

PEMISAHAN FASILITAS PRODUKSI OBAT YANG MENGANDUNG BAHAN BERBAHAYA

1. Pendahuluan

- 1.1. Petunjuk ini menguraikan cara yang baik untuk menyiapkan fasilitas yang menangani produk obat (termasuk bahan aktif obat (BAO)) yang mengandung bahan berbahaya seperti:
 - a. Produk onkologi
 - b. Antiretroviral
 - c. Hormon Seks
 - d. Betalaktam Penisilin (Penam) dan Betalaktam Nonpenisilin (Sefalosporin, Penem, Karbasefem dan Monobaktam)
- 1.2. Area di mana dokumen ini diterapkan antara lain area untuk penanganan produk yang dapat menyebabkan kontaminasi silang, keterpaparan produk ke personil atau produk terlepas ke lingkungan. Ini termasuk pembuatan dan penyimpanan produk jadi.
- 1.3. Sedapat mungkin produk dibuat menggunakan sistem tertutup.

2. Umum

- 2.1. Fasilitas harus didesain dan dioperasikan sesuai dengan prinsip-prinsip CPOB, sebagai berikut:
 - memastikan kualitas produk;
 - melindungi operator dari kemungkinan dampak merusak dari produk yang mengandung bahan berbahaya; dan
 - melindungi lingkungan dari kontaminasi sehingga melindungi publik dari efek

SEPARATION OF FACILITIES FOR PRODUCTS CONTAINING HAZARDOUS SUBSTANCES

1. Introduction

- 1.1. This paragraph sets out good practices applicable to facilities handling pharmaceutical products (including active pharmaceutical ingredients (APIs) that contain hazardous substances such as:
 - a. Oncology Products
 - b. Antiretrovirals (anti HIV/AIDS)
 - c. Sex Hormones
 - d. Penicillin Betalactams (Penams) and Nonpenicillin Betalactams (cephalosporins, penems carbacephems, monobactams)
- 1.2. The areas to which this document applies include all zones where the handling of products could lead to cross-contamination, exposure of personnel, or discharge to the environment. This includes manufacturing and storage of finished product.
- 1.3. Where possible products should be manufactured in closed systems.

2. General

- 2.1. Facilities should be designed and operated in accordance with the main GMP principles, as follows:
 - to ensure quality of product;
 - to protect the operators from possible harmful effects of products containing hazardous substances; and
 - to protect the environment from contamination and thereby protect the public from possible

merusak oleh produk yang mengandung bahan berbahaya.

harmful effects of products containing hazardous substances.

2.2. Pembuatan produk tertentu yang mengandung bahan berbahaya pada umumnya dilakukan di fasilitas terpisah, tersegregasi, terdedikasi, atau terkungkung (*self contained facilities*). Pemisahan fasilitas dapat di bangunan yang berbeda atau di bangunan yang sama dengan fasilitas yang berlainan tetapi hendaklah terpisah secara fisik antara lain: alur masuk, fasilitas personil dan sistem tata udara terpisah. Pelaksanaan pemisahan dari fasilitas yang berdekatan dan penggunaan layanan bersama hendaklah ditetapkan melalui analisis risiko, terutama untuk fasilitas terdedikasi dan terkungkung.

2.2. The production of certain products containing hazardous substances should generally be conducted in separate, segregated, dedicated, self-contained facilities. The separation of facilities may be in a different building or in the same building as another facility but should be separated by a physical barrier and have, e.g. separate entrances, staff facilities and air-handling systems. The extent of the separation from adjacent facilities and sharing of common services should be determined by risk assessment, especially for dedicated and self-contained facilities.

2.3. Pengoperasian fasilitas yang efektif memerlukan kombinasi atau seluruh aspek yang tersebut di bawah ini:

- desain dan tata ruang yang tepat dengan penekanan pada pengungkungan yang aman dari bahan yang ditangani. Proses pembuatan menggunakan sistem tertutup atau teknologi pengungkungan (*isolator*) akan meningkatkan perlindungan terhadap operator dan produk;
- pengendalian proses selama pembuatan termasuk mengikuti Protap secara ketat;
- desain sistem pengendalian lingkungan (*Environmental Control Systems - ECS*) atau sistem tata udara (HVAC) yang tepat;

2.3. The effective operation of a facility may require the combination of some or all of the following aspects:

- appropriate facility design and layout, with the emphasis on safely containing the materials being handled. Manufacturing processes using closed systems or barrier technology enhance operator and product protection;
- manufacturing process controls including adherence to standard operating procedures (SOPs);
- appropriately designed environmental control systems (ECS) or heating, ventilation and air-conditioning (HVAC);

- sistem ekstraksi;
- alat pelindung diri (APD);
- prosedur pelepasan pakaian kerja (*degowning*) dan dekontaminasi yang tepat;
- higiene perorangan (pemantauan tingkat paparan personil);
- surveilans medis (pemantauan tingkat paparan personil); dan
- pengendalian administratif.
- extraction systems;
- personal protective equipment (PPE);
- appropriate degowning and decontamination procedures;
- industrial hygiene (monitoring staff exposure levels);
- medical surveillance (monitoring staff exposure levels); and
- administrative controls.

3. Penilaian Risiko

- 3.1. Tidak semua produk yang mengandung bahan berbahaya memiliki tingkat bahaya yang sama dan penilaian risiko hendaklah dilakukan untuk menentukan bahaya potensial terhadap operator dan lingkungan. Penilaian risiko hendaklah juga menentukan tahapan siklus produksi dan pengawasan, mulai dari pembuatan bahan aktif obat (BAO) sampai ke distribusi produk jadi dicakup dalam ketentuan pedoman ini. Penilaian risiko terhadap lingkungan hendaklah mencakup baik kontaminasi udara maupun kontaminasi buangan cairan.
- 3.2. Apabila dalam penentuan penilaian risiko mengindikasikan bahwa produk atau bahan yang ditangani akan menimbulkan risiko terhadap operator dan/atau publik dan/atau lingkungan, pedoman untuk desain dan pengoperasian fasilitas hendaklah ditetapkan dalam suatu prosedur yang dibuat oleh industri.
- 3.3. Data toksikologi yang tersedia, seperti *OEL (occupational exposure levels)* yang diperbolehkan untuk

3. Risk assessment

- 3.1. Not all products containing hazardous substances are equally potent and risk assessments should be carried out to determine the potential hazards to operators and to the environment. The risk assessment should also determine which phases of the product production and control cycles, from manufacture of the API to distribution of the finished product, would fall under the requirements of these guidelines. Risk assessments applicable to the environment should include airborne contamination as well as liquid effluent contamination.
- 3.2. Assuming that the risk assessment determines that the products or materials being handled pose a risk to the operators and/or the public and/or the environment, the guidelines to be followed for the design and operation of the facility should be detailed in a specified procedure.
- 3.3. The toxicological data available, such as permissible occupational exposure levels (OEL) for the

produk yang bersangkutan hendaklah menjadi pertimbangan dalam melakukan penilaian risiko.

product, should be taken into account when conducting the risk assessment.

3.4. Penilaian risiko hendaklah mempertimbangkan keselamatan dan kesehatan kerja (K3) untuk OEL di lingkungan kerja yang ditetapkan tingkat nasional dan internasional.

3.4. The risk assessment should take into account the national or international occupational health and safety requirements for OELs in the work environment.

4. Perlindungan terhadap produk

4. Product protection

4.1. Ketentuan untuk memproduksi produk bermutu, terkait dengan perlindungan terhadap kontaminasi dan kontaminasi silang, kelas kebersihan ruangan, dari udara, suhu dan kelembaban hendaklah mengikuti ketentuan untuk produk farmasi lain.

4.1. The requirement for producing quality products, with respect to protection from contamination and cross-contamination, clean room class of air, temperature and humidity should be as for other pharmaceutical products.

5. Tata Letak Fasilitas

5. Facility layout

5.1. Bangunan dan fasilitas hendaklah didesain dan dikonstruksi untuk mencegah kontaminan masuk atau keluar. Dalam membuat desain fasilitas hendaklah diperhatikan tingkat keterkungkungan yang diberikan oleh peralatan.

5.1. The premises should be designed and constructed to prevent the ingress or egress of contaminants. In drawing up the facility design, attention should be paid to the level of containment provided by the equipment.

