau nampan yang digunakan untuk membawa produk, peralatan dan/atau komponen lain seharusnya diberi label yang jelas (atau dilacak secara elektronik) dengan nama produk dan nomor *batch* dan tanda apakah

produk tersebut telah disterilkan atau belum. Indikator seperti stiker autoklaf, atau indikator iradiasi dapat digunakan, jika sesuai, untuk menunjukkan apakah suatu *batch* (atau bahan *sub-batch*, komponen, peralatan) telah melewati proses sterilisasi atau tidak. Namun, indikator ini hanya menunjukkan bahwa proses sterilisasi telah terjadi, tetapi tidak menunjukkan sterilitas produk atau pencapaian tingkat jaminan sterilitas yang dipersyaratkan.

- 8.46 Catatan sterilisasi seharusnya tersedia untuk setiap proses sterilisasi. Setiap siklus seharusnya memiliki pengidentifikasi unik. Kesesuaiannya seharusnya dikaji dan disetujui sebagai bagian dari prosedur sertifikasi/pelulusan *batch*.
- 8.47 Bila diperlukan, bahan, peralatan dan komponen seharusnya disterilkan dengan metode yang divalidasi yang sesuai dengan bahan tertentu. Perlindungan yang sesuai setelah sterilisasi seharusnya disediakan untuk mencegah kontaminasi ulang. Jika barang yang disterilkan tidak segera digunakan setelah disterilisasi, barang tersebut seharusnya disimpan menggunakan kemasan yang disegel dengan benar dan waktu penyimpanan maksimum seharusnya ditetapkan. Jika dapat dijustifikasi, komponen yang telah dikemas dengan beberapa lapisan kemasan steril tidak perlu disimpan di ruang bersih, jika integritas dan konfigurasi kemasan steril memungkinkan barang siap didisinfeksi selama transfer oleh operator ke kelas A (misal dengan menggunakan beberapa penutup steril yang dapat dilepas pada setiap transfer dari tingkat yang lebih rendah ke tingkat yang lebih tinggi). Jika perlindungan dicapai dengan kemasan kedap dan tersegel, proses pengemasan ini seharusnya dilakukan sebelum sterilisasi.
- 8.48 Bila bahan, peralatan, komponen dan barang pendukung disterilkan dalam kemasan tertutup dan kemudian dipindahkan ke kelas A, hal ini seharusnya dilakukan dengan menggunakan metode tervalidasi yang sesuai (misal penyangga udara atau *pass-through hatch*) dengan disinfeksi pada bagian luar wadah yang tertutup. Penggunaan teknologi *rapid transfer port* (RTP) juga seharusnya dipertimbangkan. Metode ini seharusnya secara efektif dapat mengendalikan potensi risiko kontaminasi di area kelas A dan B. Prosedur disinfeksi juga seharusnya dapat terbukti efektif dalam mengurangi kontaminasi pada kemasan ke tingkat yang dapat diterima untuk memasukkan barang ke dalam area kelas B dan A.
- 8.49 Bila bahan, peralatan, komponen dan barang pendukung disterilisasi dalam kemasan atau wadah tertutup, kemasan seharusnya memenuhi syarat untuk meminimalkan risiko kontaminasi partikulat, mikroba, endotoksin/pirogen atau bahan kimia, dan kompatibel dengan metode sterilisasi yang dipilih. Proses penyegelan kemasan seharusnya divalidasi. Validasi seharusnya mempertimbangkan integritas *sterile protective barrier system*, waktu tunggu maksimum sebelum sterilisasi dan masa simpan maksimum yang ditetapkan untuk barang yang disterilkan. Integritas *sterile protective barrier system* untuk setiap barang yang disterilkan seharusnya diperiksa sebelum digunakan.
- 8.50 Untuk bahan, peralatan, komponen dan barang pendukung yang bukan merupakan bagian kontak langsung atau tidak langsung

dengan produk dan diperlukan untuk pengolahan aseptik tetapi tidak dapat disterilkan, proses disinfeksi dan transfer yang efektif dan tervalidasi seharusnya dilakukan. Barang tersebut, setelah didisinfeksi, seharusnya dilindungi untuk mencegah kontaminasi ulang. Barang tersebut, dan lainnya yang berpotensi sebagai sumber kontaminasi, seharusnya dimasukkan dalam program pemantauan lingkungan.

Sterilisasi Cara Panas

- 8.51 Setiap siklus sterilisasi panas seharusnya direkam baik secara elektronik atau dalam bentuk cetak, menggunakan peralatan dengan akurasi dan presisi yang sesuai. Sistem tersebut sedapat mungkin memiliki pengamanan dan/atau redundansi dalam hal instrumentasi pengendalian dan pemantauan, untuk mendeteksi siklus yang tidak sesuai dengan persyaratan parameter siklus yang divalidasi, dan menggugurkan atau membatalkan siklus ini (misal dengan menggunakan *probe* ganda yang terhubung ke sistem kendali dan pemantauan independen).
- 8.52 Posisi *probe* suhu yang digunakan untuk mengendalikan dan/atau merekam seharusnya ditentukan selama validasi dan dipilih berdasarkan desain sistem dan agar dapat merekam dan mewakili kondisi siklus rutin dengan benar. Studi validasi seharusnya didesain untuk menunjukkan kesesuaian sistem kendali dan pencatatan lokasi *probe*, dan seharusnya mencakup verifikasi terhadap fungsi dan lokasi *probe* dengan menggunakan *probe* pemantauan independen yang terletak pada posisi yang sama saat validasi.
- 8.53 Seluruh muatan seharusnya mencapai suhu yang diperlukan sebelum pengukuran periode waktu sterilisasi dimulai. Untuk siklus sterilisasi yang dikendalikan dengan menggunakan *probe* referensi di dalam muatan, seharusnya ada pertimbangan khusus untuk memastikan suhu *probe* muatan dikendalikan dalam kisaran suhu yang ditentukan sebelum dimulainya siklus.
- 8.54 Setelah menyelesaikan fase suhu tinggi dari siklus sterilisasi panas, tindakan pencegahan seharusnya dilakukan terhadap kontaminasi muatan yang disterilkan selama pendinginan. Cairan atau gas pendingin yang kontak dengan produk atau bahan yang disterilkan seharusnya disterilkan.
- 8.55 Dalam kasus di mana pelulusan parametrik telah diizinkan, sistem yang tangguh seharusnya diterapkan pada validasi siklus hidup produk dan pemantauan rutin terhadap proses pembuatan. Sistem ini seharusnya ditinjau secara berkala. Pedoman lebih lanjut mengenai pelulusan parametrik tercantum dalam Aneks 12 Pelulusan *Real Time* dan Pelulusan Parametrik.

Sterilisasi Cara Panas Basah

- 8.56 Sterilisasi panas basah dapat dicapai dengan menggunakan uap (kontak langsung atau tidak langsung) tetapi juga mencakup sistem lain seperti sistem *superheated water* (siklus kaskade atau perendaman) yang dapat digunakan untuk wadah yang mungkin

rusak oleh desain siklus lainnya (misal wadah, kantong BFS, kantong plastik).

- 8.57 Barang yang akan disterilkan, selain produk dalam wadah tertutup, seharusnya kering, dikemas dalam sistem barier pelindung yang memungkinkan pembuangan udara dan penetrasi uap serta mencegah kontaminasi ulang setelah sterilisasi. Semua barang yang dimuat seharusnya kering setelah dikeluarkan dari alat sterilisasi. Kekeringan muatan seharusnya dikonfirmasi dengan inspeksi visual sebagai bagian dari penerimaan proses sterilisasi.
- 8.58 Untuk siklus berpori/*porous cycle* (barang keras), waktu, suhu dan tekanan seharusnya digunakan untuk memantau proses dan dicatat. Setiap barang yang disterilkan seharusnya diperiksa dari kerusakan, keutuhan bahan kemas, dan kelembapan saat dikeluarkan dari autoklaf. Setiap barang yang ditemukan tidak sesuai dengan tujuan seharusnya dipindahkan dari area pembuatan dan diinvestigasi.
- 8.59 Untuk autoklaf yang mampu melakukan siklus sterilisasi *pre*-vakum, suhu seharusnya direkam pada saluran pembuangan selama periode sterilisasi. *Probe* muatan juga dapat digunakan jika sesuai, tetapi sistem pengendali seharusnya tetap terkait dengan validasi muatan. Untuk *steam-in-place*, suhu seharusnya direkam di lokasi pembuangan kondensat yang sesuai selama periode sterilisasi.
- 8.60 Validasi siklus berpori seharusnya mencakup perhitungan waktu ekuilibrium, waktu paparan, korelasi tekanan dan suhu serta kisaran suhu minimum/maksimum selama paparan. Validasi siklus cair seharusnya mencakup suhu, waktu dan F_0 . Parameter pengolahan kritis seharusnya ditentukan batasnya (termasuk toleransi yang sesuai) dan dikonfirmasi sebagai bagian dari validasi sterilisasi dan kriteria keberterimaan pada siklus rutin.
- 8.61 Uji kebocoran pada alat sterilisasi seharusnya dilakukan secara berkala (biasanya mingguan) bila fase vakum merupakan bagian dari siklus, atau setelah proses sterilisasi sistem dikembalikan ke tekanan yang lebih rendah dari lingkungan sekitar alat sterilisasi.
- 8.62 Seharusnya ada jaminan yang memadai untuk pembuangan udara sebelum dan selama sterilisasi bila proses sterilisasi mencakup penghilangan udara (misal muatan autoklaf berpori, ruang alat liofilisasi). Untuk autoklaf, seharusnya mencakup siklus uji penghilangan udara (biasanya dilakukan harian) atau penggunaan sistem pendeteksi udara. Muatan yang akan disterilkan seharusnya didesain untuk mendukung pembuangan udara yang efektif dan mudah menghilangkan pengembunan untuk mencegah penumpukan kondensat.
- 8.63 Distorsi dan kerusakan wadah yang tidak keras yang disterilisasi akhir, seperti wadah yang diproduksi dengan teknologi BFS atau FFS, seharusnya dicegah dengan desain dan pengendalian siklus yang sesuai (misal pengaturan tekanan yang benar, laju pemanasan dan pendinginan dan pola muatan).
- 8.64 Jika *steam-in-place* digunakan untuk sterilisasi (misal untuk pipa tetap, bejana dan ruang alat liofilisasi), sistem seharusnya didesain

dan divalidasi dengan tepat untuk memastikan semua bagian sistem diperlakukan sesuai yang dipersyaratkan. Sistem seharusnya dipantau untuk suhu, tekanan dan lama waktu sterilisasi pada lokasi yang sesuai selama penggunaan rutin untuk memastikan semua area, secara berulang, dapat disterilkan secara efektif. Lokasi tersebut seharusnya dapat mewakili lokasi yang paling lambat mencapai suhu sterilisasi selama validasi awal dan validasi rutin. Setelah sistem disterilkan dengan *steam-in-place*, sistem seharusnya tetap utuh dan, jika diperlukan dalam operasi, dipertahankan di bawah tekanan positif atau dilengkapi dengan filter ventilasi dan sterilisasi sebelum digunakan.

- 8.65 Dalam siklus muatan cair di mana *superheated water* digunakan sebagai media perpindahan panas, air panas seharusnya secara konsisten mencapai semua titik kontak yang diperlukan. Studi kualifikasi awal seharusnya mencakup pemetaan suhu seluruh muatan. Harus ada pemeriksaan rutin pada peralatan untuk memastikan bahwa nozel (tempat masuknya air ke alat sterilisasi) tidak tersumbat dan saluran pembuangan tetap bebas dari kotoran.
- 8.66 Validasi sterilisasi muatan cair dalam autoklaf *superheated water* seharusnya mencakup pemetaan suhu seluruh muatan dan studi penetrasi panas dan keberulangan proses. Semua bagian muatan seharusnya memanaskan secara merata dan mencapai suhu yang diinginkan untuk lama waktu yang ditentukan. *Probe* pemantauan suhu rutin seharusnya dikorelasikan dengan posisi kondisi terburuk yang diidentifikasi selama proses kualifikasi.

Sterilisasi Cara Panas Kering

- 8.67 Sterilisasi cara panas kering menggunakan udara atau gas dengan suhu tinggi untuk mensterilkan produk atau barang. Sterilisasi panas kering secara khusus digunakan untuk menghilangkan kontaminan yang sangat sulit dihilangkan secara panas seperti endotoksin/pirogen. Cara ini sering digunakan dalam penyiapan komponen untuk pengisian aseptik. Kombinasi waktu dan suhu di mana produk, komponen atau peralatan terpapar harus menghasilkan tingkat letalitas dan/atau inaktivasi endotoksin/pirogen yang memadai dan menghasilkan tingkat letalitas yang sama bila dioperasikan secara rutin dalam batas yang ditetapkan. Proses ini dapat dioperasikan dalam oven atau dalam terowongan dengan proses kontinu, misal untuk sterilisasi dan depirogenasi wadah kaca.
- 8.68 Terowongan sterilisasi/depirogenasi cara panas kering seharusnya dikonfigurasi untuk memastikan bahwa aliran udara melindungi integritas dan kinerja zona sterilisasi kelas A dengan mempertahankan perbedaan tekanan dan aliran udara yang sesuai melalui terowongan. Profil perbedaan tekanan udara seharusnya ditetapkan dan dipantau. Penyimpangan dari batas yang ditetapkan seharusnya diinvestigasi, jika diperlukan. Dampak dari setiap perubahan aliran udara seharusnya dinilai untuk memastikan profil pemanasan tetap terjaga. Semua udara yang dipasok ke terowongan seharusnya melewati setidaknya filter HEPA dan pengujian berkala (setidaknya dua kali setahun) seharusnya dilakukan untuk menunjukkan integritas filter udara. Setiap bagian terowongan yang

kontak dengan komponen yang disterilkan seharusnya disterilisasi atau didisinfeksi dengan tepat. Parameter proses kritis yang seharusnya dipertimbangkan selama validasi dan/atau pengolahan rutin seharusnya minimal mencakup:

- a. kecepatan ban berjalan atau waktu tinggal di dalam zona sterilisasi;
- b. suhu minimum dan suhu maksimum;
- c. penetrasi panas dari bahan/barang;
- d. distribusi/keseragaman panas; dan
- e. aliran udara ditentukan oleh profil perbedaan tekanan udara yang berkorelasi dengan studi distribusi dan penetrasi panas.

Selain butir-butir di atas perlu dipertimbangkan juga parameter proses kritis lain yang relevan dalam validasi dan/atau pengolahan rutin dengan sterilisasi cara panas kering.

- 8.69 Ketika proses termal digunakan sebagai bagian dari proses depirogenasi pada setiap komponen atau peralatan/bahan yang kontak produk, studi validasi seharusnya dilakukan untuk menunjukkan bahwa proses tersebut memberikan nilai F_h yang sesuai dan menghasilkan minimal $3\log_{10}$ pengurangan konsentrasi endotoksin. Ketika ini tercapai, tidak ada persyaratan tambahan untuk mendemonstrasikan sterilisasi dalam kasus ini.
- 8.70 Wadah-wadah yang dibubuhi (*spiked*) endotoksin seharusnya digunakan selama validasi dan dikelola dengan hati-hati melalui rekonsiliasi secara menyeluruh. Wadah-wadah tersebut seharusnya mewakili bahan yang biasanya diproses (dalam kaitannya dengan komposisi bahan pengemas, porositas, dimensi, volume nominal). Kuantifikasi endotoksin dan efisiensi pemulihan juga seharusnya ditunjukkan.
- 8.71 Oven panas kering biasanya digunakan untuk mensterilkan atau mendepirogenasi komponen pengemasan primer, bahan awal atau zat aktif tetapi dapat digunakan untuk proses lain. Oven seharusnya dipertahankan pada tekanan positif relatif terhadap area dengan tingkat kebersihan lebih rendah selama proses sterilisasi dan setelah sterilisasi kecuali integritas kemasan dipertahankan. Seluruh udara yang masuk ke oven seharusnya melewati filter HEPA. Parameter proses kritis yang seharusnya dipertimbangkan dalam kualifikasi dan/atau pengolahan rutin seharusnya minimal mencakup:
 - a. suhu;
 - b. periode/waktu paparan;
 - c. tekanan ruang (untuk menjaga tekanan berlebih);
 - d. kecepatan udara;
 - e. mutu udara di dalam oven;

- f. penetrasi panas bahan/barang (titik yang lambat panas);
- g. distribusi/keseragaman panas; dan
- h. pola muatan dan konfigurasi barang yang akan disterilisasi/depirogenasi termasuk muatan minimum dan maksimum.

