

Objective Structured
Pharmaceutical Examination

Station 2 - Quality Control

apt. Silvia Surini, Ph.D.

HISFARIN – PP IAI

10-12 Desember 2021



STANDAR KOMPETENSI APOTEKER INDONESIA

1. Praktik Kefarmasian Secara Profesional dan Etik
2. Optimalisasi Penggunaan Sediaan Farmasi
3. Dispensing Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan
4. Pemberian Informasi Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan
5. **Formulasi dan Produksi Sediaan Farmasi**
6. Upaya Preventif dan Promotif Kesehatan Masyarakat
7. Pengelolaan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan
8. Komunikasi Efektif
9. Keterampilan Organisasi dan Hubungan Interpersonal
10. Peningkatan Kompetensi Diri



UNIT KOMPETENSI 5.3

Pembuatan Sediaan Farmasi

Kompetensi Inti:

Mampu membuat dan menjamin mutu sediaan farmasi sesuai standar serta ketentuan perundang-undangan.

Lulusan apoteker mampu:

- 5.3.1 Menyiapkan lembar kerja, menghitung kebutuhan bahan dan peralatan, dan memastikan ketersediaan bahan dan peralatan di tempat kerja.
- 5.3.2 Menyiapkan bahan, peralatan dan ruang untuk pembuatan sediaan farmasi sesuai kebutuhan.
- 5.3.3 Membuat sediaan farmasi steril dan/atau non-steril menggunakan teknik yang tepat sesuai prosedur yang telah ditetapkan.
- 5.3.4 Melakukan pengujian mutu selama proses produksi, produk antara dan produk akhir.
- 5.3.5 Memastikan kesesuaian mutu produk dengan spesifikasi yang ditetapkan dan menetapkan kelayakan produk.
- 5.3.6 Mendokumentasikan data/informasi terkait proses pembuatan dan pengujian mutu produk secara bertanggung-jawab.



Kompetensi 5:

Formulasi dan Produksi Sediaan Farmasi

- 5.1. Prinsip dan Prosedur Pembuatan Sediaan Farmasi
- 5.2. Formulasi Sediaan Farmasi
- 5.3. Pembuatan Sediaan Farmasi
 - 5.3.4 Melakukan Pengujian Mutu Selama Proses Produksi, Produk Antara dan Produk Akhir.
 - 5.3.5 Memastikan Kesesuaian Mutu Produk dengan Spesifikasi yang Ditetapkan dan Menetapkan Kelayakan Produk.
- 5.4. Penjaminan Mutu Sediaan Farmasi



KOMPETENSI SPESIFIK OSPE

- ✓ Pengumpulan Data & Informasi
- ✓ Penetapan Masalah
- ✓ Penyelesaian Masalah
- ✓ Pencatatan & Pelaporan
- ✓ Komunikasi Efektif
- ✓ Sikap & Perilaku Profesional



QUALITY CONTROL

- Quality control is an essential operation of the pharmaceutical industry. Drugs must be marketed as safe and therapeutically active formulations whose performance is consistent and predictable.



Berdasarkan CPOB 2018

Quality Control - Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOB yang berhubungan dengan **pengambilan sampel**, **spesifikasi** dan **pengujian**, serta dengan **organisasi**, **dokumentasi** dan **prosedur pelulusan** yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan dan bahwa bahan yang belum diluluskan tidak digunakan serta produk yang belum diluluskan tidak dijual atau dipasok sebelum mutunya dinilai dan dinyatakan memenuhi syarat.



Pengawasan Mutu (Quality Control)

Ruang lingkup : kemampuan penyusunan, verifikasi dan penerapan prosedur pengawasan mutu.