5.2. Hubungan antara bagian luar dan bagian dalam fasilitas hendaklah melalui ruang penyangga udara (untuk personil dan/atau material), ruang ganti, *pass box*, *passthrough hatches*, peralatan dekontaminasi dll.. Pintu masuk dan keluar untuk personil dan material hendaklah dilengkapi dengan mekanisme *interlock* atau sistem lain yang tepat untuk mencegah terbukanya lebih dari satu pintu pada waktu bersamaan.

5.2. The link between the interior and exterior of the premises should be through airlocks (PAL and/or MAL), changing rooms, pass boxes, passthrough hatches, decontamination devices, etc. These entry and exit doors for materials and personnel should have an interlock mechanism or other appropriate system to prevent the opening of more than one door at a time.

5.3. Ruang ganti hendaklah dilengkapi dengan "*step-overbench*".

5.3. The changing rooms should have an arrangement with a step-

<p>Fasilitas di tempat keluar personil hendaklah dilengkapi pancuran air untuk mandi.</p>	<p>overbench. The facilities on the exit side should incorporate showers for the operators.</p>
<p>5.4. Fasilitas hendaklah didesain untuk memfasilitasi kaskade tekanan dan pengungkungan udara yang dipersyaratkan.</p>	<p>5.4. The premises should be laid out and designed so as to facilitate the required pressure cascades and containment.</p>
<p>5.5. Bangunan dan fasilitas (dan peralatan) hendaklah didesain dan dipasang dengan tepat untuk kemudahan pembersihan dan dekontaminasi.</p>	<p>5.5. The premises (and equipment) should be appropriately designed and installed to facilitate cleaning and decontamination.</p>
<p>5.6. Pabrik dan bangunan hendaklah diuraikan cukup rinci (melalui denah pabrik dan penjelasan tertulis) untuk memastikan bahwa peruntukan dan kondisi penggunaan dari semua ruangan ditunjukkan dengan benar.</p>	<p>5.6. The manufacturing site and buildings should be described in sufficient detail (by means of plans and written explanations) to ensure that the designation and conditions of use of all the rooms are correctly shown.</p>
<p>5.7. Alur personil dan produk hendaklah ditandai jelas pada tata letak ruang dan denah pabrik.</p>	<p>5.7. The flow of people and products should be clearly marked on the layouts and plans.</p>
<p>5.8. Aktivitas yang dilakukan di sekitar pabrik hendaklah disebutkan.</p>	<p>5.8. The activities carried out in the vicinity of the site should be indicated.</p>
<p>5.9. Denah hendaklah menguraikan sistem HVAC yang menunjukkan inlet dan outletnya, dan hubungannya dengan titik-titik inlet dan outlet sistem HVAC dari fasilitas lain.</p>	<p>5.9. Plans should describe the ventilation systems, indicating inlets and outlets, in relation to other facility air inlet and outlet points.</p>
<p>5.10. Fasilitas hendaklah dikonstruksi dengan struktur yang kedap terhadap kebocoran udara melalui plafon, retakan atau area servis.</p>	<p>5.10. The facility should be a well-sealed structure with no air leakage through ceilings, cracks or service areas.</p>
<p>5.11. Area di mana produk terpapar dapat menyebabkan risiko hendaklah dijaga agar tekanan</p>	<p>5.11. Areas of the facility where exposed product presents a risk should be maintained at a negative air</p>

udara di area tersebut relatif negatif terhadap lingkungan sekitarnya.

pressure relative to the environment.

6. Sistem Tata Udara (HVAC)

6.1. Sistem HVAC hendaklah didesain, dipasang dan dijaga dengan tepat untuk memastikan perlindungan terhadap produk, personil dan lingkungan.

6.2. Prinsip arah aliran udara, standar penyaringan udara, suhu, kelembaban dan parameter terkait hendaklah memenuhi persyaratan minimum sesuai pedoman CPOB tentang sistem tata udara.

6.3. Fasilitas dan bangunan untuk pembuatan produk yang mengandung bahan berbahaya hendaklah memiliki karakteristik dasar sistem tata udara sebagai berikut:

- Tidak boleh ada buangan udara langsung ke udara luar.
- Sistem tata udara hendaklah menghasilkan tekanan udara negatif relatif terhadap lingkungan sekitar. Perbedaan tekanan udara hendaklah sedemikian sehingga tidak ada aliran udara yang tak terkendali antara area kerja dengan lingkungan sekitar.
- Sistem alarm yang tepat untuk tekanan udara hendaklah diadakan untuk memberi peringatan akan status arus balik tekanan udara atau penurunan tekanan udara hingga di bawah yang terdesain. Desain yang tepat, batas waspada (*alert limit*) dan batas bertindak (*action limit*) hendaklah tersedia. Cadangan sistem hendaklah tersedia

6. Air-handling systems

6.1. The HVAC system should be appropriately designed, installed and maintained to ensure protection of product, personnel and the environment.

6.2. The principles of airflow direction, air filtration standards, temperature, humidity and related parameters should comply with the minimum requirements as set out in GMP guideline on HVAC.

6.3. Facilities and premises dealing with hazardous substances should have the following basic air-handling characteristics:

- There should be no direct venting of air to the outside.
- Air-conditioning or ventilation should result in a negative pressure relative to the outside. Air pressure differentials should be such that there is no uncontrolled flow of air between the work area and the external environment.
- Appropriate air pressure alarm systems should be provided to warn of any pressure cascade reversal or loss of design pressure status. The appropriate design, alert and action limits should be in place. System redundancies should be in place to respond appropriately to pressure cascade failure.

untuk menanggapi secara tepat bila terjadi kegagalan kaskade tekanan udara.

- Pada saat menghidupkan dan mematikan kipas pemasokan dan pembuangan udara hendaklah disinkronisasi sedemikian rupa sehingga tekanan udara di dalam bangunan tetap negatif selama menghidupkan dan mematikan sistem tata udara.
 - Kaskade tekanan udara di dalam fasilitas, walaupun relatif negatif terhadap lingkungan, hendaklah memenuhi persyaratan umum kaskade tekanan udara untuk melindungi produk, pengungkungan debu dan perlindungan personil.
 - Indikasi visual status tekanan ruang hendaklah tersedia untuk setiap ruangan.
 - Udara yang dibuang keluar melalui HEPA filter dan tidak diresirkulasi kecuali ke area yang sama, dengan syarat udara yang dikembalikan tersebut disaring dengan HEPA filter. HEPA filter yang dimaksud dalam pedoman ini, minimum memenuhi spesifikasi H13 sesuai dengan EN 1822. (Lihat juga Bab VII Buku Petunjuk Teknis HVAC)
 - Bila memungkinkan, hendaklah dipakai sistem tata udara *single-pass* tanpa resirkulasi.
 - Udara buang atau balik
- The starting and stopping of the supply and exhaust air fan should be synchronized such that the premises remain at a negative pressure during start-up and shut-down.
 - The air pressure cascade within the facility, although negative relative to the environment, should comply with normal pharmaceutical pressure cascade requirements with regards to product protection, dust containment and personnel protection.
 - Visual indication of the status of room pressures should be provided in each room.
 - Air should be exhausted to the outside through HEPA filters and not be recirculated except to the same area, and provided that a further HEPA filtration stage is applied to the return air. Where HEPA filters are mentioned in these guidelines, this refers to HEPA filters with a minimum rating of H13 according to EN 1822.
 - Where possible, single-pass air-handling systems with no recirculation should be provided.
 - Exhaust air or return air should

