

Masukan kami terima paling lambat tanggal 20 Juli 2024 melalui email [standardisasiobat@pom.go.id](mailto:standardisasiobat@pom.go.id) dengan menggunakan format masukan yang dapat diunduh pada: <https://bit.ly/FormatMasukanPERBPOM>

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN  
NOMOR ... TAHUN ...  
TENTANG  
PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU MUTU  
OBAT DAN BAHAN OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang :
- a. bahwa untuk memastikan obat dan bahan obat telah memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan dan/atau mutu serta sebagai salah satu upaya Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam meningkatkan daya saing industri obat dan bahan obat, perlu diatur mengenai pedoman kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat secara komprehensif;
  - b. bahwa kajian risiko keamanan dan/atau mutu obat dan bahan obat sebagaimana dimaksud dalam huruf a, dilaksanakan untuk melindungi masyarakat dari obat dan bahan obat yang tidak sesuai dengan standar dan/atau persyaratan keamanan dan/atau mutu yang berisiko terhadap kesehatan;
  - c. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan memiliki fungsi pelaksanaan tugas pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;
  - d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, huruf b, dan huruf c, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Petunjuk Teknis Kajian Risiko Pemenuhan Mutu Obat dan Bahan Obat;
- Mengingat :
1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);

2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Badan 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 Badan Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);
3. 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);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU MUTU OBAT DAN BAHAN OBAT.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan Kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Bahan Obat adalah bahan baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan Obat dengan standar dan mutu sebagai bahan farmasi.
3. Bahan Aktif Obat adalah tiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi, dan apabila digunakan dalam pembuatan Obat akan menjadi zat aktif Obat tersebut.
4. Bahan Tambahan Obat yang selanjutnya disebut Eksipien adalah bahan selain Bahan Aktif Obat yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas Obat selama penyimpanan dan penggunaan.
5. Nitrosamin adalah kelompok senyawa yang memiliki struktur kimia gugus fungsi nitroso yang berikatan

- dengan gugus fungsi amina.
6. Cemaran Nitrosamin adalah senyawa Nitrosamin yang tidak sengaja ada dan/atau tidak dikehendaki dalam Obat dan Bahan Obat yang berasal dari lingkungan atau sebagai akibat proses produksi yang dapat mengganggu, merugikan, dan membahayakan kesehatan manusia.
  7. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan Obat dan Bahan Obat.

#### Pasal 2

- (1) Pengkajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat dilaksanakan untuk memastikan Obat dan Bahan Obat yang dibuat oleh Industri Farmasi telah sesuai dengan standar dan/atau persyaratan keamanan dan mutu.
- (2) Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
  - a. Bahan Aktif Obat; dan
  - b. Eksipien.
- (3) Pengkajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan pedoman:
  - a. kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana tercantum dalam Lampiran I;
  - b. kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat sebagaimana tercantum dalam Lampiran II; dan
  - c. kajian risiko pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk produksi Obat sebagaimana tercantum dalam Lampiran III.
- (4) Pengkajian risiko keamanan, dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat sesuai dengan pedoman sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dilaksanakan untuk Obat yang sedang dalam proses pengajuan izin edar dan/atau Obat yang telah memiliki izin edar dari Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- (5) Pengkajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dilaksanakan berdasarkan prinsip kajian risiko.
- (6) Kajian risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (5) merupakan kajian atau pemantauan terhadap keluaran/hasil proses manajemen risiko mempertimbangkan kesesuaian dengan aspek

pengetahuan dan pengalaman baru terkait risiko.

### Pasal 3

- (1) Pedoman sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) sebagai acuan bagi:
  - a. Industri Farmasi dalam melaksanakan:
    1. Kajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin;
    2. Kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat;
    3. Kajian risiko pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk produksi Obat.
  - b. Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam melaksanakan evaluasi terhadap hasil kajian risiko yang dilaksanakan oleh Industri Farmasi dalam rangka pengawasan Obat sebelum dan selama beredar.
- (2) Pedoman kajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap cemaran nitrosamin sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf a meliputi:
  - a. informasi mengenai cemaran nitrosamin dan batas asupan harian interim;
  - b. pengembangan metode analisis dan contoh batas perhitungan nitrosamine dalam obat berdasarkan batas dosis harian maksimum; dan
  - c. tahapan kajian risiko.
- (3) Pedoman Kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf b meliputi:
  - a. Tim manajemen risiko dan kategorisasi eksipien;
  - b. Prinsip penilaian risiko eksipien.
- (4) Pedoman kajian risiko pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk produksi Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf c meliputi mekanisme pengkajian risiko pengujian terhadap batas mikrobiologi pada Bahan Obat untuk Bahan Obat yang belum tersedia pada kompendial.