Fokus penilaian pada kemampuan :

- a. memeriksa dan menyetujui/menolak bahan awal dan bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dalam proses pembuatan sediaan farmasi sesuai dengan hasil evaluasi,
- b. memastikan spesifikasi baik untuk bahan awal dan produk jadi telah ditetapkan dan diimplementasikan,
- c. membuat dan menyetujui petunjuk kerja pengambilan sample, metode pengujian dan metode pengawasan mutu lain,
- d. memastikan pemenuhan kepatuhan terhadap aturan gmp compliance di area pengawasan mutu,
- e. memberi persetujuan semua analisis berdasarkan kontrak,
- f. memastikan dan melakukan validasi metode analisa,
- g. memastikan pelaksanaan kualifikasi dan pemeliharaan bangunan serta peralatan di bagian pengawasan mutu,
- h. memastikan dan melakukan program pemantauan lingkungan di area produksi,
- i. memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personel di departmentnya dilaksanakan dan diterapkan sesuai dengan kebutuhan,
- j. menyimpan sample pembandingan dari bahan dan produk jadi,
- k. memastikan pelabelan yang benar pada wadah bahan dan produk jadi,
- l. memastikan pemantauan stabilitas pada produk jadi,
- m. ikut serta pada investigasi dari keluhan yang terkait dengan mutu produk jadi,



Persyaratan Dasar dari Pengawasan Mutu adalah bahwa:

- a) sarana dan prasarana yang memadai, personil yang terlatih dan prosedur yang disetujui tersedia untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan lingkungan sesuai dengan tujuan cpob;
- b) pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personil dengan metode yang disetujui oleh pengawasan mutu;
- c) metode pengujian disiapkan dan divalidasi;



Persyaratan Dasar dari Pengawasan Mutu adalah bahwa:

- d) pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur pengambilan sampel, inspeksi dan pengujian benar-benar telah dilaksanakan. tiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi;
- e) produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang tercantum dalam Izin Edar atau Persetujuan Uji Klinik, memiliki derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan pelabelan yang benar;



Persyaratan Dasar dari Pengawasan Mutu adalah bahwa:

- f) dibuat catatan hasil pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi yang secara formal dinilai terhadap spesifikasi;
- g) sampel pertinggal bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup sesuai Aneks 11 Sampel Pembanding dan Sampel Pertinggal, untuk pengujian ulang di kemudian hari bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir.



PENGAWASAN MUTU

- a) CARA BERLABORATORIUM PENGAWASAN MUTU YANG BAIK
- b) DOKUMENTASI
- c) PENGAMBILAN SAMPEL
- d) PENGUJIAN
- e) PERSYARATAN PENGUJIAN
- f) PROGRAM STABILITAS ON-GOING



Persyaratan Pengujian Produk Jadi

- 7.39 Untuk tiap betas produk jadi, hendaklah dilakukan pengujian (di laboratorium) atas kesesuaian terhadap spesifikasi produk akhirnya, sebelum diluluskan.
- 7.40 Produk jadi yang tidak memenuhi spesifikasi dan kriteria mutu lain yang ditetapkan hendaklah ditolak. Pengolahan ulang dapat dilakukan, apabila laik, namun produk hasil pengolahan ulang hendaklah memenuhi semua spesifikasi dan kriteria mutu lain yang ditetapkan sebelum diluluskan untuk distribusi.



FINISHED PRODUCT

TABLET



CRITERIA OF TABLETS

- ✓ **Tablets must be sufficiently strong and resistant to abrasion (hardness and friability tests)**
- ✓ **Tablets must be uniform in weight and in drug content of the individual tablet (weight variation test and the content uniformity test)**
- ✓ **The drug content of the tablet must be bioavailable (disintegration test and dissolution test)**
- ✓ **Tablets must be elegant in appearance and must have the characteristic shape, colors, and other markings necessary to identify the product**
- ✓ **Tablets must be retaining all their functional attributes include drug stability and efficacy**



TABLET EVALUATIONS

- APPEARANCE → SHAPE, SIZE, COLOR, SURFACE
- DIAMETER SIZE AND THICKNESS
- HARDNESS
- FRIABILITY
- DISINTEGRATION TIME
- DISSOLUTION
- UNIFORMITY OF DOSAGE FORMS



Uniformity of Dosage Forms (Keseragaman Sediaan)

- Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan.
- Keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode, yaitu **Keragaman Bobot** dan **Keseragaman Kandungan** (Tabel 1).