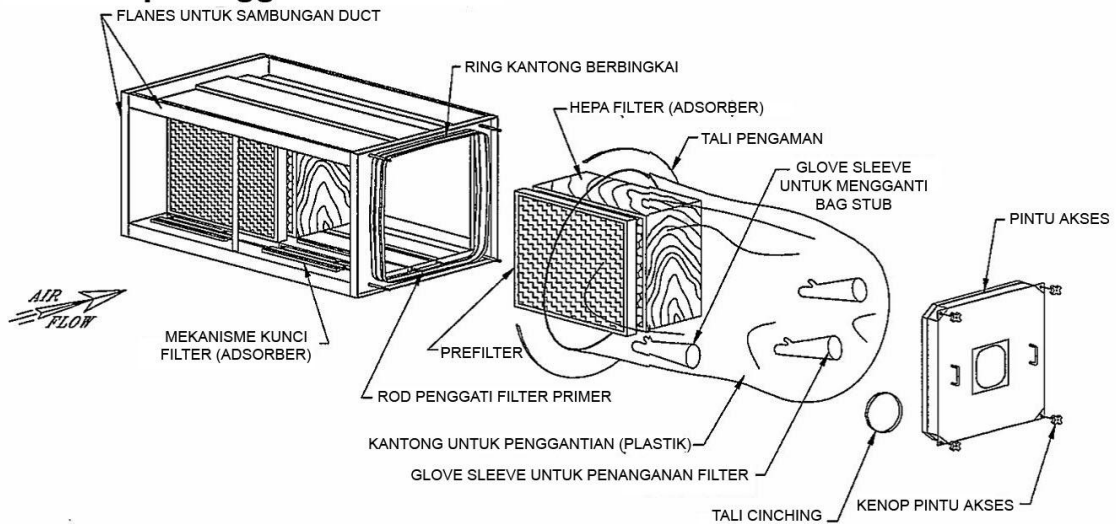
hendaklah disaring melalui rumah filter yang cara penggantianannya aman atau dengan sistem BIBO (*bag-in-bag-out*). Rumah filter (*filter housing*) hendaklah terdiri dari *pre-filter* dan *HEPA filter*, yang keduanya hendaklah dapat dilepas dengan sistem kantong yang aman.

be filtered through a safe-change or bag-in-bag-out filter housing. The filter housing should contain pre-filters and HEPA filters, both of which should be removable with the safe bagging system.

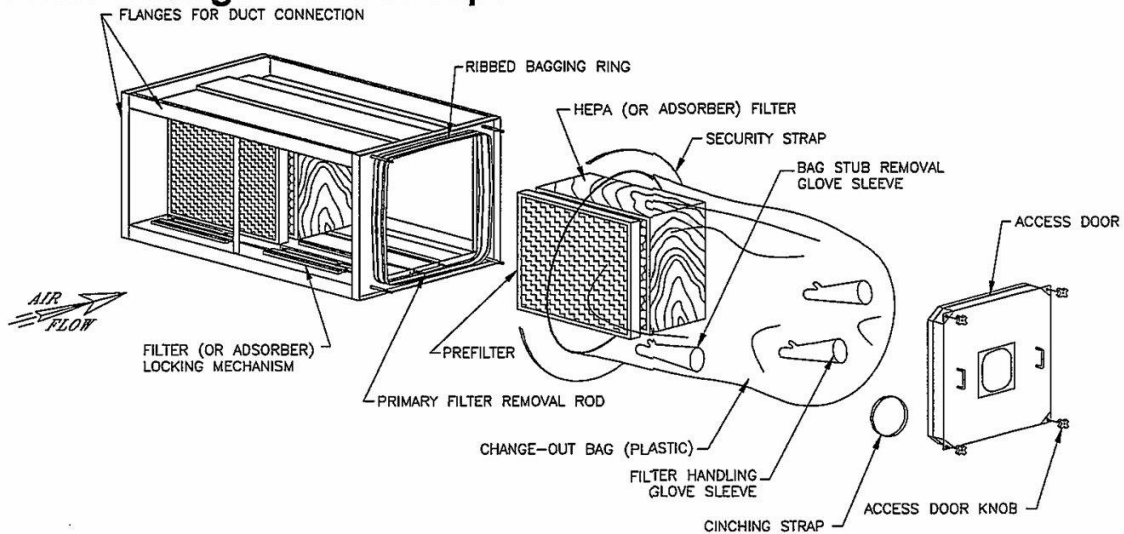
Gambar 1. Contoh sistem kantong bag-in bag-out (BIBO)

Figure 1. Typical bagging system bag-in bag-out (BIBO)

Konsep Penggantian Filter



Filter Change-Out Concept



— Ruang ganti hendaklah dipasok udara yang terfiltrasi yang sama standarnya dengan udara yang

— Changing rooms should be supplied with air filtered to the same standard as that for the

dipasok ke area kerja.

- Ruang penyangga, *pass-through hatches*, dsb., hendaklah mempunyai pasokan dan buangan udara untuk memberikan kaskade tekanan udara dan pengungkungan yang diperlukan. Pada ujung atau perimeter kungkungan, ruang penyangga atau *pass-through hatch* yang berbatasan dengan area luar atau non-CPOB hendaklah selalu mempunyai tekanan positif relatif terhadap lingkungan, untuk mencegah masuknya kontaminan ke dalam fasilitas.
- Bila pengungkungan dalam fasilitas tidak memadai, dan pakaian kerja operator terkontaminasi dengan debu, maka operator yang meninggalkan area kungkungan hendaklah melalui sistem dekontaminasi, misal '*pancuran udara*' atau '*mist shower*', untuk membantu menghilangkan atau mengendalikan partikel debu pada pakaian kerja. Operator hendaklah mengikuti prosedur ini sebelum melepaskan pakaian kerja untuk menggunakan fasilitas wudlu atau kantin. Semua pakaian kerja yang meninggalkan fasilitas untuk dicuci hendaklah dimasukkan dalam kantong yang aman. Hendaklah disediakan cara yang tepat untuk melindungi staff binatu dan untuk mencegah kontaminasi ke pakaian kerja lain dari fasilitas yang tidak berbahaya.

work area they serve.

- Airlocks, pass-through hatches, etc., should have supply and extract air to provide the necessary air pressure cascade and containment. The final, or containment perimeter, airlock or pass-through hatch bordering on an external or non-GMP area should be at a positive pressure relative to the environment, to prevent the ingress of contaminants to the facility.
- If the facility provides insufficient containment, and operators' garments are contaminated with dust, the operators leaving the containment area should pass through a decontamination system, e.g. air showers or a mist shower system, to assist with removing or controlling dust particles on their garments. Operators should follow this route before de-gowning to use the ablutions or canteen facilities. All garments leaving the facility for laundering should be safely bagged. Appropriate means for protecting laundry staff and prevention of contamination of other garments from non-hazardous facilities should be in place.

6.4. Jika diperlukan, tindakan yang tepat hendaklah dilakukan untuk mencegah aliran udara dari area pengemasan primer (melalui *pigeon hole* ban berjalan) ke area pengemasan sekunder..

Catatan: Hal ini dapat diatasi dengan menggunakan *pass-through chamber* pada "*pigeon hole*", yang tekanannya dijaga negatif baik terhadap pengemasan primer maupun pengemasan sekunder. Cara ini diilustrasikan pada Gambar 1.

Prinsip ini dapat diterapkan pada situasi lain di mana pengungkungan dari dua sisi dipersyaratkan.

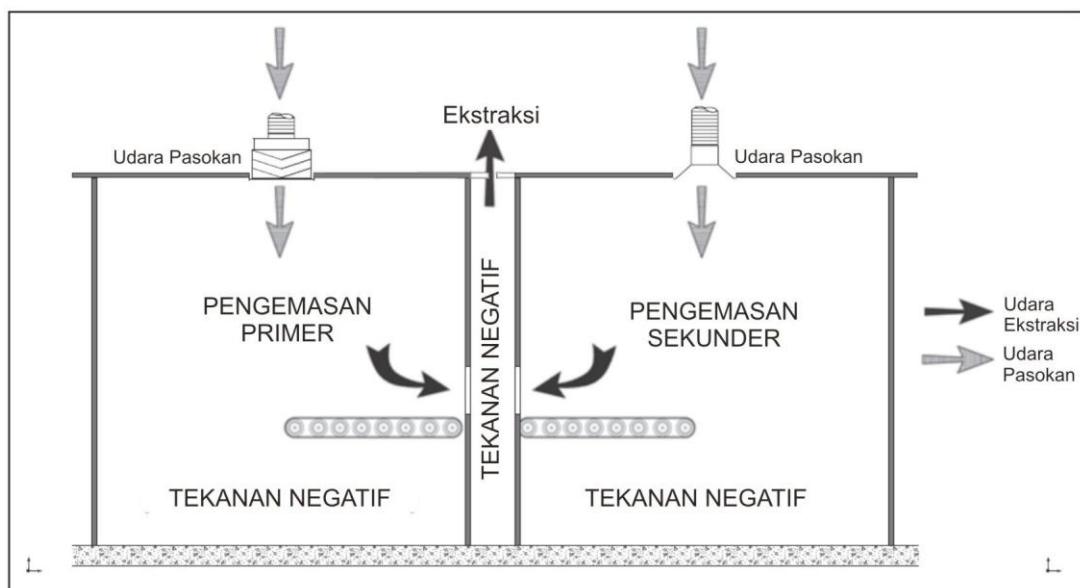
6.4. If required, appropriate measures should be taken to prevent airflow from the primary packing area (through the conveyor "pigeon hole") to the secondary packing area.