### Pasal 4

- (1) Kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 disampaikan kepada Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagai pemenuhan dokumen registrasi obat dan menjadi bagian pelaksanaan Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik.
- (2) Ketentuan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikecualikan untuk kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran

Nitrosamin.

- (3) Kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin disampaikan apabila hasil kajian risiko menunjukkan potensi keberadaan Cemaran Nitrosamin pada Obat dan/atau Bahan Obat.
- (4) Evaluasi terhadap kajian risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan ayat (3) dilaksanakan oleh Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- (5) Industri Farmasi harus menjamin dan memastikan kebenaran serta keabsahan informasi yang tercantum dalam kajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat sebagaimana yang tercantum dalam Pasal 2 ayat (3).

#### Pasal 5

Pelaksanaan pengkajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada Pasal 2 sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai:

- a. kriteria dan tata laksana registrasi Obat;
- b. cara pembuatan Obat yang baik; dan/atau
- c. penarikan dan pemusnahan Obat yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat, mutu, dan label.

#### Pasal 6

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 2 Tahun 2023 tentang Pedoman Pengkajian Keamanan dan/atau Mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin, dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

#### Pasal 7

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 ...

Plt. KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN  
MAKANAN,

LUCIA RIZKA ANDALUSIA

Diundangkan di Jakarta  
Pada tanggal

DIREKTUR JENDERAL  
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN  
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA  
REPUBLIK INDONESIA,

ASEP N. MULYANA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN ... NOMOR ...

**LAMPIRAN II**  
**PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN**  
**NOMOR .... TAHUN 2024**  
**TENTANG**  
**PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU MUTU**  
**OBAT DAN BAHAN OBAT**

**PEDOMAN KAJIAN RISIKO PEMENUHAN MUTU EKSIPIEN**  
**UNTUK PRODUKSI OBAT**

**BAB I**  
**PENDAHULUAN**

**A. Latar Belakang**

Industri Farmasi sebagai Pemilik Izin Edar yang memproduksi dan/atau mengedarkan Obat, harus memastikan khasiat, keamanan, dan mutu Obat. Mutu obat merupakan salah satu aspek yang dinilai sebelum obat disetujui untuk diedarkan di wilayah Indonesia, selain aspek keamanan dan khasiat. Terkait mutu, baik pemilik izin edar maupun regulator mengacu pada standar dan persyaratan yang ditetapkan oleh regulasi yaitu:

1. parameter sebagaimana tercantum dalam farmakope Indonesia, metode analisis, standar, dan/atau persyaratan Obat dan/atau Bahan Obat lain sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan;
2. pemenuhan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).

Implementasi pemenuhan standar dan persyaratan Obat yang ditetapkan oleh regulasi tersebut, salah satunya dapat dilakukan melalui pengkajian risiko mutu Eksipien yang digunakan untuk produksi Obat. Aspek mutu pada Eksipien perlu dikaji karena dapat memengaruhi mutu produk jadi baik secara langsung dan tidak langsung. Dalam pelaksanaan pengkajian risiko mutu Eksipien, diperlukan sistem manajemen risiko mutu yang ditetapkan dan diterapkan dengan tepat untuk mengevaluasi dan mengendalikan risiko dalam produksi dan pengendalian mutu Eksipien tersebut.

Berdasarkan hal tersebut, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) perlu menyusun pedoman yang dapat memberikan panduan bagi pengawas dalam menilai kajian risiko mutu Eksipien yang dibuat oleh Industri Farmasi dan bagi Industri Farmasi dalam melakukan kajian risiko mutu Eksipien.

**B. Tujuan**

Pedoman kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat sebagai acuan bagi:

1. Industri Farmasi dalam melaksanakan pengkajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat dan penilaian risiko untuk pemastian penerapan cara pembuatan Obat yang baik untuk produsen Eksipien;

2. Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam melaksanakan evaluasi terhadap hasil kajian risiko Industri Farmasi dalam rangka pengawasan Obat sebelum dan selama beredar.

### **C. Ruang Lingkup**

Pedoman ini berisi prinsip dan tahapan penilaian risiko eksipien yang dapat menghasilkan tingkat risiko eksipien berdasarkan tipe dan penggunaan eksipien serta berdasarkan tingkat risiko produsen eksipien.