Selain butir-butir di atas perlu dipertimbangkan juga parameter proses kritis lain yang relevan dalam kualifikasi oven panas kering dan/atau pengolahan rutin.

Sterilisasi Cara Radiasi

- 8.72 Sterilisasi dengan radiasi digunakan terutama untuk mensterilkan bahan dan produk yang peka terhadap panas. Iradiasi ultraviolet bukan merupakan metode sterilisasi yang dapat diterima. Panduan mengenai sterilisasi radiasi pengion tercantum dalam Aneks 10 Penggunaan Radiasi Pengion dalam Pembuatan Obat.
- 8.73 Prosedur validasi seharusnya memastikan bahwa pengaruh variasi densitas produk dan kemasan dipertimbangkan.
- 8.74 Jika sterilisasi cara radiasi dilakukan oleh pihak luar, maka seharusnya mengikuti ketentuan pada Bab 11 Kegiatan Alih Daya.

Sterilisasi dengan Etilen Oksida

- 8.75 Metode ini hanya boleh digunakan jika tidak ada metode lain yang dapat diterapkan. Selama validasi proses, seharusnya ditunjukkan bahwa:
 - a. tidak ada efek merusak pada produk; dan
 - b. dapat menghilangkan/mengurangi sisa gas etilen oksida (EO) dan zat hasil reaksi hingga batas yang dapat diterima, untuk produk atau bahan yang disterilisasi, dalam waktu dan kondisi yang sudah ditetapkan.
- 8.76 Kontak langsung antara gas dan sel mikroba adalah esensial, tindakan pencegahan seharusnya dilakukan untuk menghindarkan organisme yang mungkin terperangkap dalam bahan misal dalam kristal atau protein yang dikeringkan. Sifat, porositas dan jumlah bahan pengemas dapat memengaruhi proses secara signifikan.
- 8.77 Sebelum dipaparkan pada gas, bahan seharusnya disesuaikan dengan kelembapan dan suhu yang dipersyaratkan untuk proses. Jika uap digunakan untuk mengondisikan muatan untuk sterilisasi, seharusnya dengan mutu yang sesuai.
- 8.78 Setiap siklus sterilisasi seharusnya dipantau dengan BI yang sesuai, menggunakan jumlah unit uji yang sesuai yang didistribusikan ke seluruh muatan di lokasi yang ditentukan yang telah terbukti sebagai lokasi dengan kondisi terburuk selama validasi.

8.79 Parameter proses kritis yang dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari validasi proses sterilisasi dan pemantauan rutin minimal mencakup:

- a. konsentrasi gas EO;
- b. tekanan;
- c. jumlah gas EO yang digunakan;
- d. kelembapan relatif;
- e. suhu; dan
- f. durasi paparan.

Selain butir-butir di atas perlu dipertimbangkan juga parameter proses kritis lain yang relevan pada validasi proses sterilisasi dan pemantauan rutin.

Semua parameter di atas harus dicatat pada lembar pencatat selama siklus berlangsung dan merupakan bagian dari catatan *batch*.

8.80 Setelah sterilisasi, muatan seharusnya diaerasi untuk memungkinkan gas EO dan/atau zat hasil reaksi dihilangkan dari produk yang dikemas sampai ke tingkat yang telah ditentukan. Aerasi dapat terjadi di dalam ruang sterilisasi dan/atau di dalam ruang aerasi yang terpisah. Fase aerasi seharusnya divalidasi sebagai bagian dari validasi proses sterilisasi EO secara keseluruhan.

Filtrasi Produk yang Tidak Dapat Disterilkan dalam Wadah Akhirnya

8.81 Jika produk tidak dapat disterilisasi dalam wadah akhir, larutan atau cairan seharusnya disterilkan dengan penyaringan melalui filter sterilisasi (dengan ukuran pori nominal maksimum 0,22 µm yang telah divalidasi dengan tepat untuk mendapatkan filtrat steril) dan kemudian diisikan secara aseptik ke dalam wadah yang telah disterilkan sebelumnya. Pemilihan filter yang digunakan seharusnya memastikan bahwa filter tersebut kompatibel dengan produk dan sesuai dengan persetujuan izin edar (lihat angka 8.137).

8.82 Untuk mengurangi dan mengendalikan *bioburden* dalam cairan sebelum filtrasi/penyaringan akhir, dapat digunakan prefilter dan/atau filter sterilisasi di beberapa titik selama proses pembuatan. Karena potensi risiko tambahan dari proses filtrasi steril dibandingkan dengan proses sterilisasi lainnya, filtrasi tambahan melalui filter sterilisasi sedekat mungkin dengan titik pengisian, seharusnya dipertimbangkan sebagai bagian dari CCS.

8.83 Pemilihan komponen untuk sistem filtrasi dan interkoneksi serta pengaturannya dalam sistem filtrasi, termasuk *pre-filter*, seharusnya didasarkan pada atribut mutu kritis produk, dijustifikasi dan didokumentasikan. Sistem filtrasi seharusnya meminimalkan pembentukan serat dan partikel, tidak berkontribusi atau menyebabkan pertambahan pengotor sampai pada batas yang tidak dapat diterima, atau memiliki karakteristik yang sebaliknya

mengubah mutu dan efikasi produk. Demikian pula, karakteristik filter seharusnya kompatibel dengan cairan dan tidak terpengaruh oleh produk yang akan disaring. Adsorpsi komponen produk dan ekstraksi/pelarutan komponen filter seharusnya dievaluasi (lihat angka 8.137).

8.84 Sistem filtrasi seharusnya dirancang untuk:

- a. memungkinkan operasi dalam parameter proses yang divalidasi;
- b. menjaga sterilitas filtrat;
- c. meminimalkan jumlah koneksi aseptik antara filter untuk sterilisasi akhir dan pengisian akhir produk;
- d. memungkinkan prosedur pembersihan dilakukan jika diperlukan;
- e. memungkinkan prosedur sterilisasi, termasuk SIP, dilakukan jika diperlukan; dan
- f. memungkinkan untuk pengujian integritas di tempat (*in-place integrity testing*) terhadap filter sterilisasi akhir (0,22 μm), lebih dianjurkan sebagai sistem tertutup, baik sebelum maupun sesudah filtrasi jika diperlukan. Metode pengujian integritas di tempat seharusnya dipilih untuk menghindari dampak buruk pada mutu produk.

8.85 Filtrasi steril cairan seharusnya divalidasi sesuai dengan persyaratan Farmakope yang relevan. Validasi dapat dikelompokkan berdasarkan kekuatan atau variasi produk yang berbeda tetapi seharusnya dilakukan dalam kondisi terburuk. Alasan pengelompokkan seharusnya dijustifikasi dan didokumentasikan.

8.86 Selama validasi filter, jika memungkinkan, produk yang akan disaring seharusnya digunakan untuk pengujian retensi bakteri pada filter sterilisasi. Jika produk yang akan disaring tidak cocok untuk digunakan dalam pengujian retensi bakteri, produk pengganti yang sesuai seharusnya dijustifikasi untuk digunakan dalam pengujian. Organisme penantang yang digunakan dalam uji retensi bakteri seharusnya dijustifikasi.

8.87 Parameter filtrasi yang dipertimbangkan dan ditetapkan selama validasi seharusnya minimal mencakup:

- a. Cairan pembasah yang digunakan untuk pengujian integritas filter:
 - i. Hal ini seharusnya berdasarkan rekomendasi pabrik pembuat filter atau cairan yang akan disaring. Spesifikasi nilai uji integritas yang sesuai seharusnya ditetapkan.
 - ii. Jika sistem dibilas atau integritas diuji *in-situ* dengan cairan selain produk, tindakan yang tepat harus diambil untuk menghindari efek buruk pada mutu produk.

b. Kondisi proses filtrasi meliputi:

- i. waktu tunggu cairan sebelum proses filtrasi dan efeknya pada *bioburden*;
- ii. pengkondisian filter, dengan cairan jika perlu;
- iii. waktu filtrasi maksimum/waktu total filter kontak dengan cairan;
- iv. tekanan operasi maksimum;
- v. kecepatan aliran;
- vi. volume filtrasi maksimum;
- vii. suhu; dan
- viii. waktu yang dibutuhkan untuk menyaring volume larutan ruahan yang diketahui dan perbedaan tekanan yang akan digunakan di seluruh filter.

Selain butir-butir di atas perlu dipertimbangkan dan ditetapkan juga parameter filtrasi lain yang relevan pada validasi filter.

8.88 Pengendalian proses rutin harus diterapkan untuk memastikan kepatuhan terhadap parameter filtrasi yang divalidasi. Hasil parameter proses kritis seharusnya dicatat dalam catatan *batch*, minimal termasuk waktu minimum yang diperlukan untuk menyaring volume larutan ruahan yang diketahui, perbedaan tekanan yang melewati filter dan parameter proses kritis lain yang relevan. Setiap perbedaan yang signifikan dari parameter kritis selama pembuatan seharusnya didokumentasikan dan diinvestigasi.

8.89 Integritas perakitan filter yang disterilkan seharusnya diverifikasi dengan pengujian integritas sebelum digunakan (uji integritas setelah sterilisasi sebelum penggunaan (*pre-use post sterilisation integrity test*/PUPSIT), untuk memeriksa kerusakan dan hilangnya integritas yang disebabkan oleh penyiapan filter sebelum digunakan. Filter sterilisasi yang digunakan untuk mensterilkan cairan seharusnya dilakukan uji integritas non-destruktif setelah digunakan sebelum filter dilepas dari wadahnya. Proses uji integritas seharusnya divalidasi dan hasil uji seharusnya berkorelasi dengan kemampuan retensi mikroba dari filter yang ditetapkan selama validasi. Contoh metode pengujian yang digunakan antara lain *bubble point*, *diffusive flow*, *water intrusion* atau *pressure hold test*. Mungkin tidak selalu dapat melakukan PUPSIT karena kendala proses (misal penyaringan volume larutan yang sangat kecil). Dalam kasus ini, pendekatan alternatif dapat diambil asalkan penilaian risiko menyeluruh telah dilakukan dan kepatuhan dicapai dengan penerapan pengendalian yang tepat untuk mengurangi risiko sistem filtrasi non-integral. Hal-hal yang perlu dipertimbangkan dalam penilaian risiko tersebut seharusnya minimal mencakup:

- a. pengetahuan mendalam dan pengendalian proses sterilisasi filter untuk memastikan bahwa potensi kerusakan filter diminimalkan;

- b. pengetahuan mendalam dan pengendalian rantai pasokan untuk memasukkan:
 - i. fasilitas sterilisasi bila proses sterilisasi filter dikontrakkan;
 - ii. mekanisme transportasi yang ditetapkan;
 - iii. pengemasan filter yang disterilkan, untuk mencegah kerusakan filter selama pengangkutan dan penyimpanan; dan
- c. pengetahuan proses yang mendalam seperti:
 - i. jenis produk tertentu, termasuk beban partikel (*particle burden*) dan apakah ada risiko yang berdampak pada nilai integritas filter, seperti potensi untuk mengubah nilai pengujian integritas, sehingga menghalangi terdeteksinya filter yang bocor saat melakukan uji integritas filter setelah penggunaan; dan
 - ii. langkah-langkah pada pengolahan dan *pre-filter*, sebelum filtrasi sterilisasi akhir, yang akan menghilangkan beban partikel dan menjernihkan produk sebelum penyaringan steril.

Selain butir-butir di atas perlu dipertimbangkan juga risiko-risiko lain yang relevan dengan sistem filtrasi non-integral untuk dinilai.

- 8.90 Integritas filter gas dan ventilasi udara steril kritis yang berdampak langsung terhadap sterilitas produk seharusnya diverifikasi dengan pengujian setelah digunakan, dengan filter tetap berada di rakitan filter atau wadahnya.
- 8.91 Integritas filter ventilasi udara atau gas non-kritis seharusnya dikonfirmasi dan dicatat pada interval yang sesuai. Jika filter gas dipasang untuk waktu yang lama, pengujian integritas seharusnya dilakukan pada saat pemasangan dan sebelum penggantian. Durasi maksimum penggunaan seharusnya ditentukan dan dipantau berdasarkan risiko (misal mempertimbangkan jumlah maksimum penggunaan dan siklus perlakuan panas/sterilisasi yang diizinkan sebagaimana berlaku).
- 8.92 Pelembapan atau pembasahan yang tidak disengaja pada filter gas atau peralatan filter seharusnya dihindari.
- 8.93 Jika proses filtrasi sterilisasi telah divalidasi sebagai sistem yang terdiri dari beberapa filter untuk mencapai sterilitas pada cairan tertentu, sistem filtrasi dianggap sebagai unit sterilisasi tunggal dan semua filter dalam sistem seharusnya lulus uji integritas setelah digunakan.
- 8.94 Dalam sistem filtrasi redundan (di mana filter sterilisasi sekunder tersedia sebagai cadangan tetapi proses sterilisasi divalidasi hanya menggunakan satu filter), uji integritas setelah penggunaan filter sterilisasi utama seharusnya dilakukan dan jika ditunjukkan integral, maka uji integritas setelah penggunaan pada filter redundan tidak diperlukan. Namun, dalam hal kegagalan uji integritas setelah

penggunaan pada filter utama, uji integritas setelah penggunaan pada filter redundan seharusnya dilakukan, bersamaan dengan investigasi dan penilaian risiko untuk menentukan alasan terjadinya kegagalan uji filter utama.

- 8.95 Sampel *bioburden* seharusnya diambil dari produk ruahan dan segera sebelum penyaringan akhir steril. Dalam kasus filtrasi redundan diterapkan, sampel seharusnya diambil dari produk ruahan dan sebelum filter sterilisasi pertama. Sistem pengambilan sampel seharusnya dirancang agar tidak menimbulkan kontaminasi.
- 8.96 Filter sterilisasi produk seharusnya dibuang setelah pengolahan *batch* tunggal dan filter yang sama tidak boleh digunakan terus-menerus selama lebih dari satu hari kerja kecuali penggunaan tersebut telah divalidasi.
- 8.97 Jika pembuatan kampanye suatu produk telah dijustifikasi dengan tepat dalam CCS dan divalidasi, Industri Farmasi/produsen seharusnya:
- a. menilai dan mendokumentasikan risiko yang terkait dengan durasi penggunaan filter untuk proses filtrasi steril untuk cairan tertentu;
 - b. melakukan dan mendokumentasikan studi validasi dan kualifikasi yang efektif untuk menunjukkan bahwa durasi penggunaan filter untuk proses filtrasi steril tertentu dan untuk cairan tertentu tidak mengganggu kinerja filter tingkat sterilisasi akhir atau mutu filtrat;
 - c. mendokumentasikan durasi penggunaan maksimum yang divalidasi untuk filter dan menerapkan pengendalian untuk memastikan bahwa filter tidak digunakan di luar durasi maksimum yang divalidasi. Rekaman pengendalian ini harus dijaga; dan
 - d. menerapkan pengendalian untuk memastikan bahwa filter yang terkontaminasi dengan cairan atau residu bahan pembersih, atau dianggap rusak dengan cara lain, tidak digunakan lagi.