Note: This could be overcome by having a pass-through chamber over the "pigeon hole", which is maintained at a negative pressure to both primary and secondary packing. This typical arrangement is illustrated in Figure 1.

This principle can be applied to other situations where containment from two sides is required.

Gambar 2. Contoh pola aliran udara untuk kontaminan

Figure 2. Typical airflow pattern for contaminant



6.5. Bila memungkinkan, hendaklah *HEPA filter* dipasang di terminal pada sistem pasokan udara untuk memberikan perlindungan terhadap kontaminasi silang akibat aliran udara balik pada saat terjadi kegagalan pasokan aliran udara.

6.5. Where possible, HEPA filters in the supply air system should be terminally mounted to provide protection against back-flow crosscontamination in the event of a failure in the supply airflow.

- | | |
|--|--|
| <p>6.6. Hendaklah dipertimbangkan penggunaan <i>biosafety cabinet</i>, sistem isolasi atau <i>glove box</i> sebagai suatu cara pengungkungan dan perlindungan operator.</p> | <p>6.6. Consideration should be given to the use of biosafety cabinets, isolation systems or glove boxes as a means for containment and operator protection.</p> |
| <p>6.7. Hendaklah tersedia deskripsi sistem termasuk gambar skematik yang menerangkan filter dan spesifikasinya, jumlah pertukaran udara per jam, perbedaan tekanan udara, kelas kebersihan ruangan dan spesifikasi terkait. Semuanya ini hendaklah tersedia pada saat inspeksi.</p> | <p>6.7. There should be a system description including schematic drawings detailing the filters and their specifications, the number of air changes per hour, pressure gradients, clean room classes and related specifications. These should be available for inspection.</p> |
| <p>6.8. Hendaklah tersedia penunjuk perbedaan tekanan udara yang dipantau, baik dengan indikator tekanan digital atau analog.</p> | <p>6.8. There should be an indication of pressure gradients that are monitored by means of digital or analogue pressure indicators.</p> |
| <p>6.9. Hendaklah dipertimbangkan untuk menyediakan cadangan pasokan listrik, contoh generator diesel, untuk menjamin kegiatan yang aman dalam bangunan dan sistem dapat dipertahankan setiap saat.</p> | <p>6.9. Consideration should be given to providing an emergency power supply, e.g. diesel generators, to ensure that safe operation of the premises and systems can be maintained at all times.</p> |

7. Unit Pengendali Udara

- 7.1. Unit pengendali udara yang memasok udara ke fasilitas hendaklah memenuhi pedoman CPOB. Filtrasi udara hendaklah konsisten dengan konsep zona dan proteksi yang diperlukan untuk produk.
- 7.2. Keputusan untuk menggunakan udara balik atau resirkulasi hendaklah dibuat berdasarkan penilaian risiko.
- 7.3. *Energy recovery wheel* dapat dipertimbangkan jika menggunakan sistem *full fresh-air* atau *single-pass*. Dalam hal demikian, tidak

7. Air-handling units

- 7.1. The air-handling units (AHUs) supplying air to the facility should conform to CPOB guideline. The filtration should be consistent with the zone concepts and product protection required.
- 7.2. The decision to use return air or recirculated air should be made on the basis of a risk assessment.
- 7.3. Where a full fresh-air or single-pass system is used, an energy recovery wheel could be considered. In such cases, there should not be any

boleh ada kemungkinan kebocoran antara udara pasokan dan udara yang dikeluarkan ketika melewati *energy recovery wheel*. Tekanan udara relatif antara sistem udara pasokan dan udara yang dikeluarkan hendaklah sedemikian, sehingga sistem udara yang dikeluarkan bekerja pada tekanan yang lebih rendah daripada sistem udara pasokan. (Selain *energy recovery wheel* alternatif lain dapat dipakai misal *crossover plate heat exchanger*, *heat pipe* dan *water coil heat exchanger*).

7.4. Prinsip manajemen risiko hendaklah diterapkan untuk mengelola kemungkinan kontaminasi silang apabila menggunakan *energy recovery wheel*.

7.5. Udara balik yang diresirkulasi hendaklah dilewatkan melalui filter udara yang mempunyai sistem penggantian filter yang aman (sistem *BIBO*) sebelum dikembalikan ke unit pengendali udara. Kipas udara balik dapat merupakan bagian dari unit pengendali udara, namun demikian filter udara tersebut hendaklah unit terdedikasi. Dengan pengaturan demikian udara balik melewati dua set filter HEPA dipasang secara serial yaitu filter udara balik di dalam sistem penggantian filter yang aman dan filter HEPA udara pasokan. Filter HEPA dari udara yang dipasok dapat dipasang pada unit pengendali udara atau pada *diffuser* di ruangan, tergantung pada kelas kebersihan ruang.

7.6. Saat menghidupkan dan

potential for air leakage between the supply air and exhaust air as it passes through the wheel. The relative pressures between supply and exhaust air systems should be such that the exhaust-air system operates at a lower pressure than the supply system. (Alternatives to the energy recovery wheel, such as crossover plate heat exchangers, heat pipes and water coil heat exchangers, may be used.)

7.4. Risk management principles should be applied to address the potential of cross-contamination where energy wheels are used.

7.5. If return air is to be recirculated it should pass through a safe change filtration system (*BIBO*-“bag-in-bag-out system”) before being introduced back into the supply AHU. The return air fan could form part of the AHU; however, the safe change filter should be a dedicated unit. With this arrangement the return air passes through two sets of HEPA filters in series, i.e. the return air filters in the safe change housing and the supply air HEPA filters. The supply air HEPA filters could either be located in the AHU or terminally located at the supply diffusers, depending on the clean room classification of the facility.

7.6. The starting and stopping of the

mematikan kipas pemasokan dan pembuangan udara serta kipas sistem ventilasi terkait hendaklah disinkronisasi sedemikian rupa sehingga fasilitas dapat mempertahankan desain hubungan tekanan dan aliran udara. Proses produksi hendaklah dihentikan bila kipas tidak hidup. Urutan *interlock* kipas ini hendaklah tetap berlaku meskipun ada kipas yang gagal berfungsi, untuk memastikan tidak terjadi aliran udara balik pada sistem tata udara.

supply and exhaust air fans, and associated system ventilation fans, should be synchronized such that the premises retain their design pressure and flow relationships during start-up and shut-down. Processing should stop when the fans are not running. This fan interlock sequence should also apply if any fan should fail, to ensure that there is no airflow reversal in the system.

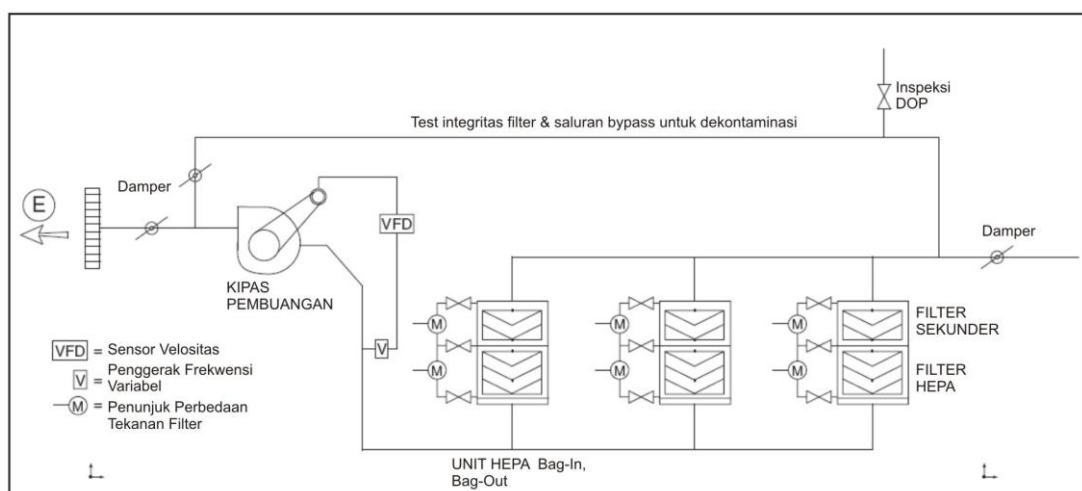
8. Rumah filter dengan system 8. Safe change filter housings penggantian yang aman

8.1. Rumah filter dengan sistem penggantian yang aman atau sistem BIBO hendaklah didesain yang sesuai agar memberikan proteksi ke operator dan untuk mencegah debu dari filter masuk ke lingkungan sekitar pada saat filter diganti.