Ruang lingkup pedoman berlaku untuk semua eksipien yang terdapat pada:

1. Farmakope Indonesia dan Suplemennya
2. Farmakope lain yang berlaku secara internasional

Hasil kajian risiko yang dilakukan oleh Industri Farmasi diberikan pada saat proses registrasi sebagai pemenuhan standar dan persyaratan Farmakope Indonesia (FI) dan/atau standar lainnya dan tersedia untuk menjadi subjek *review* dalam pengawasan pemenuhan CPOB.

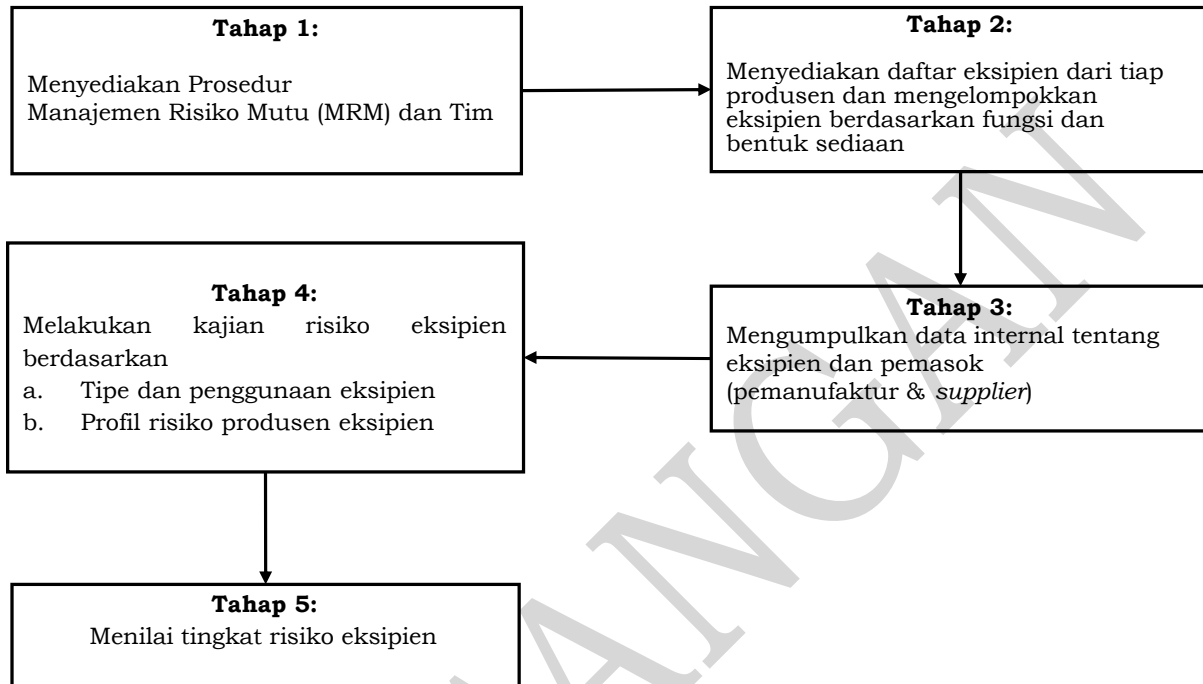
### **D. Pengertian Umum**

Dalam pedoman ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan atau paduan bahan, digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Bahan Obat adalah bahan baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan Obat dengan standar dan mutu sebagai bahan baku farmasi termasuk baku pembanding.
3. Bahan Aktif Obat adalah tiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi, dan apabila digunakan dalam pembuatan Obat akan menjadi zat aktif Obat tersebut.
4. Bahan Tambahan Obat yang selanjutnya disebut Eksipien adalah bahan selain Bahan Aktif Obat yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas Obat selama penyimpanan dan penggunaan.
5. Pemilik Izin Edar adalah Pendaftar yang telah mendapatkan Izin Edar untuk Obat yang diajukan Registrasi.

## BAB II TIM MANAJEMEN RISIKO DAN KATEGORISASI EKSIPIEN

Industri Farmasi direkomendasikan untuk melakukan tahapan pengkajian risiko eksipien sebagai berikut:



**Gambar 1. Alur Penilaian Risiko**

### A. Menyediakan prosedur dan membentuk tim manajemen risiko mutu (termasuk tanggung jawab, kualifikasi, dan *training*)

Prinsip-prinsip manajemen risiko mutu harus digunakan untuk menilai risiko yang ditimbulkan terhadap mutu, keamanan dan fungsi setiap eksipien. Pelaksanaan manajemen risiko mutu dapat mengacu pada *ICH Q9 on Quality Risk Management* maupun pada Peraturan BPOM Nomor 7 Tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik pada Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu maupun *ICH Q9 on Quality Risk Management*.