Teknologi Pembentukan-Pengisian-Penyegelan (*Form-Fill-Seal/FFS*)

- 8.98 Kondisi mesin FFS yang digunakan pada produk yang disterilisasi akhir seharusnya memenuhi persyaratan lingkungan sesuai ketentuan pada angka 8.3 dan 8.4. Kondisi mesin FFS yang digunakan dalam pembuatan aseptik seharusnya memenuhi persyaratan lingkungan sesuai ketentuan pada angka 8.10.
- 8.99 Kontaminasi terhadap lembaran bahan pengemas primer (lembaran bahan) yang digunakan dalam proses FFS seharusnya diminimalkan dengan pengendalian yang sesuai selama pembuatan, pemasangan dan penanganan komponen. Karena kekritisannya lembaran bahan, prosedur seharusnya diterapkan untuk memastikan bahwa lembaran bahan yang dipasok memenuhi spesifikasi yang ditentukan dan memiliki mutu yang sesuai, termasuk ketebalan dan kekuatan bahan, kontaminasi mikroba dan partikulat, serta integritas dan

artwork yang relevan. Frekuensi pengambilan sampel, *bioburden* dan, jika dapat diterapkan, tingkat endotoksin/pirogen dari lembaran bahan dan komponen terkait seharusnya ditentukan dan dikendalikan dalam sistem mutu Industri Farmasi dan dipertimbangkan dalam CCS.

- 8.100 Perhatian khusus seharusnya diberikan untuk memahami dan menilai pengoperasian peralatan, termasuk proses penyiapan, pengisian, penyegehan dan pemotongan, sehingga parameter proses kritis dipahami, divalidasi, dikendalikan dan dipantau dengan tepat.
- 8.101 Setiap gas yang kontak dengan produk, misal yang digunakan untuk mengembangkan wadah atau digunakan sebagai pelapis produk, seharusnya disaring dengan tepat, sedekat mungkin dengan titik penggunaan. Mutu gas yang digunakan dan efektivitas sistem filtrasi gas seharusnya diverifikasi secara berkala sesuai ketentuan pada angka 6.19 dan 6.20.
- 8.102 Pengendalian yang diidentifikasi selama kualifikasi mesin FFS seharusnya sejalan dengan CCS. Aspek yang seharusnya dipertimbangkan minimal mencakup:
 - a. penentuan batas zona kritis;
 - b. pengendalian dan pemantauan lingkungan, baik mesin maupun latar belakang di mana mesin ditempatkan;
 - c. persyaratan pakaian kerja personel;
 - d. pengujian integritas jalur pengisian produk dan sistem filtrasi (yang relevan);
 - e. durasi pembuatan *batch* atau pengisian secara kampanye;
 - f. pengawasan lembaran bahan, termasuk persyaratan untuk dekontaminasi atau sterilisasi lembaran bahan;
 - g. *cleaning-in-place* (CIP) dan SIP peralatan yang diperlukan; dan
 - h. pengoperasian mesin, pengaturan dan manajemen alarm (yang relevan).

Selain butir-butir di atas perlu dipertimbangkan juga aspek-aspek lain yang relevan untuk dikendalikan selama kualifikasi mesin FFS.

- 8.103 Parameter proses kritis untuk mesin FFS seharusnya ditentukan selama kualifikasi peralatan dan seharusnya minimal mencakup:
 - a. pengaturan untuk dimensi kemasan dan pemotongan yang seragam sesuai dengan parameter yang divalidasi;
 - b. pengaturan, penjagaan dan pemantauan suhu pembentukan yang divalidasi (termasuk pemanasan awal dan pendinginan), waktu dan tekanan pembentukan yang relevan;

- c. pengaturan, penjagaan dan pemantauan suhu penyegelan yang divalidasi, keseragaman suhu penyegelan di seluruh segel, waktu dan tekanan penyegelan yang relevan;
- d. suhu lingkungan dan produk;
- e. pengujian tiap *batch* terhadap kekuatan dan keseragaman segel kemasan;
- f. pengaturan volume, kecepatan, dan keseragaman pengisian yang benar;
- g. pengaturan terhadap pencetakan tambahan (*batch coding*), *embossing* atau *debossing* untuk memastikan integritas unit tidak terganggu; dan
- h. metode dan parameter untuk pengujian integritas wadah yang diisi (lihat angka 8.22).

Selain butir-butir di atas perlu dipertimbangkan juga parameter proses kritis lain yang relevan selama kualifikasi mesin FFS.

- 8.104 Prosedur yang tepat untuk verifikasi, pemantauan dan pencatatan parameter proses kritis mesin FFS dan operasi peralatan seharusnya diterapkan selama produksi.
- 8.105 Prosedur operasional seharusnya menjelaskan bagaimana mendeteksi dan memperbaiki masalah pada pembentukan dan penyegelan. Unit yang ditolak atau penyegelan yang bermasalah seharusnya dicatat dan diinvestigasi.
- 8.106 Prosedur perawatan yang tepat seharusnya ditetapkan berdasarkan risiko, dan mencakup rencana perawatan dan inspeksi terhadap perangkat yang kritis untuk efektivitas penyegelan unit. Setiap masalah yang diidentifikasi yang dapat berdampak pada mutu produk seharusnya didokumentasikan dan diinvestigasi.

Teknologi Peniupan-Pengisian-Penyegelan (*Blow-Fill-Seal/BFS*)

- 8.107 Mesin BFS yang digunakan untuk pembuatan produk yang disterilisasi akhir seharusnya dipasang paling sedikit di lingkungan kelas D. Kondisi pada titik pengisian seharusnya memenuhi persyaratan lingkungan sesuai ketentuan pada angka 8.3 dan 8.4.
- 8.108 Mesin BFS yang digunakan untuk pengolahan aseptik:
 - a. Untuk peralatan tipe *shuttle* yang digunakan pada pengisian aseptik, *parison* terbuka terhadap lingkungan dan oleh karena itu area di mana ekstrusi *parison*, cetakan-tiup dan penyegelan seharusnya memenuhi kondisi kelas A di zona kritis. Lingkungan pengisian seharusnya dirancang dan dijaga untuk memenuhi kondisi kelas A untuk batas mikroba dan partikel total, baik dalam kondisi “non operasional” maupun “operasional”.
 - b. Untuk peralatan tipe putar (*rotary-type*) yang digunakan untuk pengisian aseptik, *parison* umumnya tertutup terhadap

lingkungan setelah terbentuk, lingkungan pengisian di dalam *parison* seharusnya dirancang dan dijaga untuk memenuhi kondisi kelas A untuk batas mikroba dan partikel total baik dalam kondisi “non operasional” maupun “operasional”.

- c. Peralatan seharusnya dipasang paling sedikit di lingkungan kelas C, asalkan pakaian kelas A/B digunakan. Pemantauan mikrobiologis terhadap operator yang mengenakan pakaian kelas A/B di area kelas C, seharusnya dilakukan sesuai dengan prinsip manajemen risiko, dan batas serta frekuensi pemantauan diterapkan dengan mempertimbangkan aktivitas yang dilakukan oleh operator tersebut.
- 8.109 Karena terbentuknya partikel dari proses ekstrusi dan pemotongan polimer selama operasi, dan ukuran zona pengisian kritis mesin BFS yang terbatas, pemantauan kondisi “operasional” terhadap partikel total untuk mesin BFS tidak diharuskan. Namun, data seharusnya tersedia untuk menunjukkan bahwa desain peralatan telah memastikan bahwa zona kritis dari lingkungan proses pengisian akan memenuhi kondisi kelas A dalam kondisi “operasional”.
- 8.110 Pemantauan lingkungan mikroba pada proses BFS seharusnya berbasis risiko, dan dirancang sesuai dengan bagian Pemantauan Lingkungan dan Proses pada aneks ini. Pemantauan mikroba pada kondisi “operasional” seharusnya dilakukan dalam durasi penuh selama pengolahan kritis, termasuk perakitan peralatan. Untuk peralatan mesin BFS tipe putar (*rotary-type*), pemantauan zona pengisian kritis mungkin tidak dapat dilakukan.
- 8.111 Program pengendalian dan pemantauan lingkungan seharusnya mempertimbangkan bagian yang bergerak dan jalur aliran udara kompleks yang dihasilkan oleh proses BFS dan efek dari keluaran panas yang tinggi dari proses tersebut (misal melalui penggunaan studi visualisasi aliran udara dan/atau studi lain yang setara). Program pemantauan lingkungan juga seharusnya mempertimbangkan faktor-faktor seperti konfigurasi filter udara, integritas filter udara, integritas sistem pendingin (lihat angka 6.22), desain dan kualifikasi peralatan.
- 8.112 Udara atau gas lain yang kontak dengan permukaan kritis wadah selama ekstrusi, pembentukan atau penyegelan wadah yang dicetak seharusnya melewati penyaringan yang sesuai. Mutu gas yang digunakan dan efektivitas sistem penyaringan gas seharusnya diverifikasi secara berkala sesuai ketentuan pada angka 6.19 dan 6.20.
- 8.113 Kontaminasi partikulat dan mikroba dari granulat polimer seharusnya dicegah dengan desain, pengendalian, dan pemeliharaan yang sesuai terhadap sistem penyimpanan, pengambilan sampel dan distribusi granulat polimer.
- 8.114 Kemampuan sistem ekstrusi untuk memberikan jaminan sterilitas yang sesuai terhadap wadah cetakan seharusnya dipahami dan divalidasi. Frekuensi pengambilan sampel, *bioburden* dan, jika berlaku, tingkat endotoksin/pirogen dari polimer mentah seharusnya

ditentukan dan dikendalikan dalam sistem mutu Industri Farmasi dan dipertimbangkan dalam CCS.

- 8.115 Intervensi yang memerlukan penghentian pengisian dan/atau ekstrusi, pencetakan dan penyegelan dan, jika diperlukan, sterilisasi ulang mesin pengisi seharusnya ditetapkan dan dijelaskan dalam prosedur pengisian, dan termasuk dalam APS yang relevan (lihat angka 9.36, 9.37, dan 9.38).
- 8.116 Pengendalian yang diidentifikasi selama kualifikasi mesin BFS seharusnya sejalan dengan CCS. Aspek yang seharusnya dipertimbangkan minimal termasuk:
- a. penentuan batas zona kritis;
 - b. pengendalian dan pemantauan lingkungan, baik pada mesin maupun latar belakang di mana mesin ditempatkan;
 - c. persyaratan pakaian kerja personel;
 - d. uji integritas jalur pengisian produk dan sistem filtrasi (yang relevan);
 - e. durasi kampanye *batch* atau pengisian;
 - f. pengendalian granulat polimer, termasuk sistem distribusi dan suhu ekstrusi kritis;
 - g. CIP dan SIP peralatan yang diperlukan; dan
 - h. pengoperasian mesin, pengaturan dan manajemen alarm (yang relevan).

Selain butir-butir di atas perlu juga dipertimbangkan lebih lanjut aspek-aspek lain yang relevan dengan kualifikasi mesin BFS.

- 8.117 Parameter proses kritis pada mesin BFS seharusnya ditentukan selama kualifikasi peralatan dan seharusnya minimal mencakup:
- a. CIP dan SIP pipa produk dan jarum pengisi (*mandrel*);
 - b. pengaturan, penjagaan dan pemantauan parameter ekstrusi, termasuk pengaturan suhu, kecepatan dan penyetelan *throat extruder* untuk ketebalan *parison*;
 - c. pengaturan, penjagaan dan pemantauan suhu cetakan, termasuk laju pendinginan jika diperlukan untuk stabilitas produk;
 - d. penyiapan dan sterilisasi komponen tambahan yang ditambahkan ke dalam unit cetakan, misal tutup botol;
 - e. pengendalian lingkungan, pembersihan, sterilisasi dan pemantauan area ekstrusi, transfer dan pengisian kritis yang relevan;

- f. pengujian setiap *batch* untuk ketebalan dinding kemasan pada titik kritis wadah;
- g. pengaturan volume, kecepatan, dan keseragaman pengisian yang benar;
- h. pengaturan untuk tiap pencetakan tambahan (*batch coding*), *embossing* atau *debossing* untuk memastikan bahwa integritas dan mutu unit tidak terganggu;
- i. metode dan parameter untuk uji integritas terhadap 100% dari semua wadah yang diisi (lihat angka 8.22); dan
- j. pengaturan untuk pemotong atau pelubang yang digunakan untuk membuang sampah plastik di sekitar unit yang diisi (penghilangan *flash*);

Selain butir-butir di atas perlu juga dilakukan evaluasi lebih lanjut parameter dan proses kritis lain yang relevan dengan desain mesin BFS.

- 8.118 Prosedur yang tepat untuk verifikasi, pemantauan dan pencatatan parameter proses kritis mesin BFS dan pengoperasian peralatan seharusnya diterapkan selama produksi.
- 8.119 Prosedur operasional seharusnya menjelaskan bagaimana mendeteksi dan memperbaiki masalah pada peniupan, pembentukan dan penyegelan. Unit yang ditolak atau penyegelan yang bermasalah seharusnya dicatat dan diinvestigasi.
- 8.120 Jika proses BFS mencakup penambahan komponen ke dalam wadah cetakan (misal penambahan tutup ke botol LVP), komponen ini seharusnya didekontaminasi dengan tepat dan ditambahkan ke dalam proses dengan menggunakan proses yang bersih dan terkendali.
 - a. Untuk proses aseptik, penambahan komponen harus menggunakan komponen yang disterilkan sebelumnya dan dilakukan di kelas A, untuk memastikan sterilitas permukaan kritis.
 - b. Untuk produk yang disterilasi akhir, validasi proses sterilisasi akhir seharusnya memastikan sterilitas semua jalur produk yang kritis antara komponen dan wadah yang dicetak, termasuk area yang tidak dibasahi selama sterilisasi.
 - c. Prosedur pengujian seharusnya ditetapkan dan divalidasi untuk memastikan penyegelan yang efektif antara komponen dan wadah.
- 8.121 Prosedur perawatan yang tepat seharusnya ditetapkan berdasarkan risiko, dan mencakup rencana perawatan dan inspeksi terhadap barang kritis untuk penyegelan, integritas, dan sterilitas unit.
- 8.122 Cetakan yang digunakan untuk membentuk wadah dianggap sebagai peralatan kritis dan setiap perubahan atau modifikasi cetakan

seharusnya dilakukan penilaian terhadap integritas wadah produk jadi. Jika terindikasi ada perubahan pada integritas, penilaian harus didukung dengan validasi. Setiap masalah yang diidentifikasi yang dapat berdampak pada mutu produk seharusnya didokumentasikan dan diinvestigasi.