8.1. Safe change or bag-in-bag-out filter housings should be suitably designed to provide operator protection and to prevent dust from the filters entering the atmosphere when filters are changed.

Gambar 3. Pengaturan penggantian filter secara aman

Figure 3. Safe change filter bypass arrangement



8.2. Filter akhir pada unit penggantian yang aman hendaklah jenis HEPA berklasifikasi paling kurang H13 menurut standar EN 1822. Untuk

8.2. The final filters on the safe change unit should be HEPA filters with at least an H13 classification according to EN 1822 filter

udara balik yang berdebu, pre-filtrasi udara mungkin juga diperlukan untuk memperpanjang pemakaian filter HEPA. Filter untuk pre-filtrasi hendaknya juga dapat diganti melalui metode BIBO.

8.3. Bagi sistem pembuangan udara di mana kontaminan yang dilepaskan dianggap sangat berbahaya, dua lapis filter HEPA yang terpasang secara seri hendaknya dipertimbangkan untuk memberikan tambahan proteksi apabila filter pertama gagal.

8.4. Semua lapisan filter hendaknya dilengkapi dengan alat indikator perbedaan tekanan (ΔP) untuk mengindikasikan muatan debu pada filter dan sisa umur penggunaan filter. Sambungan ke alat indikator ini hendaknya terbuat dari tembaga atau baja tahan karat dan bukan tube plastik yang mudah rusak dan menyebabkan bahaya kontaminasi. Sambungan tube pada bingkai filter hendaknya dilengkapi katup penutup ('*stopcock*') untuk mengamankan pelepasan atau kalibrasi alat indikator.

8.5. Pemantauan filter hendaknya dilakukan pada tenggat waktu teratur dan tetap untuk mencegah muatan filter yang berlebihan sehingga dapat mendorong partikel debu melalui medium filter atau dapat menyebabkan filter pecah dan menghasilkan kontaminasi yang merata.

8.6. Sistem pemantauan data berdasarkan komputerisasi dapat dipasang untuk memantau kondisi

standards. For dusty return, air pre-filtration may also be required to prolong the life of the HEPA filters. The pre-filtration filters should also be removable through the bag-in-bag-out method.

8.3. For exhaust systems where the discharge contaminant is considered particularly hazardous, two banks of HEPA filters in series should be considered to provide additional protection should the first filter fail.

8.4. All filter banks should be provided with pressure differential indication gauges to indicate the filter dust loading and remaining lifespan of the filters. Connection to these gauges should be copper or stainless steel and not plastic tubing, which could perish causing a contamination hazard. The tube connections on the filter casing should be provided with stopcocks, for safe removal or calibration of gauges.

8.5. Monitoring of filters should be done at regular intervals to prevent excessive filter loading that could force dust particles through the filter media, or could cause the filters to burst, resulting in ambient contamination.

8.6. Computer-based data monitoring systems may be installed to monitor filter condition.

filter.

- 8.7. Alat indikator tekanan filter hendaklah diberi penandaan tentang resistensi filter bersih dan resistensi filter saat memerlukan penggantian.
- 8.7. Filter pressure gauges should be marked with the clean filter resistance and the change-out filter resistance.
- 8.8. Uji kebocoran filter yang terpasang hendaklah dilakukan menurut ISO 14644-3. Lubang masuk injeksi (*'injection port'*) pada posisi arah masuk (*'upstream'*) dan lubang akses (*'access port'*) pada posisi arah keluar (*'downstream'*) hendaklah dilengkapi untuk tujuan tersebut.
- 8.8. Installed filter leakage tests should be performed in accordance with ISO 14644-3. Injection ports (upstream) and access ports (downstream) should, therefore, be provided for this purpose.
- 8.9. Kipas pembuangan udara pada system penggantian filter yang aman hendaklah ditempatkan sesudah posisi filter sehingga rumah filter dipertahankan pada tekanan negative. Ini akan menimbulkan kesulitan pada waktu melaksanakan uji integritas filter, dan oleh karena itu perlu dipasang suatu sistem *'bypass damper'* seperti dilustrasikan pada Figure 2 agar udara dapat disirkulasikan melalui filter HEPA, sementara lubang pemindai terbuka. Sebagai alternatif, dapat menggunakan suatu sistem *'booster fan'* independen dengan *'shut-off damper'* yang tepat.
- 8.9. The exhaust air fan on a safe change filter system should be located after the filters so that the filter housing is maintained at a negative pressure. This poses a difficulty when carrying out filter integrity tests, and for this reason a bypass damper system should be provided, as illustrated in Figure 2, so that air can be circulated through the HEPA filters, while the scanning ports are open. Alternatively an independent booster fan system can be used, with appropriate shut-off dampers.
- 8.10. Sistem *'bypass damper'* seperti dilustrasikan pada Figure 2 dapat juga difungsikan untuk mendekontaminasi filter dengan cara mensirkulasikan bahan sanitizer
- 8.10. The bypass arrangement as shown in Figure 2 also permits decontamination of the filters by means of circulation of a sanitizing agent.
- 8.11. Semua sistem pembuangan udara dari fasilitas, termasuk sistem
- 8.11. All exhaust systems from the facility, including dust extraction

ekstraksi debu, sistem pembuangan dengan vakum, pembuangan melalui *'fluid bed drier'* dan pembuangan melalui panci penyalut, hendaklah dilewatkan melalui rumah penggantian filter yang aman sebelum dilepas ke atmosfer.

systems, vacuum system exhaust, fluid bed drier exhaust and coating pan exhaust, should be passed through safe change filter housings before being exhausted to the atmosphere.

8.12. Semua titik pembuangan di luar gedung hendaklah ditempatkan sejauh mungkin dari titik masuk udara, dan titik pembuangan hendaklah ditempatkan di permukaan atas untuk meminimalkan masuk-kembali udara yang telah dibuang. Arah angin yang dominan dan musiman hendaklah diperhitungkan apabila akan menentukan posisi titik pembuangan dan pemasokan udara..

8.12. All exhaust points outside the building should be located as far as possible from air entry points, and exit points should be at a high level to minimize the possibility of re-entrainment of exhaust air. Dominant and seasonal wind directions should be taken into account when positioning exhaust and supply points.

8.13. Penggunaan pengumpul atau kantong debu hendaklah dipertimbangkan untuk penanganan udara dengan muatan debu yang berlebihan, Pengumpul debu hendaklah ditempatkan dalam ruang tertutup bertekanan negatif. Kendali akses, personil tehnik untuk pemeliharaan fasilitas, peralatan proteksi personil (PPE) dan sistem pernafasan udara hendaklah diberikan kepada operator pada saat menghilangkan debu dari kantong pengumpul debu.

8.13. Where excessively dust-laden air is handled, a dust collector or bag house should be considered, with the dust collector being located in an enclosed room maintained at a negative pressure. Access control, maintenance staff, personal protection equipment (PPE) and breathing air systems should then be provided to protect the operators during removal of dust from the collector bins.

8.14. Penghisap debu dan pengumpul debu yang mudah dibawa-bawa atau dipindahkan hendaklah dilengkapi dengan filter HEPA H13. Peralatan demikian hendaklah dikosongkan dan dibersihkan di dalam suatu ruang bertekanan

8.14. Portable vacuum cleaners and portable dust collectors should be fitted with H13 HEPA filters. These types of units should be emptied and cleaned in a room which is under negative pressure relative to the environment. Personnel should

negatif terhadap lingkungan. Personil hendaklah menggunakan peralatan PPE yang tepat..