Tim manajemen risiko mutu biasanya dibentuk dari berbagai bagian yang terkait dengan eksipien antara lain dari: Mutu, Pengembangan Produk, *Regulatory*, Pengadaan, dan jika diperlukan *Medical* dan *Subject Matter Expert (SME)* Manajemen Risiko Mutu.

Tim harus dipimpin oleh seseorang yang memiliki pengetahuan dan pelatihan mengenai *tools* dan teknik manajemen risiko serta memiliki kompetensi dan wewenang untuk memfasilitasi proses tersebut. Personel tersebut bertanggung jawab untuk memastikan bahwa sistem manajemen risiko mutu berjalan dengan baik, mengkoordinasikan proses di berbagai bagian, dan menerapkan komunikasi yang efektif di seluruh organisasi.

**B. Menyiapkan daftar eksipien dari tiap produsen dan mengelompokkan eksipien berdasarkan fungsi dan bentuk sediaan**

Industri farmasi memiliki banyak pilihan eksipien yang akan digunakan dimana eksipien tersebut memiliki sifat berbeda dan digunakan dalam bentuk sediaan berbeda. Penilaian risiko untuk setiap eksipien dalam setiap bentuk sediaan menjadi sangat penting. Oleh karena itu, pendekatan kategorisasi dapat digunakan untuk melakukan penilaian risiko awal dalam pendekatan *bracketing*.

Sebagai tahap awal, dapat dilakukan kategorisasi berdasarkan bentuk sediaan (misal: cair, emulsi, padat, semisolid) dan rute pemberian, misalnya oral, topikal, dan parenteral. Tahap selanjutnya, dapat dilakukan kategorisasi berdasarkan sumber/asal eksipien, misalnya eksipien yang bersumber dari hewan atau sintetis. Pendekatan berdasarkan fungsi eksipien juga dapat dilakukan.

Pengkategorisasian eksipien berdasarkan fungsi beserta contoh eksipien tercantum pada:

- a. National Formulary – Excipient USP;
- b. <1059> Performance Excipient, USP.

Tabel 1. Kategorisasi eksipien merupakan contoh kategorisasi eksipien berdasarkan fungsi pada bentuk sediaan tertentu. Tabel ini tidak mutlak dan tidak membatasi penggunaan eksipien pada satu jenis bentuk sediaan atau rute pemberian.

**Tabel 1. Kategorisasi Eksipien**

<b>Bentuk Sediaan</b>	<b>Fungsi</b>	<b>Deskripsi</b>	<b>Keterangan</b>
1. Tablet dan kapsul	a. Diluen/pengencer	Meningkatkan volume atau bobot bentuk sediaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berpengaruh pada disintegrasi/disolusi (baik larut dalam air atau tidak larut yang menyebabkan disintegrant dapat bekerja.</li> <li>• Biasanya memiliki proporsi yang tinggi dalam formulasi, mempunyai pengaruh yang besar terhadap aliran &amp; pematatan.</li> <li>• Eksipien yang sangat stabil.</li> <li>• Dapat memiliki kadar air tinggi yang berdampak pada sterilitas</li> </ul>
	b. Penstabil/ Pendapar	Mempertahankan pH sediaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pH dapat dapat mempengaruhi kelarutan zat aktif, oleh karena itu dapat mempengaruhi disolusi bentuk sediaan.</li> <li>• Memiliki sifat fisika seperti diluent dan dapat mempengaruhi aliran/pematatan.</li> <li>• Biasanya ditambahkan untuk menjaga stabilitas zat aktif.</li> <li>• Dapat memiliki kadar air tinggi yang berdampak pada sterilitas</li> </ul>
	c. Pengikat	Memfasilitasi aglomerasi menjadi butiran selama pencampuran dengan cairan granulasi seperti air	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Memiliki dampak signifikan terhadap disintegrasi/disolusi dan pengolahan.</li> <li>• Umumnya bersifat stabil dan meskipun higroskopis, eksipien ini digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi</li> </ul>
	d. Penghancur	Mendorong disintegrasi yang cepat menjadi unit-unit yang lebih kecil dan memungkinkan bahan obat larut lebih cepat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Memiliki dampak signifikan terhadap disintegrasi/disolusi dan pengolahan.</li> <li>• Umumnya bersifat stabil dan meskipun higroskopis, eksipien ini digunakan</li> </ul>