Liofilisasi

- 8.123 Liofilisasi merupakan suatu langkah proses kritis dan semua kegiatan yang dapat memengaruhi sterilitas produk atau bahan perlu dianggap sebagai perluasan proses aseptik terhadap produk yang disterilkan. Peralatan dan proses liofilisasi seharusnya didesain untuk memastikan sterilitas produk atau bahan dipertahankan selama liofilisasi, dengan mencegah kontaminasi mikroba dan partikel yang dapat terjadi antara pengisian produk dan penyelesaian proses liofilisasi. Semua tindakan pengendalian yang ada seharusnya ditentukan oleh CCS.
- 8.124 Sterilisasi alat liofilisasi dan peralatan terkait (misal nampan, cincin penyangga vial) seharusnya divalidasi dan waktu tunggu antara siklus sterilisasi dan penggunaan yang sesuai dengan uji tantangan APS (lihat angka 9.35). Alat liofilisasi seharusnya disterilkan secara teratur, berdasarkan desain sistem. Sterilisasi ulang seharusnya dilakukan setelah perawatan atau pembersihan. Alat liofilisasi yang disterilkan dan peralatan terkait seharusnya dilindungi dari kontaminasi setelah sterilisasi.
- 8.125 Alat liofilisasi dan area transfer *loading/unloading* produk seharusnya didesain untuk sejauh mungkin meminimalkan intervensi operator. Frekuensi sterilisasi alat liofilisasi seharusnya ditentukan berdasarkan desain dan risiko yang terkait dengan kontaminasi terhadap sistem selama penggunaan. Alat liofilisasi yang sistem *loading* atau *unloading* dilakukan secara manual tanpa pemisahan melalui teknologi barrier, harus disterilkan sebelum setiap *loading*. Alat liofilisasi yang sistem *loading* atau *unloading* dilakukan secara otomatis atau dilindungi oleh sistem barrier tertutup, frekuensi sterilisasinya seharusnya dijustifikasi dan didokumentasikan sebagai bagian dari CCS.
- 8.126 Integritas alat liofilisasi seharusnya dipertahankan setelah sterilisasi dan selama liofilisasi. Filter yang digunakan untuk menjaga integritas alat liofilisasi seharusnya disterilkan sebelum setiap penggunaan sistem dan hasil pengujian integritas seharusnya menjadi bagian dari sertifikasi/pelulusan *batch*. Frekuensi pengujian integritas terhadap vakum/kebocoran ruang seharusnya didokumentasikan dan kebocoran udara maksimum yang diizinkan ke dalam alat liofilisasi seharusnya ditentukan dan diperiksa pada awal setiap siklus.
- 8.127 Nampan liofilisasi seharusnya diperiksa secara teratur untuk memastikan tidak cacat atau rusak.
- 8.128 Hal-hal yang perlu dipertimbangkan pada desain *loading* (dan *unloading*, di mana bahan terlioilisasi masih tidak tersegel dan terbuka), minimal mencakup:

- a. Pola *loading* dalam alat liofilisasi seharusnya ditentukan dan didokumentasikan.
- b. Transfer wadah tertutup sebagian ke alat liofilisasi harus dilakukan di bawah kondisi kelas A setiap saat dan ditangani dengan cara yang dirancang untuk meminimalkan intervensi operator secara langsung. Teknologi seperti sistem konveyor atau sistem transfer portabel (misal *movable Laminar Air Flow/LAF*) seharusnya digunakan untuk memastikan bahwa kebersihan sistem yang digunakan untuk mentransfer wadah tertutup sebagian tetap terjaga. Sebagai alternatif, jika didukung oleh validasi, nampan yang ditutup di kelas A dan tidak dibuka kembali saat berada di area kelas B dapat digunakan untuk melindungi vial yang ditutup sebagian (misal kotak yang ditutup dengan benar).
- c. Pola aliran udara tidak boleh terpengaruh secara negatif oleh perangkat transportasi dan ventilasi zona *loading*.
- d. Wadah yang tidak disegel (seperti vial yang ditutup sebagian) seharusnya dijaga dalam kondisi kelas A dan seharusnya dipisahkan dari operator dengan teknologi barrier fisik atau tindakan lain yang sesuai.
- e. Jika penutupan dengan tutup karet belum selesai, produk yang dikeluarkan dari alat liofilisasi harus tetap dalam kondisi kelas A selama penanganan selanjutnya.
- f. Peralatan yang digunakan selama *loading* dan *unloading* alat liofilisasi (misal nampan, kantong, perangkat untuk memindahkan, pinset) harus steril.

Selain butir-butir di atas perlu juga dipertimbangkan lebih lanjut hal-hal lain yang relevan dengan desain *loading* dan *unloading* alat liofilisasi.

Sistem Tertutup

- 8.129 Penggunaan sistem tertutup dapat mengurangi risiko kontaminasi mikroba, partikel dan bahan kimia dari lingkungan yang berdekatan. Sistem tertutup seharusnya selalu didesain untuk mengurangi kebutuhan terhadap manipulasi manual dan risiko terkait.
- 8.130 Sangat penting untuk memastikan sterilitas dari semua permukaan yang kontak dengan produk dari sistem tertutup yang digunakan untuk pengolahan aseptik. Desain dan pemilihan setiap sistem tertutup yang digunakan untuk pengolahan aseptik seharusnya memastikan sterilitas dapat dipertahankan. Sambungan peralatan steril (misal tabung/pipa) ke jalur produk yang disterilkan setelah filter sterilisasi akhir seharusnya didesain untuk dihubungkan secara aseptik (misal dengan perangkat koneksi steril intrinsik).
- 8.131 Tindakan yang tepat seharusnya dilakukan untuk memastikan integritas komponen yang digunakan dalam koneksi aseptik. Untuk mencapai hal tersebut seharusnya ditentukan dan direkam dalam CCS. Uji integritas sistem yang tepat seharusnya dipertimbangkan

jika ada risiko yang membahayakan sterilitas produk. Penilaian pemasok seharusnya mencakup pengumpulan data terkait dengan mode kegagalan potensial (*potential failure modes*) yang dapat menyebabkan hilangnya sterilitas sistem.

- 8.132 Lingkungan latar belakang di mana sistem tertutup ditempatkan seharusnya didasarkan pada desain dan proses yang dilakukan. Untuk pengolahan aseptik dan di mana ada risiko yang dapat membahayakan integritas sistem, sistem seharusnya ditempatkan di kelas A. Jika sistem dapat ditunjukkan untuk tetap integral pada setiap penggunaan (misal melalui pengujian tekanan dan/atau pemantauan) maka area dengan kelas kebersihan lebih rendah dapat digunakan. Setiap transfer antar area dengan kelas kebersihan yang berbeda seharusnya dinilai secara menyeluruh (lihat angka 4.14). Jika sistem tertutup dibuka (misal untuk perawatan jalur pembuatan ruahan) maka seharusnya dilakukan di area dengan kelas kebersihan yang sesuai dengan bahan (misal kelas C untuk proses sterilisasi akhir atau kelas A untuk pengolahan aseptik) atau didisinfeksi dan dibersihkan lebih lanjut (dan sterilisasi jika terjadi proses aseptik).

Sistem Sekali Pakai (*Single Use Systems/SUS*)

- 8.133 SUS merupakan teknologi yang digunakan dalam pembuatan produk steril yang digunakan sebagai alternatif terhadap peralatan yang dapat digunakan berulang. SUS dapat berupa komponen individual atau terdiri dari beberapa komponen seperti kantong, filter, tabung, konektor, katup, botol penyimpanan, dan sensor. SUS seharusnya didesain untuk mengurangi kebutuhan terhadap manipulasi dan kompleksitas dari intervensi manual.
- 8.134 Ada beberapa risiko spesifik yang terkait dengan SUS yang seharusnya dinilai sebagai bagian dari CCS. Risiko-risiko ini minimal mencakup:
- a. interaksi antara produk dan permukaan yang kontak dengan produk (seperti adsorpsi, atau *leachable* dan *extractable*);
 - b. sifat rapuh dari bahan sistem SUS dibandingkan dengan sistem tetap yang dapat digunakan berulang;
 - c. peningkatan jumlah dan kompleksitas operasi manual (termasuk inspeksi dan penanganan sistem) dan koneksi yang dibuat;
 - d. kompleksitas perakitan;
 - e. kinerja pengujian integritas sebelum dan sesudah penggunaan filter sterilisasi (lihat angka 8.89);
 - f. risiko lubang dan kebocoran;
 - g. potensi untuk membahayakan sistem pada saat membuka kemasan luar; dan
 - h. risiko kontaminasi partikel.

Selain butir-butir di atas perlu juga dinilai lebih lanjut risiko lain yang relevan dengan SUS.

- 8.135 Proses sterilisasi SUS seharusnya divalidasi dan dibuktikan tidak berdampak buruk pada kinerja sistem.
- 8.136 Penilaian pemasok SUS termasuk sterilisasi sangat penting untuk pemilihan dan penggunaan sistem ini. Untuk SUS steril, verifikasi jaminan sterilitas harus dilakukan sebagai bagian dari kualifikasi pemasok dan bukti sterilisasi setiap unit seharusnya diperiksa pada saat diterima.
- 8.137 Adsorpsi dan reaktivitas produk dengan permukaan yang kontak dengan produk seharusnya dievaluasi dalam kondisi “operasional”.
- 8.138 Profil *extractable* dan *leachable* dari SUS dan setiap dampak pada mutu produk terutama jika sistem dibuat dari bahan berbasis polimer seharusnya dievaluasi. Penilaian seharusnya dilakukan pada setiap komponen untuk mengevaluasi penerapan data profil *extractable*. Untuk komponen yang dianggap berisiko tinggi terhadap *leachable*, termasuk yang dapat menyerap bahan yang diproses atau yang memiliki waktu kontak yang panjang, penilaian studi profil *leachable*, termasuk masalah keamanan, seharusnya dipertimbangkan. Saat melakukan simulasi pengolahan, seharusnya secara akurat mencerminkan kondisi pengolahan yang sebenarnya dan didasarkan pada alasan ilmiah.
- 8.139 SUS seharusnya didesain untuk menjaga integritas selama pengolahan di bawah kondisi “operasional” yang dimaksudkan. Perhatian pada integritas struktur sekali pakai diperlukan terutama terhadap kemungkinan paparan sistem pada kondisi yang lebih ekstrem (misal proses pembekuan dan *thawing*) baik selama pengolahan rutin atau transportasi. Hal ini seharusnya mencakup verifikasi bahwa perangkat koneksi steril intrinsik (baik disegel dengan panas maupun disegel secara mekanis) tetap integral dalam kondisi ini.
- 8.140 Kriteria keberterimaan seharusnya ditetapkan dan diterapkan pada SUS sesuai dengan risiko atau kekritisian produk dan prosesnya. Saat diterima, setiap bagian SUS diperiksa untuk memastikan bahwa sistem telah diproduksi, dipasok dan dikirim sesuai dengan spesifikasi yang disetujui. Pemeriksaan visual terhadap kemasan luar (misal tampilan karton luar, kantong produk), pencetakan label, dan peninjauan dokumen yang dilampirkan (misal sertifikat kesesuaian dan bukti sterilisasi) seharusnya dilakukan dan didokumentasikan sebelum digunakan.
- 8.141 Penanganan manual yang kritis dari SUS seperti perakitan dan koneksi seharusnya dikendalikan dengan tepat dan diverifikasi selama APS.

9. PEMANTAUAN LINGKUNGAN DAN PROSES

Umum

- 9.1. Program pemantauan lingkungan dan proses merupakan bagian dari CCS dan digunakan untuk memantau pengendalian yang dirancang untuk meminimalkan risiko kontaminasi mikroba dan partikel. Sistem pemantauan mikroba, partikel dan APS perlu dipertimbangkan sebagai satu kesatuan untuk mengonfirmasi keandalan desain, validasi, dan pengoperasian sistem yang dipantau. Hasil pemantauan masing-masing untuk mikroba, partikel dan APS tidak dapat dipertimbangkan secara individual sebagai indikator aseptis.
- 9.2. Program ini biasanya terdiri dari unsur-unsur berikut:
 - a. pemantauan lingkungan – partikel total;
 - b. pemantauan lingkungan dan personel – mikroba;
 - c. suhu, kelembapan relatif dan karakteristik khusus lainnya; dan
 - d. APS (hanya produk yang diproduksi secara aseptik).
- 9.3. Informasi dari sistem ini seharusnya digunakan untuk sertifikasi/pelulusan *batch* rutin dan untuk penilaian berkala selama pengkajian atau investigasi terhadap proses. Hal ini berlaku untuk sterilisasi akhir dan proses aseptik, namun kekritisannya dari dampak mungkin berbeda tergantung pada produk dan jenis proses.

Pemantauan Lingkungan dan Proses

- 9.4. Program pemantauan lingkungan seharusnya ditetapkan dan didokumentasikan. Tujuan dari program pemantauan lingkungan, yaitu untuk:
 - a. Memberikan jaminan bahwa ruang bersih dan peralatan udara bersih dapat terus-menerus mensuplai lingkungan dengan udara bersih yang sesuai dengan persyaratan desain dan ketentuan pedoman ini.
 - b. Secara efektif dapat mendeteksi ekskursi dari batas lingkungan yang memicu investigasi dan penilaian risiko terhadap mutu produk.

Penilaian risiko seharusnya dilakukan untuk menetapkan program pemantauan lingkungan yang komprehensif yaitu: lokasi pengambilan sampel, frekuensi pemantauan, metode pemantauan dan kondisi inkubasi (misal waktu, suhu, kondisi aerobik dan/atau anaerobik).

Penilaian risiko seharusnya dilakukan berdasarkan pengetahuan rinci tentang: input proses dan produk akhir, fasilitas, peralatan, kekritisannya proses dan langkah tertentu, seluruh langkah operasional terkait, data pemantauan rutin, data pemantauan yang diperoleh

selama kualifikasi dan pengetahuan terhadap flora mikroba spesifik yang diisolasi dari lingkungan.

Penilaian risiko seharusnya mencakup penentuan lokasi pemantauan kritis di mana keberadaan mikroorganisme dapat berdampak pada mutu produk (misal kelas A, area pengolahan aseptik, dan area kelas B yang secara langsung terhubung dengan area kelas A). Pertimbangan informasi lain seperti studi visualisasi udara juga seharusnya disertakan. Penilaian risiko seharusnya ditinjau secara teratur untuk memastikan efektivitas program pemantauan lingkungan. Program pemantauan seharusnya dipertimbangkan dalam konteks keseluruhan pada analisis tren dan CCS.