8.15. Catatan pembuangan dengan cara yang aman terhadap semua filter yang sudah terkontaminasi dan debu hendaklah disimpan

9. Peralatan proteksi personil (PPE) dan sistem pernafasan udara

9.1. Prinsip desain yang fundamental untuk suatu fasilitas dan peralatan produksi adalah menghasilkan pengungkungan produk dan memberikan proteksi kepada operator. Apabila desain fasilitas tidak mampu menghasilkan pengungkungan produk yang memadai, proteksi hendaklah diberikan kepada operator. Apabila fasilitas dan peralatan memadai, tumpahan atau insiden non-rutin yang terjadi dapat menyebabkan situasi berbahaya, maka PPE hendaklah tersedia dalam kasus demikian. Kecuali disebutkan lain dalam spesifikasi MSDS, operator hendaklah diproteksi dari paparan dengan metode yang sesuai, misal dengan memakai:

- *'flash-spun'*, setelan bahan serat *high-density polyethylene* atau setelan bahan serat yang dapat dicuci dan tidak tembus cairan. Tutup muka dan kepala (*'hood'*) yang bersatu dengan pakaian mungkin dibutuhkan tergantung dari jenis respirator yang digunakan;
- *'flash-spun'*, sepatu, penutup bagian bawah kaki atau sepatu bot yang dapat dicuci berbahan serat *high-density polyethylene*
- Sarung tangan sekali pakai

be provided with suitable PPE.

8.15. Records of the safe disposal of all contaminated filters and dust should be kept.

9. Personal protection equipment (PPE) and breathing air systems

9.1. The fundamental design principle for a facility and its production equipment is to provide product containment and operator protection. Should the facility and equipment design not provide adequate product containment, operator protection should be provided. If facility and equipment design are adequate, a spillage or non-routine incident could cause a hazardous situation, in which case PPE should be available. Unless otherwise specified in the material safety data sheet, operators should be protected from exposure with an appropriate method, such as by wearing:

- flash-spun, high-density polyethylene fibre material suits or impervious washable protective suits. Integral hoods may be required depending on the respirator type used;
- flash-spun, high-density polyethylene fibre material shoes, lower leg covers or cleanable boots;
- suitable single-use, disposable gloves. Double gloves should be

yang sesuai dan dapat dibuang. Sarung tangan ganda hendaklah dipakai apabila sentuhan secara aktif dengan produk tidak dapat dihindarkan. Sarung tangan hendaklah diplester atau dibalutkan ke lengan setelan protektif; dan

- Respirator untuk proteksi mata dan muka dengan perlengkapan sistem pernafasan udara yang sesuai.

9.2. Sistem pernafasan udara digunakan untuk memasok udara pernafasan yang aman ke operator dan mencegah operator menghirup udara dari dalam ruangan. Personil hendaklah mendapatkan pelatihan yang sesuai dan dievaluasi penggunaan sistem ini sebelum dibolehkan masuk ke dalam area. Sistem pernafasan udara hendaklah menjadi bagian integral dari setelan protektif. Sistem pernafasan udara dapat berupa:

- (1) Sistem pasokan udara sentral yang tersambung ke masker muka operator melalui selang fleksibel dan 'socket' cepat sambung (*'quick coupling socket'*), yang juga disebut *'airline respirator (AR)'*. Sambungan udara hendaklah menciptakan sistem udara satu arah untuk mencegah udara terkontaminasi masuk ke masker muka saat penyambungan atau pemutusan sambungan. Pasokan udara hendaklah diolah untuk memastikan suhu dan kelembaban berada pada kondisi yang nyaman bagi operator. Sumber udara

worn where direct active contact with the product cannot be avoided. Gloves should be taped or sealed on to the protective suit sleeves; and

- respirator eye and face protection with associated breathing air systems.

9.2. Where breathing air systems are used, these should be provided to supply safe breathing air to the operators to prevent them from inhaling air from within the facility. Personnel should be appropriately trained and assessed in the use of these systems before they can enter the area. The breathing air systems should form an integral part of a protective suit. The breathing air systems could be any of the systems described below:

- (1) a central air supply system which connects to the operator's face mask by means of flexible hoses and quick coupling sockets, also called an airline respirator (AR). The air connection should incorporate a one-way air system to prevent contaminated air entering the face mask during connection or disconnection. The air supply should be treated to ensure a temperature and level of humidity that are comfortable for the operator. The air source could be a high pressure fan or an air compressor. If an air compressor is used, it should be of the oil-free type or have

mungkin berasal dari kipas bertekanan tinggi atau kompresor udara. Kompresor udara yang digunakan hendaklah dipastikan jenis bebas oli atau dilengkapi filter yang sesuai untuk menghilangkan oli;

(2) *self-contained breathing apparatus (SCBA) atau respirator pemurni udara bertenaga* ('powered air purifying respirator - PAPR') yang ditempelkan rapat ke sabuk operator dan tersambung ke masker muka operator. Sistem ini menarik udara dari ruangan di mana operator bekerja dan pasokan udara di salurkan ke masker muka melalui kipas yang dijalankan baterai. AR memberikan proteksi yang lebih baik ke alat PAPR

(3) Untuk zona dengan tingkat kontaminasi yang lebih rendah, dapat diterima penggunaan respirator '*cartridge*' '*HEPA filter half mask*' dengan masker kertas filter jenis N95

9.3. Seleksi jenis respirator berdasarkan hubungan antara kriteria OEL yang diterima dan faktor proteksi (PF) yang disertifikasi.

9.4. Pasokan udara harus disaring melalui filter akhir, yang seharusnya filter HEPA jenis H13 menurut EN (European Norm) 1822. Pasokan udara pernafasan ke masker muka dan/atau setelan protektif menghasilkan udara di

suitable oil removal filters fitted;

(2) a self-contained breathing apparatus (SCBA) or powered air purifying respirator (PAPR) that is securely attached to the operator's belt and connects to the operator's face mask. This system draws air from the room in which the operator is working and the air supply is delivered to the face mask by means of a battery-driven fan. The AR provides superior protection to the PAPR apparatus;

(3) for zones with lower contamination levels, a half-mask high efficiency particulate air filter (HEPA) cartridge respirator of N95-type paper filter mask may be acceptable.

9.3. The selection of the respirator type is based on the relationship between the accepted OEL and the respirator-certified protection factor (PF).

9.4. The air supplies should be filtered through a final filter, which should be a HEPA filter rated as an H13 filter according to EN 1822 (European Norm). The supply of breathing air into the face mask and/or protective suit should result

dalam masker dan setelan bertekanan positif relatif terhadap lingkungan fasilitas.

in the interior of the mask and suit being at a positive pressure relative to the facility environment.

9.5. Pasokan udara pernafasan sentral hendaklah memiliki sistem pendukung ('back-up') 100% dalam bentuk tabung gas dengan pasokan udara minimal selama 5 menit. Pergantian dari pasokan normal ke pasokan pendukung hendaklah terjadi secara otomatis. Sistem hendaklah memiliki sistem pemantauan dan mengirimkan signal alarm ke lokasi di mana ada seorang yang ditempatkan secara permanen dalam situasi seperti di bawah ini:

9.5. Central breathing air supply systems should have a 100% back-up system in the form of a gas bottle system with at least 5 minutes supply. Changeover from the normal supply to the back-up supply should be automatic. The system should have a monitoring system and send alarm signals to a permanently manned location in the following situations:

- kegagalan pasokan udara utama;
- suhu udara di luar spesifikasi (OOS);
- Kelembaban di luar spesifikasi (OOS)
- Karbon dioksida (CO₂) di luar spesifikasi (OOS);
- Karbon monoksida (CO) di luar spesifikasi, dan
- Sulfur dioksida (SO₂) di luar spesifikasi (OOS).

- failure of main air supply;
- temperature out of specification (OOS);
- humidity OOS;
- carbon dioxide (CO₂) OOS;
- carbon monoxide (CO) OOS; and
- sulfur dioxide (SO₂) OOS.

1.1. Udara pernafasan hendaklah disaring menggunakan *pre-filter*, filter gabungan (*coalescing filter*) dan filter akhir sehingga memiliki kualitas udara minimum dengan spesifikasi ISO 8573-1 3-9-1 dan EN 12021:1999.

9.6. Breathing air should be filtered by means of pre-filters, coalescing filters and final filters to have the minimum air quality specifications of ISO 8573-1 3-9-1 and EN 12021:1999.