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
			dalam persentase rendah dalam formulasi
	e. Lubrikan	Mengurangi gaya gesek antar partikel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadar dipilih secara khusus agar tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi.</li> <li>• Memiliki dampak signifikan terhadap aliran dan pemadatan.</li> <li>• Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi</li> </ul>
	f. Glidan	Mendorong aliran serbuk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi</li> <li>• Memiliki dampak signifikan terhadap aliran dan pemadatan.</li> <li>• Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi</li> </ul>
	g. <i>Anticaking agent</i>	Mengurangi <i>caking</i> atau penggumpalan yang dapat terjadi bila serbuk disimpan dalam jumlah besar	
	h. Pewarna	Menghasilkan tampilan yang khas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Memiliki dampak signifikan terhadap aliran dan pemadatan.</li> <li>• Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi</li> </ul>
	i. Cangkang kapsul	Membuat serbuk dan cairan dapat diformulasikan untuk akurasi dosis serta untuk kemudahan transportasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Memiliki dampak signifikan terhadap aliran dan pemadatan.</li> </ul>

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrol dimensi penting untuk kompatibilitas dengan peralatan pengisian kapsul.</li> <li>• Stabilitas integritas cangkang kapsul berdampak pada stabilitas produk</li> </ul>
	j. Penyalut	Menutupi rasa atau bau yang tidak enak, memperbaiki proses pencernaan dan penampilan, melindungi bahan aktif dari lingkungan dan memodifikasi pelepasan bahan aktif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kadar dipilih secara khusus agar tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi.</li> <li>• Dapat berdampak pada stabilitas produk</li> </ul>
	k. <i>Plasticizer</i>	Ditambahkan ke bahan lain, biasanya polimer untuk membuat bahan tersebut fleksibel, tangguh, dan lebih mudah ditangani.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sebagai contoh, dispersi padat, seharusnya tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi.</li> <li>• Akan berdampak pada kemampuan proses.</li> <li>• Bisa membuat sistem lebih <i>mobile</i> sehingga berdampak pada stabilitas</li> </ul>
	l. Perisa/pewangi	Menutupi rasa atau bau dari zat aktif	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi</li> <li>• Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi</li> </ul>
	m. <i>Release modifying agent (includes enteric coatings)</i>	Mengontrol pelepasan obat dalam formulasi pelepasan diperpanjang.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merupakan material yang kritikal untuk disolusi</li> <li>• Untuk tablet matriks dalam jumlah besar dalam formulasi, sifat fisik mempengaruhi kemampuan proses.</li> <li>• Umumnya bersifat stabil dan higroskopis</li> </ul>

<b>Bentuk Sediaan</b>	<b>Fungsi</b>	<b>Deskripsi</b>	<b>Keterangan</b>
2. Oral likuid	a. pH <i>modifier</i> ( <i>Acidifying / Alkalizing / Buffering agents</i> )	Mengontrol pH larutan obat untuk: 1) menjaga pH mendekati pH cairan tubuh untuk menghindari iritasi 2) meningkatkan stabilitas obat yang bergantung pada pH 3) mengontrol kelarutan kesetimbangan asam atau basa lemah 4) menjaga konsistensi keadaan ionisasi molekul selama analisis kimia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mungkin penting untuk kelarutan obat dan paparan in-vivo.</li> <li>• Tidak berdampak pada pemrosesan.</li> <li>• Mungkin penting untuk menjaga stabilitas zat aktif</li> </ul>
	b. <i>Wetting and/or Solubilising Agent</i>	Melarutkan molekul yang tidak larut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mungkin penting untuk kelarutan obat dan paparan in-vivo.</li> <li>• Dapat berdampak pada pemrosesan</li> <li>• Profil cemaran dapat berdampak pada stabilitas produk</li> </ul>
	c. Pengawet antimikroba	Digunakan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri, kapang, dan khamir dalam sediaan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak mempengaruhi paparan in-vivo atau kemampuan pemrosesan</li> <li>• Ditambahkan untuk menjaga dan memberikan stabilitas produk</li> </ul>
	d. Agen pengkelat dan/atau pengompleks	Menghilangkan ion-ion dari larutan untuk meminimalisir atau mengeliminasi kemampuan untuk bereaksi dengan unsur lain dan/atau presipitasi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan stabilitas produk</li> <li>• Dapat berdampak pada proses produksi maupun bioavailabilitas</li> </ul>