Uniformity of Dosage Forms (Keseragaman Sediaan)

Tabel 1 Penggunaan Uji Keseragaman kandungan dan Uji Keragaman bobot untuk sediaan

Bentuk sediaan	Tipe	Sub tipe	Dosis dan perbandingan zat aktif	
			≥ 25 mg dan ≥ 25 %	< 25 mg atau < 25%
Tablet	Tidak bersalut		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Salut	Selaput	Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
Kapsul	Keras		Keragaman bobot	Keseragaman kandungan
	Lunak	Suspensi, emulsi, atau gel	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
		Larutan	Keragaman bobot	Keragaman bobot
Sediaan padat dalam wadah dosis tunggal	Komponen tunggal		Keragaman bobot	Keragaman bobot
	Multi komponen	Larutan beku kering dalam wadah akhir	Keragaman bobot	Keragaman bobot
		Lainnya	Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan
Larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak			Keragaman bobot	Keragaman bobot
Lainnya			Keseragaman kandungan	Keseragaman kandungan



Keseragaman Kandungan (Content Uniformity)

- ❖ Uji Keseragaman kandungan berdasarkan pada penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing terletak dalam batasan yang ditentukan.
- ❖ Metode keseragaman kandungan dapat digunakan untuk semua kasus.
- ❖ Uji Keseragaman kandungan dipersyaratkan untuk semua bentuk sediaan yang tidak memenuhi kondisi pada uji Keragaman bobot.
- ❖ Jika dipersyaratkan uji keseragaman kandungan, industri dapat memenuhi persyaratan ini dengan melakukan uji keragaman bobot jika simpangan baku relatif (SBR) kadar dari zat aktif pada sediaan akhir tidak lebih dari 2%.



Keseragaman Kandungan (Content Uniformity)

Metode:

- ✓ Ambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan,
- ✓ Tetapkan kadar masing-masing 10 satuan (Tahap 1) menggunakan metode analisis yang sesuai,
- ✓ Hitung nilai keberterimaan (Tabel 2),

$$|M - \bar{X}| + ks$$

- ✓ Bila tahap 1 tidak memenuhi, lanjutkan Tahap 2.

Jika prosedur yang digunakan untuk penetapan kadar dan uji Keseragaman Sediaan berbeda, diperlukan faktor koreksi yang akan digunakan untuk memperoleh hasil pengujian.



Keragaman Bobot (Weight Variation)

Uji Keragaman Bobot diterapkan pada bentuk sediaan berikut:

- (B1) Larutan dalam wadah satuan dosis dan dalam kapsul lunak;
- (B2) Sediaan padat (termasuk serbuk, granul dan sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal dan tidak mengandung zat tambahan aktif atau inaktif;
- (B3) Sediaan padat (termasuk sediaan padat steril) yang dikemas dalam wadah dosis tunggal, dengan atau tanpa zat tambahan aktif atau inaktif, yang disiapkan dari larutan asal dan dibeku-keringkan dalam wadah akhir dan pada etiket dicantumkan metode pembuatan; dan
- (B4) Kapsul keras, tablet tidak bersalut atau tablet salut selaput, mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot, satuan sediaan atau dalam kasus kapsul keras, kandungan kapsul, kecuali keseragaman dari zat aktif lain yang tersedia dalam bagian yang lebih kecil memenuhi persyaratan keseragaman kandungan.



Keragaman Bobot (Weight Variation)

Metode:

- ✓ Lakukan penetapan kadar zat aktif pada contoh bets yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai → A
- ✓ A dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket.
- ✓ Ambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan,
- ✓ Timbang saksama 10 satuan sediaan satu per satu (Tahap 1),
- ✓ **Hitung** jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil *Penetapan kadar* masing-masing tablet → $X_i = w_i \times A / \bar{W}$
- ✓ Hitung nilai keberterimaan → $|M - \bar{X}| + ks$ (Tabel 2)
- ✓ Bila tahap 1 tidak memenuhi, lanjutkan Tahap 2.