9.6. Di mana udara disalurkan melalui sistem sentral, pipa saluran hendaklah tidak melepaskan kontaminan ke dalam aliran udara. Pipa baja tahan karat lebih disukai. Penempatan filter akhir hendaklah sedekat mungkin ke titik

9.7. Where air is delivered through a central system the piping should not cause any contamination to be liberated into the air stream. Stainless steel piping is preferred. The final filters should be as close as possible to the operator

sambungan operator. Sambungan selang operator ke pasokan udara hendaklah sambungan terdedikasi yang spesifik ke sistem udara pernafasan (untuk menghindarkan sambungan secara tak sengaja ke sistem gas lain).

10. Proteksi Lingkungan

- 10.1. Karena sifat bahaya yang dimiliki produk yang ditangani di dalam fasilitas, maka baik produk maupun residunya tidak dibolehkan lepas ke atmosfer atau dibuang langsung ke sistem pembuangan air yang biasa digunakan
- 10.2. Atmosfir luar dan publik sekitar fasilitas hendaklah diproteksi dari kemungkinan kerusakan akibat zat berbahaya.
- 10.3. Apabila efluen cairan menimbulkan risiko keamanan dan kontaminasi, hendaklah efluen diolah sebelum dibuang ke drainase kota.
- 10.4. Filtrasi udara yang dibuang untuk pemastian proteksi lingkungan didiskusikan di butir 11.

11. Sistem dekontaminasi personil

- 11.1. Di mana dibutuhkan (misal, fasilitas penisilin, hormon seks, produk sitotoksik) suatu cara untuk mencegah kontaminan pada pakaian personil terbawa saat meninggalkan fasilitas, hendaklah disediakan pancuran udara (*air shower*) untuk meminimalkan debu yang melekat pada pakaian kerja dan pancuran air (*water shower*) untuk mandi personil sebelum meninggalkan fasilitas tersebut.

connection points. The operator hose connection to the air supply should be a dedicated connection specific to the breathing air system (to avoid inadvertent connection to a different gas system).

10. Environmental protection

- 10.1. Due to the hazardous nature of the products being handled in the facility, neither the product nor its residues should be allowed to escape into the atmosphere or to be discharged directly to normal drainage systems.
- 10.2. The external atmosphere and the public in the vicinity of the facility should be protected from possible harm from hazardous substances.
- 10.3. If liquid effluent poses a safety or contamination risk, the effluent should be treated before being discharged to a municipal drain.
- 10.4. Exhaust air filtration to ensure environmental protection is discussed in section 11.

11. Personnel decontamination systems

- 11.1. If required, a means of preventing contaminants from leaving the facility on the garments of personnel should be provided. This could be in the form of an air shower; mist shower, water shower or appropriate device.

11.2. Pancuran udara terdiri dari sebuah 'airlock' di mana udara berkecepatan tinggi dialirkan melalui lubang udara (mis. dari samping airlock) untuk melepaskan partikel debu. Kisi ekstraksi udara (mis. pada permukaan rendah) seharusnya menarik udara dari area dan mengembalikannya ke sistem filtrasi. Beberapa pancuran udara menggunakan juga aliran udara vertikal satu arah (*vertical 'unidirectional airflow-UDAF'*) pada pintu ke luar untuk menarik kontaminan keluar dari area.

Catatan: Jika pancuran udara digunakan, alat ini hendaklah didesain tepat untuk mengekstraksi debu secara efektif.

Filtrasi udara pasokan dan kembalian atau udara yang dibuang hendaklah melalui *pre-filter* dan filter HEPA yang memenuhi standar filtrasi yang sama seperti yang digunakan di dalam fasilitas produksi. Biasanya kipas diaktifkan dengan cara membuka pintu pada saat personil memasuki pancuran udara, dengan alat pengatur waktu pada *interlock* pintu keluar untuk memberikan waktu yang cukup agar proses dekontaminasi menjadi efektif.

11.3. Perangkat untuk mengeluarkan udara mirip pancuran udara untuk personil dapat digunakan di tempat bahan dikeluarkan untuk membantu menghilangkan kontaminan.

11.4. Personil hendaklah berganti pakaian bersih sesudah mandi dengan pancuran air.

11.2. An air shower comprises an airlock where high velocity air is supplied through air nozzles (e.g. from the sides of the airlock) in order to dislodge dust particles. Air extraction grilles (e.g. at low level) should draw the air away and return it to the filtration system. Some air showers may also incorporate a vertical unidirectional airflow section at the exit end, to flush contaminants away.

Note: When air showers are used these should be correctly designed to effectively extract dust.

Air filtration of the supply air and return or exhaust air should comply with the same filtration standards as used in the manufacturing facility. Normally the fan should be activated by opening the door as the operator enters the shower, with a timing device on the exit door interlock to allow sufficient time for the decontamination process to be effective.

11.3. Flushing devices similar to air or mist showers for personnel could be used at material exits to assist with removing contaminants.

11.4. Personnel should change into clean garments after having taken a shower.

12. Pengolahan efluen

12.1. Efluen limbah cairan dan padat

12. Effluent treatment

12.1. Liquid and solid waste effluent

hendaklah ditangani sedemikian rupa sehingga tidak akan menimbulkan risiko kontaminasi terhadap produk, personil dan lingkungan.

12.2. Semua efluen hendaklah dimusnahkan dengan cara yang aman, metode pemusnahan hendaklah didokumentasi. Jika menggunakan kontraktor eksternal untuk memusnahkan efluen, hendaklah mereka disertifikasi yang memberikan mereka otorita untuk menangani dan mengolah produk berbahaya.

13. Perawatan

13.1. Efisiensi dan keamanan operasional fasilitas dalam penanganan bahan berbahaya bergantung pada perawatan teratur yang dilakukan untuk memastikan semua parameter operasional berada dalam toleransi yang dispesifikasikan.

14. Kualifikasi dan Validasi

14.1. Sistem kualifikasi dan Validasi hendaklah dilaksanakan seperti yang diuraikan dalam Pedoman CPOB. (Lihat Bab 12)

15. Glosarium

Dalam Petunjuk Operasional ini digunakan definisi berikut; dalam konteks lain terminologi ini dapat mempunyai arti yang berbeda.

Alat Pelindung Diri (APD)

Pakaian dan alat yang diperlukan untuk melindungi operator di tempat kerja.

should be handled in such a manner as not to present a risk of contamination to the product, personnel or to the environment.

12.2. All effluent should be disposed of in a safe manner, and the means of disposal should be documented. Where external contractors are used for effluent disposal they should have certification authorizing them to handle and treat hazardous products.

13. Maintenance

13.1. The efficient and safe operation of a facility handling hazardous materials is reliant on regular maintenance being carried out, to ensure that all parameters remain within specified tolerances.

14. Qualification and validation

14.1. System qualification and validation should be carried out as described in GMP guidelines. (Refer to Chapter 12)

15. Glossary

The definitions given below apply to terms used in these guidelines. They may have a different meaning in other contexts.

Personal Protective Equipment (PPE)

The necessary garments and equipment required to protect the operator in the workplace.

Aliran Udara Laminar (*Laminar airflow-LAF*)

Suatu aliran udara ke seluruh bagian area zona bersih yang diatur dengan kecepatan yang tetap dan praktis lurus sejajar (standard modern tidak lagi menyebut *laminar flow*, tetapi sudah mengadopsi istilah *unidirectional airflow*)

Batas Bertindak

Kriteria yang ditetapkan apabila dilewati maka harus segera dilakukan tindakan korektif dan tindak lanjut.

Bahan Aktif Obat (BAO)

Tiap bahan atau campuran bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat menjadi zat aktif obat tersebut. Bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

Bahan atau produk berbahaya (Fasilitas Khusus)

Suatu produk atau bahan yang dapat menimbulkan risiko kerusakan yang substansial terhadap kesehatan atau terhadap lingkungan.

Barrier Technology

Suatu sistem yang didesain untuk memisahkan personil dari produk, mengungkung kontaminan atau memisahkan dua area, yang dapat berupa suatu '*barrier isolator*' (BI) atau '*restricted access barrier system*' (RABS).

- BI adalah suatu unit dengan pasokan udara yang disaring melalui *HEPA filter* yang memberikan isolasi terus-menerus bagian interior terhadap lingkungan luar, termasuk

Laminar Airflow (LAF)

A rectified airflow over the entire cross-sectional area of a clean zone with a steady velocity and approximately parallel streamlines (modern standards no longer refer to laminar flow, but have adopted the term unidirectional airflow).