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
	e. Antioksidan	Digunakan sebagai penstabil in vitro sediaan farmasi untuk mengurangi proses oksidatif.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan stabilitas produk</li> <li>• Tidak berdampak pada proses produksi maupun bioavailabilitas</li> </ul>
	f. Pemanis	Mempermanis bentuk sediaan oral dan untuk menutupi rasa tidak enak	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak mempengaruhi paparan in-vivo atau kemampuan pemrosesan</li> <li>• Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi</li> </ul>
3. Semisolid, topikal, dan supositoria	a. Basis supositoria	Digunakan dalam produksi supositoria (untuk pemberian secara rektal) dan pessaria (untuk pemberian secara vaginal)	Dapat berpengaruh terhadap pemrosesan
	b. <i>Suspending</i> dan/atau <i>Viscosity-Increasing Agent</i>	Menstabilisasi sistem disperse (contoh: suspensi atau emulsi), untuk mengurangi laju transpor zat terlarut atau partikel, atau untuk menurunkan fluiditas formulasi cair.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapat berpengaruh pada penghantaran dosis, kemampuan pemrosesan, dan stabilitas</li> <li>• Polimer yang larut air meningkatkan risiko untuk sterilitas</li> </ul>
	c. Basis salep	Berfungsi sebagai <i>vehicle</i> untuk pengaplikasian bahan obat secara topikal dan juga sebagai emolien dan bahan pelindung kulit.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak mempengaruhi paparan, dapat berdampak pada pemrosesan, sedikit berdampak pada stabilitas</li> <li>• Polimer yang larut air meningkatkan risiko untuk sterilitas</li> </ul>
	d. <i>Stiffening agent</i>	Meningkatkan viskositas atau kekerasan dari salep dan krim	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak mempengaruhi paparan, dapat berdampak pada pemrosesan, sedikit berdampak pada stabilitas</li> </ul>

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
	e. Emolien	Untuk memberikan pelumasan, kemudahan penyebaran, tekstur dan pelunakan kulit dan untuk melawan potensi dampak iritasi dari surfaktan pada kulit.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Polimer yang larut air meningkatkan risiko untuk sterilitas</li> </ul> Dapat mempengaruhi paparan dan pemrosesan
4. Parenteral	a. <i>Pharmaceutical water</i>	Digunakan sebagai pelarut, <i>vehicle</i> , pengencer atau pengisi pada beberapa produk obat, terutama yang akan digunakan dalam bentuk larutan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tidak mempengaruhi paparan atau pemrosesan</li> <li>Tidak berdampak pada stabilitas</li> </ul>
	b. <i>Diluen/ pengencer</i>	Formulasi cair: pelarut atau pembawa. Formulasi terliofilisasi: suatu bahan yang menghasilkan <i>lyophilised cake</i> dengan integritas struktur yang kokoh dan untuk mencegah kehilangan obat akibat <i>blow out</i> . Selain itu, untuk memfasilitasi pengeringan yang efisien dan untuk menyediakan matriks formulasi yang stabil secara fisik dan kimia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tidak mempengaruhi paparan</li> <li>Dapat mempengaruhi pemrosesan secara signifikan</li> <li>Jumlah yang besar dalam sediaan dapat mempengaruhi stabilitas dan sterilitas</li> </ul>
	c. <i>Tonicity-adjusting agent</i>	Menghindari krenasi atau hemolisis sel darah merah dan untuk mengurangi rasa sakit	Dapat mempengaruhi paparan

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
		dan ketidaknyamanan jika larutan disuntikkan atau dimasukkan ke mata atau hidung.	
	d. Solubilizer	Membantu disolusi molekul yang sukar larut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dapat mempengaruhi kelarutan obat dan paparan in-vivo dan pemrosesan</li> <li>• Profil cemaran dapat berdampak pada stabilitas produk</li> </ul>
	e. Pengawet antimikroba	Digunakan untuk mencegah atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang dapat menimbulkan risiko kontaminasi atau degradasi produk obat.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak mempengaruhi paparan in-vivo atau kemampuan pemrosesan</li> <li>• Ditambahkan untuk menjaga dan memberikan stabilitas produk</li> </ul>
	f. Antioksidan	Digunakan sebagai penstabil in vitro sediaan farmasi untuk mengurangi proses oksidatif.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan stabilitas produk</li> <li>• Tidak berdampak pada proses produksi maupun bioavailabilitas</li> </ul>
	g. pH <i>adjusters</i> dan <i>buffering agents</i>	<p>Mengontrol pH larutan obat untuk:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) menjaga pH mendekati pH cairan tubuh untuk menghindari iritasi</li> <li>2) meningkatkan stabilitas obat yang bergantung pada pH</li> <li>3) mengontrol kelarutan kesetimbangan asam atau basa lemah</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mungkin penting untuk kelarutan obat dan paparan in-vivo.</li> <li>• Tidak berdampak pada pemrosesan.</li> <li>• Mungkin penting untuk menjaga stabilitas zat aktif</li> </ul>