- 9.5. Pemantauan rutin ruang bersih, peralatan udara bersih, dan personel harus dilakukan dalam kondisi “operasional” di seluruh tahap pengolahan yang kritis, termasuk penyiapan peralatan.
- 9.6. Karakteristik lain, seperti suhu dan kelembapan relatif, seharusnya dikendalikan dalam kisaran yang sesuai dengan persyaratan produk/pengolahan/personel dan mendukung pemeliharaan terhadap standar kebersihan yang ditetapkan (misal kelas A atau B).
- 9.7. Pemantauan kelas A seharusnya menunjukkan kondisi pengolahan aseptik terjaga selama operasional kritis. Pemantauan seharusnya dilakukan di lokasi yang memiliki risiko kontaminasi tertinggi pada permukaan peralatan steril, wadah, tutup wadah dan produk. Pemilihan lokasi pemantauan, orientasi dan posisi perangkat pengambilan sampel seharusnya dijustifikasi dan sesuai untuk mendapatkan data yang dapat diandalkan dari zona kritis.
- 9.8. Metode pengambilan sampel seharusnya tidak menimbulkan risiko kontaminasi pada seluruh proses pembuatan.
- 9.9. Batas waspada yang tepat dan batas bertindak seharusnya ditetapkan untuk hasil pemantauan mikroba dan partikel total. Batas bertindak untuk maksimum partikel total dijelaskan pada Tabel 5 dan batas bertindak untuk maksimum mikroba dijelaskan pada Tabel 6. Namun, batas bertindak yang lebih ketat dapat diterapkan berdasarkan tren data, sifat proses atau sebagaimana ditentukan dalam CCS. Batas waspada untuk mikroba dan partikel total seharusnya ditetapkan berdasarkan hasil uji kualifikasi ruang bersih dan ditinjau secara berkala berdasarkan data tren *ongoing*.
- 9.10. Batas waspada untuk kelas A (hanya partikel total), kelas B, kelas C dan kelas D seharusnya diatur sedemikian rupa sehingga tren yang merugikan (misal sejumlah kejadian atau kejadian individual yang menunjukkan data penurunan pengendalian lingkungan) dideteksi dan ditangani.
- 9.11. Prosedur pemantauan seharusnya menjelaskan pendekatan terhadap tren. Tren seharusnya minimal mencakup:
 - a. peningkatan jumlah ekskursi dari batas bertindak atau batas waspada;

- b. ekskursi berturut-turut dari batas waspada;
- c. ekskursi reguler yang spesifik dari batas bertindak yang mungkin memiliki penyebab yang sama (misal ekskursi tunggal yang selalu terjadi setelah kegiatan perawatan berkala); dan
- d. perubahan jenis dan jumlah flora mikroba dan dominasi organisme tertentu. Perhatian khusus seharusnya diberikan bila ditemukan:
 - i. organisme yang dapat mengindikasikan hilangnya pengendalian;
 - ii. penurunan tingkat kebersihan; atau
 - iii. organisme yang mungkin sulit dikendalikan seperti mikroorganisme pembentuk spora dan jamur.

Selain butir-butir di atas perlu juga diidentifikasi lebih lanjut hal-hal lain yang relevan untuk dilakukan tren.

- 9.12. Pemantauan ruang bersih kelas C dan D dalam kondisi “operasional” seharusnya dilakukan berdasarkan data yang dikumpulkan selama kualifikasi dan data rutin untuk memungkinkan analisis tren yang efektif. Persyaratan batas waspada dan batas bertindak akan tergantung pada sifat operasional yang dilakukan. Batas bertindak dapat lebih ketat daripada yang tercantum dalam Tabel 5 dan Tabel 6.
- 9.13. Jika batas bertindak terlampaui, prosedur operasional seharusnya menetapkan investigasi akar masalah, penilaian dampak potensial terhadap produk (termasuk *batch* yang diproduksi antara pemantauan dan pelaporan) dan persyaratan untuk tindakan perbaikan dan tindakan pencegahan. Jika batas waspada terlampaui, prosedur operasional seharusnya menetapkan pengkajian dan tindak lanjut, yang mencakup pertimbangan untuk melakukan investigasi dan/atau tindakan perbaikan untuk menghindari penurunan lebih lanjut pada tingkat kebersihan.

Pemantauan Lingkungan (Partikel Total)

- 9.14. Program pemantauan partikel total seharusnya ditetapkan untuk memperoleh data untuk menilai potensi risiko kontaminasi dan memastikan pemeliharaan lingkungan untuk kegiatan steril dalam keadaan terkualifikasi.
- 9.15. Batas pemantauan lingkungan terhadap konsentrasi partikel di udara untuk setiap area tercantum dalam Tabel 5.

Tabel 5 Konsentrasi partikel total maksimum yang diizinkan untuk pemantauan.

| | | |
|-------|---|---|
| Kelas | Batas maksimum partikel total $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ | Batas maksimum partikel total dalam kondisi operasional $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ |
|-------|---|---|

| | Non operasional | Operasional | Non operasional | Operasional |
|---|--------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|
| A | 3 520 | 3 520 | 29 | 29 |
| B | 3 520 | 352 000 | 29 | 2 930 |
| C | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| D | 3 520 000 | Tidak ditetapkan (a) | 29 300 | Tidak ditetapkan (a) |

(a) Untuk kelas D, batas kondisi “operasional” tidak ditetapkan. Industri Farmasi/produsen seharusnya menetapkan batas kondisi operasional berdasarkan penilaian risiko dan data rutin, jika dapat diterapkan.

Catatan 1: Batas partikel yang tercantum dalam tabel untuk kondisi "non operasional" seharusnya dicapai setelah periode "pembersihan" singkat yang ditentukan selama kualifikasi (nilai pedoman kurang dari 20 menit) dalam keadaan tidak ada personel, setelah kegiatan selesai (lihat angka 4.33).

Catatan 2: Indikasi sesekali untuk jumlah partikel makro, terutama $\geq 5 \mu\text{m}$, dalam kelas A dapat dianggap sebagai angka palsu karena lonjakan elektris, *stray light*, kejadian tidak terduga, dll. Namun, hasil pembacaan partikel yang rendah secara berturut-turut atau teratur dapat menjadi indikasi terhadap kemungkinan terjadinya kontaminasi dan seharusnya diinvestigasi. Kejadian tersebut dapat mengindikasikan adanya kegagalan awal sistem filtrasi pasokan udara ruangan, kegagalan peralatan, atau mungkin juga merupakan indikasi dari kebiasaan yang tidak sesuai selama perakitan mesin dan kegiatan rutin.

- 9.16. Untuk kelas A, pemantauan partikel seharusnya dilakukan selama proses kritis berlangsung, termasuk perakitan alat.
- 9.17. Area kelas A seharusnya dipantau secara terus-menerus (untuk ukuran partikel ≥ 0.5 dan $\geq 5 \mu\text{m}$) dan dengan kecepatan aliran sampel yang sesuai (paling sedikit 28 liter (1ft³) per menit) sehingga semua intervensi, kejadian sementara dan kerusakan sistem dapat terekam.
- 9.18. Sistem seharusnya secara sering mengorelasikan setiap hasil sampel individu dengan batas waspada dan batas bertindak pada frekuensi sedemikian rupa sehingga setiap potensi ekskursi dapat diidentifikasi dan ditanggapi secara tepat waktu. Alarm seharusnya dipicu jika batas waspada terlampaui. Prosedur seharusnya menetapkan tindakan yang harus diambil dalam menanggapi alarm termasuk pertimbangan untuk melakukan pemantauan mikroba tambahan.
- 9.19. Sistem yang mirip dianjurkan untuk digunakan di area kelas B meskipun frekuensi pengambilan sampel dapat dikurangi. Area kelas B seharusnya dipantau pada frekuensi tersebut dan dengan ukuran sampel yang sesuai sehingga program dapat merekam setiap penambahan tingkat kontaminasi dan kegagalan sistem. Jika batas waspada terlampaui, alarm seharusnya terpicu.
- 9.20. Pemilihan sistem pemantauan seharusnya mempertimbangkan setiap risiko yang ditimbulkan oleh bahan yang digunakan dalam kegiatan pembuatan (misal yang melibatkan organisme hidup,

produk serbuk atau radiofarmaka) yang dapat menimbulkan bahaya biologis, kimia atau radiasi.

- 9.21. Dalam kasus di mana terdapat kontaminan karena proses yang terlibat dan berpotensi merusak penghitung partikel atau menimbulkan bahaya (misal organisme hidup, produk serbuk dan bahaya radiasi), frekuensi dan strategi yang digunakan seharusnya sedemikian rupa untuk memastikan klasifikasi lingkungan baik sebelum dan sesudah terpapar risiko. Peningkatan jumlah mikroba seharusnya dipertimbangkan untuk memastikan pemantauan yang komprehensif pada proses produksi. Selain itu, pemantauan seharusnya dilakukan selama kegiatan simulasi. Kegiatan tersebut seharusnya dilakukan pada interval yang tepat. Pendekatan tersebut seharusnya didefinisikan dalam CCS.
- 9.22. Ukuran sampel untuk pemantauan yang diambil dengan menggunakan sistem otomatis biasanya merupakan fungsi dari kecepatan pengambilan sampel dari sistem yang digunakan. Volume sampel tidak harus sama dengan yang digunakan untuk klasifikasi ruang bersih dan peralatan udara bersih. Volume sampel untuk pemantauan seharusnya dijustifikasi.

Pemantauan Lingkungan dan Personel (Mikroba)

- 9.23. Saat berlangsung kegiatan aseptik, pemantauan mikroba seharusnya sering dilakukan dengan menggunakan metode kombinasi seperti cawan papir, pengambilan sampel udara secara volumetris, sarung tangan, pakaian kerja, dan pengambilan sampel permukaan (misal dengan menggunakan cara usap dan cawan kontak). Metode pengambilan sampel yang digunakan seharusnya dijustifikasi di dalam CCS dan seharusnya ditunjukkan tidak berdampak buruk terhadap pola aliran udara di kelas A dan kelas B. Permukaan ruang bersih dan peralatan seharusnya dipantau pada akhir kegiatan.
- 9.24. Pemantauan mikroba juga seharusnya dilakukan di dalam ruang bersih ketika tidak ada kegiatan produksi (misal setelah disinfeksi, sebelum mulai produksi, pada penyelesaian *batch* dan setelah periode penghentian/*shutdown period*), dan di ruang terkait yang belum digunakan, untuk mendeteksi potensi insiden kontaminasi yang dapat memengaruhi pengendalian di dalam ruang bersih. Jika terjadi insiden, tambahan lokasi sampel dapat digunakan sebagai verifikasi terhadap efektivitas tindakan perbaikan (misal pembersihan dan disinfeksi).
- 9.25. Pemantauan mikroba udara secara terus-menerus di kelas A, misal pengambilan sampel udara atau cawan papir, seharusnya dilakukan selama durasi penuh pengolahan kritis, termasuk perakitan peralatan (penyiapan aseptik) dan pengolahan kritis. Pendekatan serupa seharusnya dipertimbangkan untuk ruang bersih kelas B berdasarkan risiko dampak pada pengolahan aseptik. Pemantauan seharusnya dilakukan sedemikian rupa sehingga semua intervensi, kejadian sementara dan tiap kegagalan sistem dapat diketahui dan setiap risiko yang disebabkan oleh intervensi pada kegiatan pemantauan dapat dihindari.

- 9.26. Penilaian risiko seharusnya digunakan untuk melakukan evaluasi penentuan lokasi, jenis dan frekuensi pemantauan terhadap personel berdasarkan aktivitas yang dilakukan dan kedekatannya dengan zona kritis. Pemantauan seharusnya mencakup pengambilan sampel terhadap personel secara berkala selama proses berlangsung. Pengambilan sampel terhadap personel seharusnya dilakukan sedemikian rupa sehingga tidak akan mengganggu proses. Seharusnya dipertimbangkan secara khusus untuk memantau personel setelah keterlibatan dalam intervensi kritis (minimal sarung tangan, tetapi mungkin memerlukan pemantauan terhadap bagian tertentu dari pakaian kerja sesuai proses yang dikerjakan) dan pada setiap meninggalkan ruang kelas B (sarung tangan dan pakaian kerja). Jika pemantauan sarung tangan dilakukan setelah intervensi kritis, sarung tangan luar seharusnya diganti sebelum melanjutkan aktivitas. Jika pemantauan pakaian kerja diperlukan setelah intervensi kritis, pakaian kerja seharusnya diganti sebelum aktivitas lebih lanjut di ruang bersih.
- 9.27. Pemantauan mikroba terhadap personel di area kelas A dan B seharusnya dilakukan. Jika kegiatan bersifat manual (misal peracikan atau pengisian aseptik), adanya peningkatan risiko seharusnya disertai dengan peningkatan pemantauan mikroba pada pakaian kerja dan dijustifikasi dalam CCS.
- 9.28. Apabila pemantauan rutin dilakukan oleh personel produksi, hal ini seharusnya diawasi secara teratur oleh unit mutu (lihat juga angka 8.19).
- 9.29. Penerapan sistem pemantauan alternatif yang sesuai seperti metode cepat (*rapid method*) seharusnya dipertimbangkan oleh Industri Farmasi/produsen untuk mempercepat deteksi masalah kontaminasi mikrobiologis dan untuk mengurangi risiko terhadap produk. Metode pemantauan mikroba cepat dan otomatis dapat diadopsi setelah validasi menunjukkan kesetaraan atau keunggulannya terhadap metode yang ditetapkan.
- 9.30. Metode dan peralatan pengambilan sampel yang digunakan seharusnya dipahami sepenuhnya dan prosedur seharusnya diterapkan untuk pengoperasian dan interpretasi hasil yang benar. Data pendukung untuk uji perolehan kembali (*recovery test*) dari metode pengambilan sampel yang dipilih seharusnya tersedia.
- 9.31. Batas bertindak untuk kontaminasi mikroba tercantum pada Tabel 6.

Tabel 6 Batas bertindak maksimum untuk kontaminasi mikroba

| Kelas | Sampel udara CFU /m3 | Cawan papar (diam. 90 mm) CFU/4 jam (a) | Cawan kontak (diam. 55mm), CFU/ plate (b) | Sarung tangan, termasuk lima jari pada kedua tangan, CFU/sarung tangan |
|-------|---------------------------|--|--|--|
| A | Tidak ada pertumbuhan (c) | | | |
| B | 10 | 5 | 5 | 5 |
| C | 100 | 50 | 25 | - |

| | | | | |
|---|-----|-----|----|---|
| D | 200 | 100 | 50 | - |
|---|-----|-----|----|---|

- (a) Cawan papar seharusnya dibuka di area kelas A dan B selama operasi (termasuk perakitan peralatan) dan diganti sesuai kebutuhan setelah maksimum 4 jam (waktu pemaparan seharusnya didasarkan pada validasi termasuk studi perolehan kembali dan tidak boleh berdampak negatif pada kesesuaian media yang digunakan).
 - Untuk area kelas C dan D, waktu pemaparan (maksimal 4 jam) dan frekuensi seharusnya ditentukan berdasarkan MRM.
 - Cawan papar individu dapat terpapar kurang dari 4 jam.
- (b) Kriteria keberterimaan pemantauan dengan cawan kontak berlaku untuk permukaan peralatan, ruangan dan pakaian kerja di dalam area kelas A dan B. Pemantauan pakaian kerja secara rutin biasanya tidak diperlukan untuk area kelas C dan D, tergantung pada fungsinya.
- (c) Perlu dicatat bahwa untuk kelas A, setiap pertumbuhan mikroba harus diinvestigasi.

Catatan 1: Perlu diperhatikan bahwa jenis metode pemantauan yang tercantum dalam tabel di atas merupakan contoh dan metode lain dapat digunakan selama memenuhi tujuan untuk memberikan informasi pada seluruh proses kritis di mana produk mungkin terkontaminasi (misal perakitan jalur aseptik, pengolahan aseptik, pengisian dan *loading* untuk liofilisasi).

Catatan 2: Batas diterapkan menggunakan CFU dan dicantumkan pada seluruh dokumen. Jika teknologi yang berbeda atau teknologi baru digunakan dan memberikan hasil dengan cara yang berbeda dari CFU, Industri Farmasi/produsen seharusnya menjustifikasi secara ilmiah mengenai batasan yang diterapkan dan jika mungkin mengorelasikan dengan CFU.

- 9.32. Setiap mikroorganisme yang terdeteksi di area kelas A dan B seharusnya diidentifikasi hingga tingkat spesies dan dampak potensial mikroorganisme tersebut pada mutu produk (untuk setiap *batch* yang terlibat) dan keadaan pengendalian secara keseluruhan seharusnya dievaluasi. Seharusnya juga dipertimbangkan untuk identifikasi mikroorganisme yang terdeteksi di area kelas C dan D (misal di mana batas bertindak atau batas waspada terlampaui) atau ditemukan:
- a. organisme yang dapat mengindikasikan hilangnya kendali;
 - b. penurunan tingkat kebersihan; atau
 - c. organisme yang mungkin sulit dikendalikan seperti mikroorganisme pembentuk spora dan jamur;
- pada frekuensi yang cukup untuk mempertahankan pemahaman terkini tentang flora spesifik di area ini.