Action Limit

Established criteria, requiring immediate follow-up and corrective action if exceeded.

Active Pharmaceutical Ingredient (API)

Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a pharmaceutical dosage form and that, when so used, becomes an active ingredient of that pharmaceutical dosage form. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

Hazardous Substance or Product

A product or substance that may present a substantial risk of injury, to health or to the environment.

Barrier Technology

A system designed to segregate people from the product, contain contaminants or segregate two areas, which could be a barrier isolator (BI) or a restricted access barrier system (RABS):

- A BI is a unit supplied with high-efficiency particulate air (HEPA) filtered air that provides uncompromised continuous isolation of its interior from the external

udara sekitar di ruang bersih dan personil.

- RABS adalah suatu sistem pengungkungan yang mengurangi atau menghilangkan intervensi ke dalam zona kritis. Dalam prakteknya, tingkat pengendalian kontaminasi lebih rendah dibandingkan dengan 'barier isolator'.

Dekontaminasi

Proses menghilangkan impuritas bersifat kimiawi atau mikrobial, atau zat asing yang tidak diinginkan.

Fasilitas

Lingkungan yang dibuat sedemikian rupa sehingga instalasi area bersih dan lingkungan terkendali terkait beroperasi bersama dengan infrastruktur pendukungnya.

Fasilitas Terkungkung (Fasilitas Khusus)

Fasilitas dengan pemisahan semua aspek kegiatan mencakup alur personil dan peralatan dilengkapi prosedur, pengawasan dan pemantauan yang sudah tervalidasi. Pemisahan aspek ini mencakup barier fisik dan pemisahan sarana penunjang kritis (utilitas) misal sistem tata udara. Fasilitas terkungkung tidak harus berarti bangunan tersendiri dan terpisah.

High Efficiency Particulate Air (HEPA) Filter

Penyaring udara partikulat berefisiensi tinggi standard internasional *ISO 14644* yang berkaitan dengan desain, klasifikasi dan pengujian terhadap lingkungan bersih.

Kaskade Tekanan

Suatu proses di mana udara mengalir dari satu area yang dipertahankan pada tekanan yang lebih tinggi, ke area lain dengan tekanan yang lebih rendah.

Kontaminasi

environment, including surrounding clean room air and personnel.

- A RABS is a type of barrier system that reduces or eliminates interventions into the critical zone. In practice, its level of contamination control is less than that of a barrier isolator.

Decontamination

The removal process of undesired impurities of a chemical or microbial nature, or of foreign matter.

Facility

The built environment within which the clean area installation and associated controlled environments operate together with their supporting infrastructure.

Self Contained Facilities

Means a premise that provides complete and total separation of all aspects of the operation, including personnel and equipment movement, with well established procedures, controls and monitoring. This includes physical barriers and separate utilities such as air handling systems. A self-contained facility does not necessarily imply a distinct and separate building.

High Efficiency Particulate Air (HEPA) filter

High efficiency particulate air filter. *ISO 14644* International standard relating to the design, classification and testing of clean environments.

Pressure Cascade

A process whereby air flows from one area, which is maintained at a higher pressure, to another area at a lower pressure.

Contamination

Penambahan impuritas bersifat kimia atau mikrobiologi, atau zat asing yang tidak diinginkan ke dalam atau ke bahan awal atau produk antara, selama proses produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau transportasi.

Kontaminasi Silang

Kontaminasi bahan awal, produk antara atau produk jadi oleh bahan awal atau bahan lain selama proses produksi.

Kondisi Desain

Kondisi desain berkaitan dengan rentang yang ditetapkan atau ketelitian suatu variabel terkendali yang dipakai oleh perancang sebagai dasar untuk menentukan persyaratan kinerja dari suatu sistem yang direkayasa.

Kualifikasi

Perencanaan, pelaksanaan dan pencatatan pengujian pada alat dan suatu sistem yang merupakan bagian dari proses tervalidasi untuk membuktikan alat dan sistem tersebut akan bekerja seperti yang diharapkan.

MSDS (Material Safety Data Sheet)

Suatu dokumen yang berisi antara lain sifat bahan, komponen produk, dan bahaya yang ditimbulkan serta prosedur keselamatan kerja yang berhubungan dengan penggunaan bahan atau produk tersebut.

Occupational Exposure Level (OEL)

Konsentrasi zat di udara yang tidak akan menimbulkan efek berbahaya terhadap kebanyakan pekerja sehat, yang terpapar selama 8 jam/hari, 40 jam/minggu.

Pengungkungan

Suatu proses atau alat untuk mengungkung produk, debu atau kontaminan di dalam satu zone, sehingga mencegah produk, debu

The undesired introduction of impurities of a chemical or microbial nature, or of foreign matter, into or on to a starting material or intermediate, during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport.

Cross-contamination

Contamination of a starting material, intermediate product or finished product with another starting material or material during production.

Design Condition

Design condition relates to the specified range or accuracy of a controlled variable used by the designer as a basis for determining the performance requirements of an engineered system.

Qualification

The planning, carrying out and recording of tests on equipment and a system, which forms part of the validated process, to demonstrate that it will perform as intended.

MSDS (Material Safety Data Sheet)

Data sheet that list properties, components, safety procedures and hazards related to the material or mixture of materials.

Occupational Exposure Level (OEL)

Airborne concentration of substances that will not result in adverse effects to most healthy workers, exposed for 8 hours/day, 40 hours/week.

Containment

A process or device to contain product, dust or contaminants in one zone, preventing it from escaping to another zone.

atau kontaminan tersebut lepas ke zone lain.

Rentang Operasi

Rentang parameter kritis tervalidasi di mana produk yang memenuhi syarat dapat dibuat.

Operating Range

The range of validated critical parameters within which acceptable products can be manufactured.

Sistem Pengendalian Lingkungan (*environmental control system-ECS*) (Fasilitas Khusus)

Sistem pengendalian lingkungan, disebut juga sebagai *heating, ventilation and air-conditioning* (HVAC).

Environmental Control System (ECS)

Environmental control system, also referred to as heating, ventilation and air-conditioning (HVAC).

Tata Udara (*Heating, Ventilation and Air-Conditioning – HVAC*)

Heating, ventilation and air-conditioning, juga dirujuk sebagai sistem pengendalian lingkungan (*environmental control system - ECS*).

Heating, Ventilation and Air-conditioning (HVAC)

Heating, ventilation and air-conditioning, also referred to as environmental control system (ECS).

Terdedikasi (Fasilitas Khusus)

Pemisahan kegiatan produksi di dalam satu bangunan dari beberapa aspek operasional, termasuk personalia, peralatan dan sarana penunjang.

Dedicated

The separation of production activities in the same building of some aspects of the operation, including personnel, equipment and utilities.

Terpisah (Fasilitas Khusus)

Pemisahan kegiatan produksi secara menyeluruh dan total dari semua aspek pengerjaan termasuk bangunan, personalia, peralatan dan sarana penunjang.

Separated

The separation of production activities completely and totally of all aspects of operation, including a separate building, personnel, equipment and utilities.

Tersegregasi (Fasilitas Khusus)

Pemisahan kegiatan produksi di dalam satu bangunan dari beberapa aspek operasional, termasuk peralatan dan ruangan yang berbeda.

Segregated

The separation of production activities in the same building of some aspects of the operation, which includes different equipment and production room.

Unit Pengendali Udara (*Air Handling Unit/AHU*)

Unit pengendali udara berfungsi untuk mengondisikan udara dan memberikan aliran udara yang diinginkan di dalam suatu fasilitas.

Air-Handling Unit (AHU)

The air-handling unit serves to condition the air and provide the required air movement within a facility.

Unidirectional Airflow (UDAF)

Suatu aliran udara ke seluruh bagian area zona bersih yang diatur dengan kecepatan yang tetap dan praktis lurus sejajar

Unidirectional Airflow (UDAF)

A rectified airflow over the entire cross-sectional area of a clean zone with a steady velocity and approximately parallel streamlines.

Validasi

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa prosedur, proses, alat, bahan, aktivitas atau sistem yang digunakan benar-benar memberikan hasil yang diinginkan.

Validation

The documented act of proving that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results.