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
		4) menjaga konsistensi keadaan ionisasi molekul selama analisis kimia.	
	h. Adjuvan	Komponen yang mempotensiasi respon imun terhadap suatu antigen dan/atau memodulasinya menuju respon imun yang diinginkan (garam mineral, misalnya aluminium hidroksida dan gel aluminium atau kalsium fosfat, emulsi minyak dan formulasi berbasis surfaktan, dll.)	Ditambah untuk membantu dan meningkatkan efek farmakologis suatu obat atau meningkatkan kemampuan antigen untuk merangsang sistem kekebalan tubuh”
5. Aerosol	Propelan	Propelan adalah senyawa yang memiliki bentuk gas dalam kondisi ruang. Propelan digunakan untuk menyediakan kekuatan untuk mengeluarkan isi dari wadah.	Kritikal untuk penghantaran dosis
6. Serbuk inhalasi (Inhalation powders/Dry powder inhaler (DPI))	a. Pembawa	Pembawa digunakan untuk membantu menyimpan bahan aktif di paru-paru dan memiliki peran sekunder dalam mengencerkan bahan aktif untuk memastikan bahwa dosis dapat diukur dengan tepat.	Digunakan untuk mendorong pengendapan obat ke dalam paru-paru untuk penetrasi atau penyerapan yang lebih baik di lokasi paru-paru yang sesuai. Selain itu, pembawa digunakan untuk menurunkan konsentrasi zat aktif sehingga zat aktif diberi dosis yang cukup dan seragam.
	b. Cangkang kapsul DPI	Cangkang kapsul biasanya digunakan dalam DPI untuk menampung jumlah dosis dan	Penggunaan cangkang kapsul dapat mempercepat pengembangan sediaan farmasi karena tidak memerlukan alat yang rumit dan

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
		menjaga serbuk inhalasi dalam DPI.	dapat menggunakan bahan atau formulasi obat yang telah diukur sebelumnya. Cangkang kapsul tidak boleh terpecah menjadi bagian-bagian yang dapat dihirup dan harus tetap utuh setelah cangkangnya pecah agar serbuknya dapat terhirup.
7. Sediaan Mata	a. Pengawet antimikroba	Sistem pengawet bertindak sebagai pengaman untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang mungkin secara tidak sengaja masuk ke dalam produk setelah proses pembuatan, baik selama penyimpanan ataupun selama penggunaan.	<p>Pengawet antimikroba memiliki beberapa mekanisme kerja.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Senyawa amonium kuarterner: dapat mempengaruhi membran sel mikroba melalui interaksi muatan dengan fosfolipid yang menyebabkan kerusakan pada membran sel.</li> <li>2. Paraben: mengganggu integritas dari membran sel</li> <li>3. Alkohol, seperti klorbutanol dan benzil alkohol melalui pelarutan membran lipid dan denaturasi protein.</li> <li>4. N-[3-(Dimethylamino)propyl]tetradecanamide: memiliki efektivitas antimikroba yang lebih baik terhadap fungi dan protozoa dibandingkan dengan senyawa amonium kuarterner. Memiliki fungsi yang sama seperti senyawa amonium kuarterner yaitu mengganggu integritas membran plasma.</li> <li>5. Asam sorbat: bekerja dengan cara mereduksi gugus sulfhidril dari protein.</li> </ol>

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
			<p>6. Hipoklorit: agen pengoksidasi kuat</p> <p>7. Kloramin: reaksi kloramin dengan gugus amina dari protein dapat menyebabkan perubahan konformasi dan menyebabkan hilangnya aktivitas protein.</p>
	b. Polimer untuk penggunaan pada sediaan mata	<p>Polimer yang digunakan pada sediaan mata berfungsi untuk meningkatkan retensi bahan aktif dengan mengurangi jumlah produk yang hilang dari mata saat pasien berkedip. Selain itu, polimer juga dapat menjadi komponen air mata buatan. Sebagian besar polimer yang larut dalam air yang biasa digunakan sebagai bahan pembentuk film dalam sediaan mata dapat dikategorikan sebagai berikut:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zat berbasis selulosa,</li> <li>2) <i>gums</i> yang diproduksi secara biologis, dan</li> <li>3) zat yang diproduksi secara sintetis.</li> </ol>	Dapat digunakan sebagai zat pengubah viskositas untuk mengurangi aliran produk, sehingga memperlambat laju kehilangan produk setelah pemberian.
8. Transdermal dan <i>patches</i>	a. <i>Adhesive</i> /perekat	Sistem penghantaran obat topikal (misalnya transdermal atau <i>patch</i> kulit) memerlukan penggunaan perekat untuk menjaga kontak antara sistem	