Simulasi Proses Aseptik (juga dikenal sebagai *media fill*)

- 9.33. Verifikasi berkala terhadap efektivitas pengendalian yang diterapkan untuk pengolahan aseptik seharusnya mencakup APS yang menggunakan media nutrisi steril dan/atau pengganti produk (*surrogate*). APS seharusnya tidak dianggap sebagai sarana utama untuk memvalidasi proses aseptik atau aspek proses aseptik. Efektivitas proses aseptik seharusnya ditentukan melalui desain proses, kepatuhan terhadap sistem mutu Industri Farmasi dan pengendalian proses, pelatihan, dan evaluasi terhadap data pemantauan.
- 9.34. Pemilihan media nutrisi dan/atau pengganti yang tepat seharusnya dilakukan berdasarkan kemampuan media dan/atau pengganti produk (*surrogate*) untuk meniru karakteristik fisik produk yang dinilai dapat menimbulkan risiko pada sterilitas produk selama proses aseptik. Jika tahap pengolahan dapat secara tidak langsung memengaruhi pertumbuhan dari setiap kontaminasi mikroba yang masuk (misal semi-padat, serbuk, bahan padat, *microspheres*, *liposom*, dan formulasi lain di mana produk didinginkan atau dipanaskan atau diliofilisasi yang diproduksi secara aseptik), prosedur alternatif yang semirip mungkin dengan kegiatan seharusnya dikembangkan. Jika bahan pengganti, seperti larutan penyangga, digunakan pada APS, bahan tersebut seharusnya tidak menghambat pertumbuhan potensi kontaminasi.
- 9.35. APS seharusnya semirip mungkin dengan proses pembuatan aseptik rutin dan mencakup semua langkah pembuatan yang kritis, khususnya:
- APS seharusnya menilai semua kegiatan aseptik yang dilakukan setelah siklus sterilisasi dan dekontaminasi bahan yang digunakan dalam proses sampai pada titik di mana wadah disegel.
 - Untuk formulasi yang tidak dapat disaring, setiap langkah aseptik tambahan seharusnya dinilai.
 - Apabila pembuatan aseptik dilakukan di bawah atmosfer *inert*, gas *inert* seharusnya diganti dengan udara di dalam simulasi proses kecuali dimaksudkan untuk simulasi anaerobik.
 - Proses yang memerlukan penambahan serbuk steril seharusnya menggunakan bahan pengganti yang dapat diterima dalam wadah yang sama seperti yang digunakan dalam proses yang sedang dievaluasi.
 - Simulasi terpisah dari tiap unit operasi (misal proses pengeringan, pencampuran, *milling* dan pembagian serbuk steril) seharusnya dihindari. Setiap penggunaan simulasi per unit seharusnya didukung oleh justifikasi yang terdokumentasi dan memastikan bahwa jumlah total simulasi mencakup seluruh proses.
 - Prosedur simulasi proses untuk produk yang diliofilisasi seharusnya mewakili seluruh rantai pengolahan aseptik termasuk pengisian, transpor, *loading*, durasi *chamber dwell*, *unloading* dan penyegehan di bawah kondisi yang ditentukan,

didokumentasikan, dan dijustifikasi yang mewakili parameter operasi kondisi terburuk.

- g. Simulasi proses liofilisasi seharusnya meniru semua aspek proses, kecuali yang dapat memengaruhi pertumbuhan atau perolehan kembali kontaminan. Misal, pendidihan atau pembekuan larutan seharusnya dihindari. Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan dalam menentukan desain APS termasuk, jika berlaku:
 - i. penggunaan udara untuk mengembalikan kondisi vakum ke kondisi normal, menggantikan nitrogen atau gas proses lainnya;
 - ii. mereplikasi waktu tunggu maksimum antara sterilisasi alat liofilisasi dan penggunaannya;
 - iii. mereplikasi waktu tunggu maksimum antara filtrasi dan liofilisasi; dan
 - iv. aspek kuantitatif dari kondisi terburuk, misal jumlah nampan terbanyak, mereplikasi durasi *loading* terpanjang di mana ruangan liofilisasi terpapar pada lingkungan.
- 9.36. APS seharusnya mempertimbangkan berbagai manipulasi dan intervensi aseptik yang diketahui terjadi selama produksi normal serta kondisi terburuk, dan mempertimbangkan hal-hal berikut:
 - a. Intervensi inheren dan perbaikan yang mewakili proses rutin seharusnya dilakukan dengan cara dan frekuensi yang serupa dengan selama proses aseptik rutin.
 - b. Inklusi dan frekuensi intervensi dalam APS seharusnya didasarkan pada penilaian risiko terhadap sterilitas produk.
- 9.37. APS seharusnya tidak digunakan untuk menjustifikasi praktik yang menimbulkan risiko kontaminasi yang tidak perlu.
- 9.38. Dalam mengembangkan rencana APS, seharusnya dipertimbangkan hal-hal sebagai berikut:
 - a. Identifikasi kondisi kasus terburuk yang mencakup variabel yang relevan, seperti ukuran wadah dan kecepatan jalur, dan dampaknya terhadap proses. Hasil penilaian seharusnya menjustifikasi variabel yang dipilih.
 - b. Menentukan ukuran representatif dari kombinasi wadah-penutup yang akan digunakan untuk validasi. Pendekatan *bracketing* atau matriks dapat dipertimbangkan untuk validasi konfigurasi wadah-penutup yang sama untuk produk yang berbeda di mana kesetaraan proses dijustifikasi secara ilmiah.
 - c. Waktu tunggu maksimum yang diperbolehkan untuk produk dan peralatan steril terpapar selama proses aseptik.

- d. Volume yang diisi per wadah, yang seharusnya cukup untuk memastikan bahwa media kontak dengan semua peralatan dan permukaan komponen yang dapat mencemari produk steril secara langsung. Volume yang digunakan seharusnya menyediakan ruang (*headspace*) yang cukup untuk mendukung potensi pertumbuhan mikroba dan memastikan bahwa kekeruhan dapat dideteksi selama inspeksi.
- e. Persyaratan untuk penggantian setiap gas *inert* yang digunakan dalam proses pembuatan aseptik secara rutin oleh udara kecuali dimaksudkan untuk simulasi anaerobik. Dalam situasi ini, penyertaan simulasi anaerobik sesekali sebagai bagian dari strategi validasi keseluruhan harus dipertimbangkan (lihat angka 9.35 huruf c).
- f. Media nutrisi yang dipilih seharusnya mampu menumbuhkan kelompok mikroorganisme referensi yang ditentukan seperti yang dijelaskan oleh farmakope yang relevan dan isolat lokal yang sesuai.
- g. Metode deteksi kontaminasi mikroba seharusnya dijustifikasi secara ilmiah untuk memastikan bahwa kontaminasi dapat dideteksi secara andal.
- h. Simulasi proses seharusnya memiliki durasi yang cukup untuk menantang proses, operator yang melakukan intervensi, perubahan sesi kerja (*shift*) dan kemampuan lingkungan pengolahan untuk menyediakan kondisi yang sesuai untuk pembuatan produk steril.
- i. Jika Industri Farmasi/produsen mengoperasikan *shift* yang berbeda atau diperpanjang, APS seharusnya dirancang untuk mengetahui faktor-faktor khusus pada *shift* tersebut yang dinilai menimbulkan risiko pada sterilitas produk, misal durasi maksimum saat operator berada di ruang bersih.
- j. Menyimulasi interupsi pembuatan aseptik normal di mana proses terhenti (misal pergantian *shift*, pengisian ulang *dispensing vessel*, pemasukan peralatan tambahan).
- k. Memastikan bahwa pemantauan lingkungan dilakukan sesuai kebutuhan untuk produksi rutin, dan selama durasi simulasi proses.
- l. Jika pembuatan secara kampanye terjadi, seperti dalam penggunaan Teknologi Barrier atau pembuatan zat aktif steril, seharusnya dipertimbangkan untuk merancang dan melakukan simulasi proses sehingga menyimulasi risiko yang terkait dengan awal dan akhir kampanye dan mendemonstrasikan bahwa durasi kampanye tidak menimbulkan risiko apa pun.
- m. Kinerja APS yang dilakukan pada akhir produksi atau kampanye dapat digunakan sebagai jaminan tambahan atau tujuan investigasi; namun, penggunaannya seharusnya dijustifikasi dalam CCS dan seharusnya tidak menggantikan APS rutin. Jika digunakan, seharusnya ditunjukkan bahwa sisa produk tidak

berdampak negatif terhadap potensi perolehan kembali kontaminasi mikroba.

- 9.39. Untuk bahan aktif steril, ukuran *batch* seharusnya cukup besar untuk mewakili operasi rutin, menyimulasi intervensi pada kondisi terburuk, dan memungkinkan kontak dengan seluruh permukaan peralatan yang kontak dengan produk steril. Selain itu, semua bahan simulasi (pengganti atau media pertumbuhan) seharusnya dilakukan evaluasi terhadap mikroba. Jumlah bahan simulasi seharusnya cukup untuk melakukan evaluasi terhadap proses yang disimulasikan dan tidak boleh memengaruhi perolehan kembali mikroorganisme.
- 9.40. APS harus dilakukan sebagai bagian dari validasi awal, dengan paling sedikit 3 (tiga) uji simulasi memuaskan berturut-turut mencakup semua sesi kerja pada semua proses aseptik. APS seharusnya dilakukan setelah modifikasi signifikan terhadap cara kerja, fasilitas, sarana atau peralatan yang dinilai berdampak pada jaminan sterilitas produk misal modifikasi sistem tata udara (HVAC), peralatan, perubahan proses, jumlah sesi kerja dan jumlah personel, penghentian fasilitas (*shut down*) sesuai CCS. Seharusnya dipertimbangkan untuk melakukan APS setelah *batch* terakhir, sebelum penghentian aktivitas atau sebelum *decommissioning* atau relokasi jalur. APS seharusnya diulang 2 (dua) kali setahun (kira-kira setiap enam bulan) untuk setiap proses aseptik, setiap jalur pengisian dan setiap sesi kerja. Setiap operator seharusnya berpartisipasi dalam paling sedikit satu APS yang berhasil setiap tahun.
- 9.41. Jika operasi manual (misal pengolahan atau pengisian aseptik) terjadi, setiap jenis wadah, penutup wadah dan rangkaian peralatan seharusnya divalidasi terlebih dahulu dengan masing-masing operator berpartisipasi dalam minimal 3 (tiga) APS yang sukses berturut-turut dan divalidasi ulang dengan satu APS kira-kira setiap 6 (enam) bulan untuk setiap operator. Ukuran *batch* APS seharusnya sama dengan *batch* yang digunakan dalam proses pembuatan aseptik rutin.
- 9.42. Jumlah unit yang diproses (diisi) untuk APS seharusnya cukup untuk menyimulasikan secara efektif semua kegiatan yang mewakili proses pembuatan aseptik. Justifikasi untuk jumlah unit yang harus diisi seharusnya dicantumkan dengan jelas dalam CCS. Biasanya, minimal 5.000 (lima ribu) hingga 10.000 (sepuluh ribu) unit terisi. Untuk *batch* kecil (misal di bawah 5000 (lima ribu) unit), jumlah wadah untuk APS minimal seharusnya sama dengan ukuran *batch* produksi.
- 9.43. Unit APS yang telah diisi seharusnya dikocok, diputar atau dibalik sebelum inkubasi untuk memastikan media kontak dengan semua permukaan interior dalam wadah. Semua unit integral dari APS seharusnya diinkubasi dan dievaluasi, termasuk unit dengan cacat kosmetik atau yang telah melalui pemeriksaan pengawasan selama proses non-destruktif. Jika unit dibuang selama simulasi proses dan tidak diinkubasi, hal ini seharusnya sebanding dengan unit yang dibuang selama pengisian rutin, dan memenuhi kriteria unit yang dibuang (yaitu jenis intervensi, lokasi jalur, jumlah spesifik) yang tercantum dalam prosedur operasional standar produksi. Dalam

kasus apapun, unit yang dibuang selama intervensi pada APS tidak boleh lebih banyak daripada yang dibuang selama proses produksi. Contoh yang termasuk harus dibuang selama produksi rutin adalah setelah persiapan proses (*set-up*) atau setelah jenis intervensi tertentu. Untuk sepenuhnya memahami proses dan menilai risiko kontaminasi selama persiapan aseptik atau kesiapan jalur yang wajib, unit-unit yang dibuang ini biasanya diinkubasi secara terpisah, dan tidak perlu dimasukkan dalam kriteria keberterimaan untuk APS.

- 9.44. Jika proses mencakup bahan yang kontak dengan permukaan kontak produk tetapi kemudian dibuang (misal membilas dengan produk), bahan yang dibuang seharusnya disimulasikan dengan media nutrisi dan diinkubasi sebagai bagian dari APS, kecuali jika dapat ditunjukkan dengan jelas bahwa limbah dari proses ini tidak memengaruhi sterilitas produk.
- 9.45. Unit APS yang terisi seharusnya diinkubasi dalam wadah bening untuk memastikan deteksi visual pertumbuhan mikroba. Jika wadah produk tidak bening (misal kaca amber, plastik buram), wadah bening dengan konfigurasi yang identik dapat menggantikan wadah tersebut untuk membantu mendeteksi kontaminasi. Jika wadah bening dengan konfigurasi yang identik tidak dapat menggantikannya, metode yang sesuai untuk mendeteksi pertumbuhan mikroba seharusnya dikembangkan dan divalidasi. Mikroorganisme yang diisolasi dari unit yang terkontaminasi seharusnya diidentifikasi sampai ke tingkat spesies, untuk membantu dalam menentukan kemungkinan sumber kontaminan.
- 9.46. Unit APS yang terisi seharusnya diinkubasi tanpa penundaan yang tidak perlu untuk mencapai perolehan kembali mikroba kontaminan. Pemilihan kondisi dan durasi inkubasi seharusnya dijustifikasi secara ilmiah dan divalidasi untuk memberikan tingkat sensitivitas deteksi kontaminasi mikroba yang sesuai.
- 9.47. Setelah inkubasi selesai:
 - a. Unit APS yang terisi seharusnya diperiksa oleh personel yang telah dilatih dan terqualifikasi untuk mendeteksi kontaminasi mikrobiologis. Inspeksi seharusnya dilakukan dalam kondisi yang memudahkan identifikasi kontaminasi mikroba.
 - b. Seharusnya dilakukan kontrol positif terhadap sampel unit yang diisikan dengan menginokulasi dengan mikroorganisme referensi dan isolat lokal pada kisaran yang sesuai.
- 9.48. Target seharusnya nol pertumbuhan. Setiap unit yang terkontaminasi harus dianggap sebagai APS yang gagal dan seharusnya diambil tindakan sebagai berikut:
 - a. investigasi untuk menentukan akar penyebab yang paling mungkin;
 - b. penentuan dan pelaksanaan tindakan perbaikan yang tepat;

- c. APS berulang yang berhasil dan berturut-turut dalam jumlah yang cukup (biasanya minimal 3 (tiga)) seharusnya dilakukan untuk menunjukkan bahwa proses telah dikembalikan ke keadaan terkendali;
 - d. tinjauan segera terhadap semua catatan yang sesuai terkait dengan produksi aseptik sejak APS terakhir yang berhasil:
 - i. hasil tinjauan seharusnya mencakup penilaian risiko terhadap jaminan sterilitas *batch* yang diproduksi sejak APS terakhir yang berhasil;
 - ii. semua *batch* lain yang tidak diluluskan ke pasar seharusnya dimasukkan ke dalam ruang lingkup investigasi. Setiap keputusan mengenai status pelulusan *batch* tersebut seharusnya mempertimbangkan hasil investigasi;
 - e. semua produk yang telah diproduksi pada jalur setelah kegagalan APS harus dikarantina sampai investigasi terhadap kegagalan APS diselesaikan;
 - f. jika investigasi akar masalah menunjukkan bahwa kegagalan tersebut terkait dengan aktivitas operator, tindakan untuk membatasi aktivitas operator, hingga pelatihan ulang dan kualifikasi ulang, harus dilakukan; dan
 - g. produksi seharusnya dilanjutkan hanya setelah validasi ulang yang berhasil selesai dilaksanakan.
- 9.49. Semua operasi APS seharusnya didokumentasikan secara lengkap dan mencakup rekonsiliasi unit yang diproses (misal unit yang diisi, diinkubasi, dan tidak diinkubasi). Justifikasi untuk unit yang diisi dan tidak diinkubasi seharusnya dimasukkan dalam dokumentasi. Semua intervensi yang dilakukan selama APS seharusnya dicatat, termasuk waktu mulai dan akhir setiap intervensi dan personel yang terlibat. Semua data pemantauan mikroba serta data pengujian lainnya seharusnya dicatat dalam catatan *batch* APS.
- 9.50. Jika prosedur tertulis mengharuskan *batch* komersial dihentikan pada kondisi tertentu maka bila hal itu terjadi pada APS, maka pengoperasian APS harus juga dihentikan/digugurkan. Kasus seperti ini harus diinvestigasi dan didokumentasikan.
- 9.51. Validasi APS awal (dilakukan 3 (tiga) kali berturut-turut) seharusnya diulang bila:
- a. proses aseptik yang spesifik tidak beroperasi untuk waktu yang lama; atau
 - b. terdapat perubahan pada proses, peralatan, prosedur atau lingkungan yang berpotensi memengaruhi proses aseptik atau penambahan wadah produk baru atau kombinasi penutup wadah.