Keragaman Bobot (Weight Variation)

Perhitungan nilai keberterimaan

Nilai keberterimaan dihitung seperti pada uji Keseragaman kandungan, kecuali kandungan masing-masing satuan diganti dengan **perkiraan kandungan** masing-masing sebagai berikut:

X_1, X_2, \dots, X_n	=	Perkiraan masing-masing kandungan dari satuan yang diuji, dengan $X_i = w_i \times A / \bar{W}$
w_1, w_2, \dots, w_n	=	Bobot masing-masing satuan yang diuji pada <i>Keragaman bobot</i>
A	=	kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket) yang diperoleh menggunakan metode analisa yang sesuai
\bar{W}	=	rata-rata dari bobot masing-masing satuan (w_1, w_2, \dots, w_n)



KRITERIA Keseragaman Sediaan

Gunakan kriteria berikut kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi.

Sediaan padat, setengah padat dan cair

Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika nilai keberterimaan **10 unit sediaan** pertama kurang dari atau sama dengan **L1%**.

Jika nilai penerimaan lebih besar dari L1%, lakukan pengujian pada **20 unit sediaan tambahan**, dan hitung nilai penerimaan. **Memenuhi syarat** jika nilai penerimaan akhir dari **30 unit sediaan** lebih kecil atau sama dengan **L2%** dan tidak ada satu unitpun kurang dari $[1 - (0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unitpun lebih dari $[1 + (0,01)(L2)]M$ seperti tertera pada *Perhitungan nilai penerimaan dalam Keseragaman kandungan atau Keragaman bobot*. Kecuali dinyatakan lain L1 adalah 15,0 dan L2 adalah 25,0.



Uniformity of Dosage Forms

(Keseragaman Sediaan)

Tabel 2

Variabel	Definisi	Kondisi	nilai
\bar{X}	Rata-rata dari masing-masing kandungan (X_1, X_2, \dots, X_n) yang dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
X_1, X_2, \dots, X_n	Kandungan masing-masing satuan sediaan yang diuji, dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
n	Jumlah contoh (jumlah satuan dalam contoh)		
k	Konstanta keberterimaan	Jika n = 10, maka k =	2,4
		Jika n = 30, maka k =	2,0
s	Simpangan baku contoh		$\left[\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}{n - 1} \right]^{1/2}$
SBR	Simpangan baku relatif (simpangan baku contoh yang dinyatakan dalam persentase rata-rata)		$\frac{100s}{\bar{X}}$



FARMASIINDUSTRI.COM Uniformity of Dosage Forms

(Keseragaman Sediaan)

Lanjutan Tabel 2

M (kasus 1) yang digunakan jika $T \leq 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, maka	$M = \bar{X}$ (NP = ks)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$, maka	$M = 98,5\%$ (NP = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Jika $\bar{X} > 101,5\%$, maka	$M = 101,5\%$ (NP = $\bar{X} - 101,5\% + ks$)
M (kasus 2) yang digunakan jika $T > 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$ maka	$M = \bar{X}$ (NP = ks)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$, maka	$M = 98,5\%$ (NP = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Jika $\bar{X} > T$ maka	$M = T \%$ (NP = $\bar{X} - T + ks$)
Nilai keberterimaan (NP)			Rumus umum $ M - \bar{X} + ks$ (perhitungan diatas dinyatakan untuk kasus yang berbeda)



(Keseragaman Sediaan)

Lanjutan Tabel 2

L1	Nilai keberterimaan maksimum yang diperbolehkan		L1 = 15,0 kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi
L2	Rentang deviasi maksimum dari tiap satuan sediaan yang diuji dari perhitungan nilai M	Pada bagian bawah, tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh kurang dari $[1-(0,01)(L2)]M$. Pada bagian atas tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh lebih besar dari $[1+(0,01)(L2)]M$ (berdasarkan nilai $L2= 25,0$)	L2 = 25,0 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi
T	Nilai kandungan tiap satuan sediaan pada saat diproduksi, dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk penggunaan pada farmakope, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, T adalah 100,0%. Untuk tujuan produksi, T adalah nilai yang disetujui oleh industri pada saat produksi.		



Objective Structured Pharmaceutical Examination

10 - 12 December 2020

Terima Kasih