10. PENGAWASAN MUTU

- 10.1 Seharusnya tersedia personel dalam jumlah memadai dengan pelatihan dan pengalaman yang sesuai dalam bidang mikrobiologi, jaminan sterilitas dan pengetahuan tentang proses untuk mendukung desain kegiatan pembuatan, program pemantauan lingkungan, dan investigasi untuk menilai dampak dari setiap kejadian dari aspek mikrobiologis terhadap mutu dan keamanan produk steril.
- 10.2 Spesifikasi bahan baku, komponen dan produk seharusnya mencakup persyaratan batas mikroba, partikulat dan endotoksin/pirogen bila diperlukan berdasarkan hasil pemantauan dan/atau CCS.
- 10.3 Uji *bioburden* seharusnya dilakukan pada setiap *batch* untuk produk yang diisi secara aseptik dan produk yang disterilisasi akhir dan hasilnya dianggap sebagai bagian dari tinjauan *batch* akhir. Seharusnya ditetapkan batas terhadap *bioburden* segera sebelum filter sterilisasi akhir atau proses sterilisasi akhir, yang dikaitkan dengan efisiensi metode yang akan digunakan. Sampel seharusnya diambil untuk mewakili kondisi terburuk (misal pada akhir waktu tunggu). Jika parameter sterilisasi *overkill* ditetapkan untuk produk yang disterilisasi akhir, *bioburden* seharusnya dipantau pada interval terjadwal yang sesuai.
- 10.4 Terhadap produk yang diizinkan untuk pelulusan parametrik, program pemantauan *bioburden pre-sterilisasi* pendukung untuk produk yang diisi sebelum memulai siklus sterilisasi seharusnya dikembangkan dan uji *bioburden* seharusnya dilakukan pada setiap *batch*. Lokasi pengambilan sampel unit yang diisi sebelum sterilisasi seharusnya didasarkan pada skenario terburuk dan mewakili *batch*. Setiap organisme yang ditemukan selama pengujian *bioburden* seharusnya diidentifikasi dan ditentukan dampak terhadap efektivitas proses sterilisasi. Bila perlu, tingkat endotoksin/pirogen seharusnya dipantau.
- 10.5 Uji sterilitas yang diterapkan pada produk jadi seharusnya hanya dianggap sebagai bagian terakhir dari serangkaian tindakan pengendalian kritis untuk memastikan sterilitas. Hal ini tidak dapat digunakan untuk memastikan sterilitas produk yang tidak memenuhi desain, prosedur, atau parameter validasi. Uji sterilitas seharusnya divalidasi untuk produk yang bersangkutan.
- 10.6 Uji sterilitas seharusnya dilakukan dalam kondisi aseptik. Sampel yang diambil untuk pengujian sterilitas seharusnya mewakili seluruh *batch* tetapi secara khusus seharusnya mencakup sampel yang diambil dari bagian *batch* yang dianggap paling berisiko terhadap kontaminasi, misal:
 - a. untuk produk yang telah diisi secara aseptik, sampel seharusnya mencakup wadah yang diisi pada awal dan akhir *batch*. Sampel tambahan, misal diambil setelah intervensi kritis seharusnya dipertimbangkan berdasarkan risiko.

- b. untuk produk yang telah disterilisasi cara panas dalam wadah akhir, sampel yang diambil seharusnya mewakili lokasi kondisi terburuk (misal bagian yang berpotensi paling dingin atau paling lambat mencapai panas yang ditentukan dari setiap muatan).
- c. untuk produk yang telah liofilisasi, sampel diambil dari kondisi terburuk, misal lokasi yang paling berisiko dari setiap muatan/*load* liofilisasi.

Catatan: Jika proses pembuatan menghasilkan *sub-batch* (misal untuk produk yang disterilisasi akhir atau liofilisasi), maka sampel sterilitas dari setiap *sub-batch* harus diambil dan dilakukan uji sterilitas pada setiap *sub-batch*. Seharusnya juga dipertimbangkan untuk melakukan pengujian terpisah terhadap parameter lain pada produk jadi.

- 10.7 Untuk beberapa produk, tidak mungkin memperoleh hasil uji sterilitas sebelum pelulusan karena masa simpan produk terlalu pendek untuk memungkinkan penyelesaian uji sterilitas, misal produk radiofarmaka dan produk sel punca. Dalam kasus ini, seharusnya dipertimbangkan desain proses dan pemantauan tambahan dan/atau metode pengujian alternatif yang diperlukan untuk mengurangi risiko yang teridentifikasi. Hal ini seharusnya dinilai dan didokumentasikan
- 10.8 Setiap proses yang digunakan untuk mendekontaminasi permukaan luar wadah sampel untuk uji sterilitas sebelum diuji sterilitas (misal hidrogen peroksida teruapkan, ultraviolet), seharusnya tidak berdampak negatif terhadap sensitivitas metode pengujian atau keandalan sampel.
- 10.9 Media yang digunakan untuk pengujian produk seharusnya diuji pengawasan mutu sesuai dengan Farmakope Indonesia sebelum digunakan. Media yang digunakan untuk pemantauan lingkungan dan APS seharusnya diuji kemampuannya dalam memacu pertumbuhan (*growth promotion test/GPT*) sebelum digunakan, dengan menggunakan kelompok mikroorganisme referensi yang ditentukan dan dijustifikasi secara ilmiah dan termasuk isolat lokal (*in-house*) yang representatif. Biasanya pengujian pengawasan mutu media seharusnya dilakukan oleh pengguna akhir. Setiap *reliance* pada pengujian pengawasan mutu yang dialihdayakan atau hasil pengujian dari pemasok media seharusnya dijustifikasi dan kondisi transportasi dan pengiriman seharusnya dipertimbangkan secara menyeluruh dalam kasus ini.
- 10.10 Data pemantauan lingkungan dan data tren yang dihasilkan untuk area yang diklasifikasi seharusnya dikaji sebagai bagian dari sertifikasi/pelulusan *batch* produk. Seharusnya tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan tindakan yang akan diambil saat ditemukan data pemantauan lingkungan di luar tren atau melebihi batas yang ditetapkan. Untuk produk dengan masa simpan yang pendek, data pemantauan lingkungan pada saat pembuatan mungkin tidak tersedia; dalam kasus ini, pemenuhan persyaratan seharusnya mencakup tinjauan data pemantauan lingkungan terbaru yang tersedia. Industri Farmasi/produsen produk tersebut

seharusnya mempertimbangkan penggunaan metode cepat/alternatif.

- 10.11 Jika metode pengujian mikroba secara cepat dan terotomatisasi digunakan untuk tujuan pemantauan lingkungan pada pembuatan secara umum, metode ini harus divalidasi untuk produk atau proses yang bersangkutan.

GLOSARIUM

Alat koneksi steril intrinsik

Alat yang mengurangi risiko kontaminasi selama proses koneksi, koneksi ini bisa berupa penyegelan mekanis atau fusi.

Aliran udara searah

Aliran udara yang bergerak dalam satu arah, dengan cara yang kuat dan seragam, dan pada kecepatan yang cukup, untuk secara terus-menerus menyapu partikel menjauh dari area pengolahan atau pengujian kritis.

Aliran udara turbulen

Udara yang tidak searah. Udara turbulen di ruang bersih seharusnya membilas ruang bersih melalui pengenceran dengan aliran tidak searah dan memastikan pemeliharaan mutu udara yang dapat diterima.

Area bersih

Area dengan standar kebersihan partikel dan mikrobiologi yang ditentukan biasanya berisi sejumlah ruang bersih yang saling berhubungan.

Area terklasifikasi

Area yang berisi sejumlah ruang bersih (lihat definisi ruang bersih).

Asepsis

Suatu keadaan pengendalian yang dicapai dengan menggunakan area kerja aseptik dan melakukan aktivitas dengan cara yang mencegah kontaminasi mikroba pada produk steril yang terpapar.

Aseptic Process Simulation (APS)

Simulasi seluruh proses pembuatan aseptik untuk memverifikasi kemampuan proses untuk memastikan sterilitas produk. Mencakup semua operasi aseptik yang terkait dengan pembuatan rutin, misal perakitan peralatan, formulasi, pengisian, liofilisasi dan proses penyegelan yang diperlukan.

Bahan Baku

Setiap bahan yang dimaksudkan untuk digunakan dalam pembuatan produk steril, termasuk yang mungkin tidak muncul dalam produk obat akhir.

Barrier

Partisi fisik yang memberikan perlindungan area pengolahan aseptik (biasanya kelas A) dengan memisahkannya dari lingkungan latar belakang. Sistem seperti itu sering menggunakan Teknologi Barrier sebagian (RABS) atau Teknologi Barrier keseluruhan (isolator).

Batas bertindak

Tindakan relevan yang ditetapkan (misal batas mikroba, atau batas partikel di udara) yang, bila terlampaui, seharusnya memicu investigasi yang tepat dan tindakan perbaikan berdasarkan hasil investigasi.

Batas waspada

Ukuran relevan yang ditetapkan (misal batas mikroba, atau partikel di udara) yang memberikan peringatan dini tentang potensi penyimpangan dari kondisi operasi normal dan status yang divalidasi, yang tidak selalu memerlukan tindakan perbaikan tetapi memicu pengawasan dan tindak lanjut yang tepat untuk mengatasi masalah potensial. Batas waspada ditetapkan berdasarkan data tren rutin dan kualifikasi dan ditinjau secara berkala. Batas waspada dapat didasarkan pada sejumlah parameter termasuk tren yang merugikan, ekskursi individual di atas batas yang ditetapkan, dan kejadian berulang.

Bioburden

Jumlah total mikroorganisme yang terkait dengan item tertentu seperti personel, lingkungan pembuatan (udara dan permukaan), peralatan, kemasan produk, bahan baku (termasuk air), bahan dalam proses, atau produk jadi.

Bio-dekontaminasi

Proses menghilangkan *bioburden* mikroba melalui penggunaan bahan kimia pembunuh spora (*sporicidal chemical agents*).

Dead leg

Panjang pipa non-sirkulasi (di mana cairan mungkin tetap statis) yang lebih besar dari 3 (tiga) kali diameter pipa internal.

Decommissioning

Saat sebuah proses, peralatan, fasilitas, atau ruang bersih ditutup dan tidak akan digunakan lagi.

Dekontaminasi

Keseluruhan proses penghilangan atau pengurangan kontaminan (bahan kimia, limbah, residu, atau mikroorganisme) dari suatu area, objek, atau orang. Metode dekontaminasi yang digunakan (misal pembersihan, disinfeksi, sterilisasi) seharusnya dipilih dan divalidasi untuk mencapai tingkat kebersihan yang sesuai dengan tujuan penggunaan barang yang didekontaminasi. Lihat juga *Bio-dekontaminasi*.

Depirogenasi

Suatu proses yang dirancang untuk menghilangkan atau menonaktifkan bahan pirogenik (misal endotoksin) hingga jumlah minimum yang ditentukan.

Diagram Proses dan Instrumentasi/ *Process and Instrumentation Diagrams (P&ID)*

Diagram yang menunjukkan bagaimana peralatan proses terhubung dan dengan menggunakan simbol, mewakili arah aliran, sistem keselamatan dan pengendalian, nilai tekanan dan perpipaan penting lainnya serta detail instrumen suatu sistem. P&ID dikenal juga sebagai diagram perpipaan dan instrumentasi (*Piping and Instrumentation Diagram*).

Disinfeksi

Proses dimana pengurangan jumlah mikroorganisme dicapai dengan tindakan yang tidak reversibel pada suatu produk terhadap struktur atau metabolismenya, ke tingkat yang dianggap sesuai untuk tujuan yang ditentukan.

Endotoksin

Produk yang bersifat pirogen (yaitu lipopolisakarida) yang berasal dari dinding sel bakteri Gram negatif. Endotoksin dapat menyebabkan reaksi pada pasien yang menerima suntikan mulai dari demam hingga kematian.

Extractable

Zat kimia yang bermigrasi dari permukaan peralatan ke dalam produk atau bahan yang sedang diproses, akibat kontak dengan larutan tertentu pada kondisi ekstrem.

Filter HEPA

Filter udara partikulat efisiensi tinggi yang ditentukan sesuai dengan standar internasional yang relevan.

Filter sterilisasi

Filter yang bila divalidasi dengan tepat, akan dapat menghilangkan mikroba penantang tertentu dari cairan atau gas dan menghasilkan efluen steril. Biasanya filter tersebut memiliki ukuran pori yang sama atau kurang dari 0,22 µm.

First Air

Udara yang disaring yang tidak terinterupsi sebelum kontak dengan produk dan permukaan yang kontak dengan produk, yang berpotensi menambah kontaminasi udara sebelum mencapai zona kritis.

Indikator Biologis (*Biological Indicator/BI*)

Suatu populasi mikroorganisme yang diinokulasikan pada media yang sesuai (misal larutan atau media lain dalam wadah yang tertutup) dan ditempatkan di dalam alat sterilisasi atau ruang muat atau lokasi ruangan untuk menentukan

efektivitas siklus sterilisasi atau disinfeksi dari proses fisik atau kimia. Mikroorganisme tantangan dipilih dan divalidasi berdasarkan ketahanannya terhadap proses yang diberikan. Nilai D lot yang digunakan, jumlah mikroba, dan kemurnian menentukan mutu indikator biologis.

Intervensi Inheren

Intervensi yang merupakan bagian integral dari proses aseptik dan diperlukan baik untuk pengaturan, operasi rutin dan/atau pemantauan (misal perakitan aseptik, pengisian wadah, pengambilan sampel lingkungan). Intervensi inheren ditetapkan melalui prosedur atau instruksi kerja untuk pelaksanaan proses aseptik.

Intervensi korektif

Intervensi yang dilakukan untuk memperbaiki atau mengatur proses aseptik selama pelaksanaannya. Hal ini mungkin tidak terjadi pada frekuensi yang ditetapkan dalam proses aseptik rutin. Contohnya termasuk seperti memperbaiki kemacetan komponen, menghentikan kebocoran, mengatur sensor, dan mengganti komponen peralatan.

Intervensi kritis

Intervensi (bersifat korektif atau inheren) ke dalam zona kritis.

Isolator

Suatu area tertutup yang memungkinkan untuk dapat dilakukan proses bio-dekontaminasi pada bagian dalam dengan hasil yang konsisten. Zona kerja internal isolator harus memenuhi kondisi kelas A dan memberikan isolasi terus menerus tanpa kompromi dari lingkungan eksternal (misal udara dan personel ruang bersih di sekitarnya). Secara umum ada dua jenis isolator:

- a. Sistem isolator tertutup meniadakan kontaminasi eksternal terhadap bagian dalam isolator dengan melakukan transfer bahan melalui koneksi aseptik ke peralatan tambahan (dengan kelas kebersihan sama dengan isolator kelas A), dan tidak membuka ke arah lingkungan sekitarnya. Sistem tertutup tetap tersegel selama kegiatan.
- b. Sistem isolator terbuka dirancang untuk memungkinkan bahan masuk dan/atau keluar secara kontinu atau semi-kontinu melalui peralatan tambahan (dengan kelas kebersihan sama dengan isolator kelas A), selama kegiatan melalui satu atau lebih bukaan. Bukaan direkayasa (misal menggunakan tekanan berlebih secara terus-menerus) untuk meniadakan masuknya kontaminan eksternal ke dalam isolator.

Isolat lokal

Perwakilan yang sesuai dari mikroorganisme yang sering ditemukan pada lokasi tertentu melalui pemantauan lingkungan di dalam zona/area yang diklasifikasikan terutama area kelas A dan B, pemantauan personel atau hasil uji sterilitas positif.

Klasifikasi ruang bersih

Metode penilaian tingkat kebersihan udara terhadap spesifikasi ruang bersih atau peralatan udara bersih dengan mengukur konsentrasi partikel total.

Kondisi terburuk

Serangkaian kondisi yang mencakup batas dan keadaan pengolahan, termasuk yang berada dalam standar prosedur operasional, yang kemungkinan terbesar menyebabkan kegagalan proses atau produk (bila dibandingkan dengan kondisi ideal). Kondisi tersebut memiliki potensi tertinggi, tetapi tidak selalu mengakibatkan kegagalan produk atau proses.

Kontaminasi

Masuknya pengotor yang bersifat mikrobiologis (jumlah dan jenis mikroorganisme, pirogen), atau partikel asing yang tidak diinginkan, pada bahan baku, produk antara, zat aktif atau produk obat selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan yang berpotensi berdampak buruk pada mutu produk.

Kualifikasi cara mengenakan pakaian kerja

Suatu program yang menetapkan, baik pada awal maupun secara berkala, kemampuan personel untuk mengenakan pakaian kerja secara lengkap.

Kualifikasi ruang bersih

Metode penilaian tingkat kepatuhan dari ruang bersih yang terklasifikasi atau peralatan udara bersih sesuai dengan tujuan penggunaan.

Leachable

Zat kimia yang bermigrasi ke dalam produk dari permukaan peralatan proses yang kontak dengan produk pada kondisi normal atau dari wadah yang digunakan untuk menyimpan produk pada kondisi normal.

Liofilisasi

Proses pengeringan fisik-kimia yang dirancang untuk menghilangkan pelarut, dengan cara sublimasi, dari sistem larutan dalam air dan sistem larutan bukan air, terutama untuk mencapai stabilitas produk atau bahan. Liofilisasi identik dengan istilah pengeringan beku.

Nilai-D

Nilai parameter sterilisasi (durasi atau dosis serap) yang diperlukan untuk mengurangi jumlah organisme hidup hingga 10 (sepuluh) persen dari jumlah awal.

Nilai Z

Perbedaan suhu yang menyebabkan perubahan 10 (sepuluh) kali lipat dalam nilai D dari indikator biologis.

Operator

Setiap individu yang berpartisipasi dalam operasi pengolahan, termasuk pengaturan jalur, pengisian, perawatan, atau personel lain yang terkait dengan kegiatan pembuatan.

Parison

"Tabung" polimer yang diekstrusi oleh mesin BFS tempat wadah dibentuk.

Pasien

Manusia termasuk partisipan dalam uji klinik.

Pass-through hatch

Identik dengan penyangga udara (lihat definisi penyangga udara) tetapi biasanya berukuran lebih kecil.

Perlakuan panas akhir setelah pengolahan aseptik

Proses pemanasan basah yang digunakan setelah pengisian aseptik yang telah ditunjukkan untuk memberikan tingkat jaminan sterilitas (*sterility assurance level/SAL*) $\leq 10^{-6}$ tetapi di mana persyaratan sterilisasi uap tidak terpenuhi (misal, $F_0 \geq 8$ menit). Hal ini mungkin juga bermanfaat dalam destruksi virus yang mungkin tidak dapat dihilangkan melalui penyaringan.

Pirogen

Zat yang menyebabkan reaksi demam pada pasien yang menerima suntikan.

Pasokan udara kelas A

Udara yang dilewatkan melalui filter yang terqualifikasi yang mampu menghasilkan udara dengan mutu partikel total kelas A, tetapi tanpa persyaratan untuk melakukan pemantauan partikel total secara terus menerus atau memenuhi batas pemantauan mikroba kelas A. Khususnya digunakan untuk melindungi vial yang sudah tertutup sempurna dengan tutup karet dimana tutup aluminium belum dicengkeramkan.

Pembersihan

Proses untuk menghilangkan kontaminasi misal residu produk atau residu disinfektan.

Pembuatan secara kampanye (*campaign manufacture*)

Pembuatan serangkaian *batch* produk yang sama secara berurutan dalam periode waktu tertentu dengan kepatuhan yang ketat terhadap ketentuan pengendalian yang ditetapkan dan divalidasi.

Penyangga udara

Ruang tertutup dengan pintu yang saling mengunci, dibangun untuk menjaga pengendalian tekanan udara antara ruang yang berdekatan (umumnya dengan standar kebersihan udara yang berbeda). Maksud dari penyangga udara yaitu untuk mencegah masuknya materi partikel dan kontaminasi mikroorganisme dari area yang kurang terkendali.

Penyiapan/pengolahan aseptik

Penanganan produk, wadah, dan/atau perangkat steril dalam lingkungan yang terkendali di mana pasokan udara, bahan dan personel diatur untuk mencegah kontaminasi mikroba, endotoksin/pirogen, dan partikel.

Permukaan kritis

Permukaan yang mungkin kontak langsung dengan, atau secara langsung memengaruhi, produk steril atau wadah atau penutupnya. Permukaan kritis dibuat steril sebelum dimulainya kegiatan pembuatan, dan sterilitas dipertahankan selama pengolahan.

Produk Steril

Untuk tujuan Aneks ini, produk steril mengacu pada satu atau lebih unsur yang disterilkan yang terpapar pada kondisi aseptik dan pada akhirnya membentuk zat aktif steril atau produk akhir steril. Unsur-unsur ini meliputi wadah, penutup, dan komponen produk obat jadi. Atau, produk yang dibuat steril melalui proses sterilisasi akhir.

Proses aseptik secara manual

Proses aseptik di mana operator secara manual mencampur, mengisi, menempatkan dan/atau menyegel wadah terbuka yang berisi produk steril.

Restricted Access Barrier System (RABS)

Sistem yang menyediakan lingkungan tertutup, tetapi tidak sepenuhnya tertutup rapat, memenuhi kondisi mutu udara yang ditentukan (untuk pengolahan aseptik kelas A), dan menggunakan penutup dinding yang kaku dan sarung tangan yang terintegrasi untuk memisahkan bagian dalam dari lingkungan ruang bersih di sekitarnya. Permukaan bagian dalam RABS didisinfeksi dan didekontaminasi dengan bahan pembunuh spora (sporocidal agent). Operator menggunakan sarung tangan, RTP, dan *port transfer* terintegrasi lainnya untuk melakukan manipulasi atau mengangkut bahan ke bagian dalam RABS. Tergantung pada desainnya, pintu jarang dibuka, dan hanya dalam kondisi yang telah ditentukan sebelumnya.

Ruang bersih

Ruangan yang dirancang, dirawat, dan dikendalikan untuk mencegah kontaminasi partikel dan mikroba pada produk obat. Ruang tersebut ditetapkan dan secara terus-menerus dapat memenuhi tingkat kebersihan udara yang sesuai.

Sampling head isokinetik (isokinetic sampling head)

Sampling head yang dirancang untuk meminimalkan gangguan terhadap udara yang akan diambil sampelnya, sehingga partikel masuk ke dalam nozel akan sama seperti partikel yang melewati area tersebut jika tidak ada nozel (yaitu kondisi pengambilan sampel di mana kecepatan rata-rata dari udara yang memasuki *probe inlet* sampel hampir sama (± 20 persen) dengan kecepatan rata-rata aliran udara di lokasi tersebut).

Sistem pengolahan air

Sebuah sistem untuk memproduksi, menyimpan dan mendistribusikan air, biasanya sesuai dengan tingkat farmakope tertentu (misal air murni dan air untuk injeksi/ WFI).

Sistem Sekali Pakai (*Single Use Systems/SUS*)

Sistem di mana komponen yang kontak dengan produk hanya digunakan sekali untuk menggantikan peralatan yang dapat digunakan kembali seperti jalur transfer baja tahan karat atau wadah ruahan. SUS yang tercakup dalam Aneks ini yaitu yang digunakan dalam proses pembuatan produk steril dan biasanya terdiri dari komponen sekali pakai seperti kantong, filter, selang, konektor, botol penyimpanan, dan sensor.

Sistem tertutup

Sistem di mana produk tidak terpapar lingkungan sekitarnya. Misal, hal ini dapat dicapai dengan penggunaan wadah produk ruahan (seperti tangki atau kantong) yang dihubungkan satu sama lain dengan pipa atau tabung sebagai suatu sistem, dan bila digunakan untuk produk steril, sistem lengkap disterilkan setelah sambungan dibuat. Contoh sistem ini dapat berupa sistem skala besar yang dapat digunakan kembali, seperti yang terlihat dalam pembuatan zat aktif, atau kantong dan sistem manifold sekali pakai, seperti yang terlihat dalam pembuatan produk biologi. Sistem tertutup tidak dibuka sampai kegiatan selesai. Penggunaan istilah “sistem tertutup” dalam aneks ini tidak mengacu pada sistem seperti RABS atau sistem isolator.

Sistem Transfer Cepat (*Rapid Transfer System/Port-RTP*)

Sistem yang digunakan untuk mentransfer barang ke RABS atau isolator yang meminimalkan risiko ke zona kritis. Contohnya yaitu wadah transfer cepat dengan *port* alfa/beta.

Sporicidal agent

Bahan yang menghancurkan spora bakteri dan jamur bila digunakan dalam konsentrasi yang cukup untuk waktu kontak tertentu. Hal ini diharapkan dapat membunuh semua mikroorganisme vegetatif.

Sterilisasi akhir

Penggunaan bahan sterilisasi atau penerapan kondisi yang mematikan pada produk di dalam wadah akhirnya untuk mencapai SAL yang telah ditentukan sebelumnya sebesar 10^{-6} atau lebih baik (misal probabilitas teoretis adanya satu mikroorganisme yang hidup pada atau dalam unit yang disterilkan sama dengan atau kurang dari 1×10^{-6} (satu dalam sejuta)).

Sterilisasi *overkill*

Suatu proses yang cukup untuk memberikan setidaknya pengurangan $12 \log_{10}$ mikroorganisme yang memiliki nilai D minimum 1 menit.

Strategi Pengendalian Kontaminasi (*contamination control strategy/CCS*)

Serangkaian pengendalian yang direncanakan terhadap mikroorganisme, endotoksin/pirogen dan partikel, yang diturunkan dari pemahaman terkini mengenai produk dan proses, yang menjamin kinerja proses dan mutu produk. Pengendalian dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait dengan zat aktif, eksipien dan bahan dan komponen produk obat, kondisi operasional fasilitas dan peralatan, pengawasan dalam proses, spesifikasi produk jadi, dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.

Teknologi Pembentuk-Pengisi-Penyegel (*Form-Fill-Seal/FFS*)

Proses pengisian otomatis, biasanya digunakan untuk produk yang disterilisasi akhir, yang membentuk wadah utama dari gulungan lembaran bahan kemasan yang terus-menerus sambil secara bersamaan mengisi wadah yang dibentuk dengan produk dan menyegel wadah yang diisi dengan proses berkelanjutan. Proses FFS dapat menggunakan sistem jaring-jaring tunggal (di mana satu rol lembaran bahan kemasan datar dililitkan di sekelilingnya untuk membentuk rongga), atau sistem jaring-jaring ganda (di mana dua rol lembaran bahan kemasan datar disatukan untuk membentuk rongga), seringkali dengan bantuan cetakan vakum atau gas bertekanan. Rongga yang terbentuk diisi, disegel dan dipotong menjadi beberapa bagian. Lembaran bahan kemasan biasanya terdiri dari bahan polimer, foil berlapis polimer atau bahan lain yang sesuai.

Teknologi Peniupan-Pengisian-Penyegelan (*Blow-Fill-Seal/BFS*)

Suatu teknologi di mana wadah dibentuk dari butiran termoplastik, diisi dengan produk, dan kemudian disegel dengan operasi otomatis yang terintegrasi dan berkelanjutan. Dua tipe mesin BFS yang paling umum adalah tipe *shuttle* (dengan potongan *parison*) dan tipe *rotary* (*closed parison*).

Uji Integritas Filter

Pengujian yang dilakukan untuk memastikan bahwa filter (filter produk, gas, atau HVAC) mempertahankan sifat retensinya dan tidak rusak selama penanganan, pemasangan, atau pengolahan.

Uji retensi bakteri

Pengujian ini dilakukan untuk memvalidasi bahwa filter dapat menghilangkan bakteri dari gas atau cairan. Pengujian biasanya dilakukan dengan menggunakan organisme standar, seperti *Brevundimonas diminuta* pada konsentrasi minimum 10^7 CFU/cm².

Unit Aliran Udara Searah (*Unidirectional Airflow/UDAF*)

Kabinet yang dilengkapi dengan aliran udara searah yang disaring (sebelumnya disebut sebagai Unit Aliran Udara Laminar atau *Laminar Airflow Unit* (LAF)).

Unit Pembentuk Koloni (*Colony Forming Unit/CFU*)

Istilah mikrobiologis yang menggambarkan koloni tunggal yang dapat dideteksi yang berasal dari satu atau lebih mikroorganisme. Unit pembentuk koloni biasanya dinyatakan sebagai CFU per ml untuk sampel cair, CFU per m³ untuk

sampel udara dan CFU per sampel untuk sampel yang diambil pada media padat seperti cawan papir atau cawan kontak.

Waktu ekuilibrium

Periode waktu antara pencapaian suhu sterilisasi pada titik acuan dan pencapaian suhu sterilisasi di semua titik dalam muatan.

Zona kritis

Lokasi di dalam area pengolahan aseptik di mana produk dan permukaan kritis terpapar ke lingkungan.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

TARUNA IKRAR