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
		<p>penghantaran obat yang diterapkan dan kulit. Perakat dapat disisipkan sebagai lapisan terpisah antara matriks formulasi dan permukaan kulit, digabungkan sebagai bagian dari matriks formulasi itu sendiri, atau diaplikasikan pada pinggiran sistem penghantaran topikal.</p>	
	<p>b. Agen pembentuk film</p>	<p>Agen pembentuk film yang digunakan sebagai matriks formulasi dari sistem penghantaran obat topical (misalnya transdermal atau patch kulit) atau bersama dengan sistem tersebut terdiri dari film yang fleksibel, tidak lengket namun melekat, seluruhnya atau sebagian, diaplikasikan pada permukaan kulit.</p>	

**Referensi**

1. International Pharmaceutical Excipients Council. *Risk Assessment Guide for Pharmaceutical Excipients*, 2017.
2. United States Pharmacopoeia, *Excipient Performance <1159>*, 2023

### **C. Menyediakan data internal tentang pemasok**

Industri farmasi mengumpulkan data internal tentang pemasok yang didapatkan dari kualifikasi pemasok, penilaian berkala/periode pemasok, dan rantai pasok. Industri farmasi harus mencantumkan informasi, risiko dan mitigasi risiko terkait pemasok jika terdapat hal-hal berikut, namun tidak terbatas pada:

1. Bahan baku didapatkan bukan dari produsen langsung atau bukan dari distributor pertama;
2. Bahan baku yang tersedia pada saat penyedia lain menginformasikan adanya kesulitan pasokan;
3. Produsen bahan baku yang diproduksi oleh produsen memiliki izin lain misal izin sebagai produsen obat hewan dan/atau bahan kimia lain dimana bahan baku digunakan secara luas pada semua sektor;

RANCANGAN

### **BAB III**

#### **PRINSIP PENILAIAN RISIKO EKSIPIEN**

##### **A. Penilaian Risiko Berdasarkan Tipe dan Penggunaan Eksipien**

Industri Farmasi harus mengidentifikasi risiko yang timbul terhadap mutu, keamanan dan fungsi setiap eksipien, baik yang bersumber dari hewani, mineral, nabati, sintetis, dan lain-lain yang digunakan dalam produksi obat. Dalam mengidentifikasi sumber risiko eksipien, Industri Farmasi dapat melakukannya pada saat pengembangan produk sesuai dengan pedoman pengembangan obat *ICH Q8 tentang Pharmaceutical Development* dengan menggunakan prinsip *Quality by design* serta untuk mendapatkan data mutu eksipien secara historis selama masa pengembangan obat termasuk menentukan tingkat penerapan GMP pada produsen bahan tambahan. Penentuan tingkat penerapan CPOB untuk pabrik pembuat eksipien dapat mengacu pada *PIC/S Guidelines on The Formalised Risk Assessment for Ascertaining The Appropriate Good Manufacturing Practice for Excipients of Medicinal Products for Human Use*.

Hal-hal yang perlu dipertimbangkan dalam identifikasi sumber risiko harus mencakup, namun tidak terbatas pada:

1. ensefalopati spongiform menular (TSE);
2. potensi kontaminasi virus;
3. potensi kontaminasi mikrobiologi atau endotoksin/pirogen;
4. potensi adanya cemaran yang berasal dari bahan baku, atau yang dihasilkan sebagai bagian dari proses dan terbawa ke dalam produk;
5. jaminan sterilitas dari bahan yang diklaim steril
6. potensi adanya cemaran yang terbawa dari proses lain, karena tidak adanya peralatan dan/atau fasilitas khusus;
7. pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan/transportasi termasuk manajemen rantai dingin (jika sesuai);
8. kompleksitas rantai pasok;
9. stabilitas eksipien;
10. integritas kemasan

Selain itu, Industri Farmasi harus mempertimbangkan penggunaan dan fungsi dari masing-masing eksipien, antara lain sebagai berikut:

1. bentuk sediaan farmasi dan penggunaan obat yang mengandung eksipien;
2. fungsi eksipien dalam formulasi, misalnya pelumas dalam produk tablet atau bahan pengawet dalam formulasi sediaan cair, dll.;
3. proporsi eksipien dalam komposisi obat jadi;
4. asupan eksipien pasien setiap hari;
5. cacat mutu/pemalsuan yang diketahui, baik secara global maupun di tingkat perusahaan lokal yang terkait dengan eksipien;
6. apakah eksipien merupakan komposit;
7. dampak yang diketahui atau potensial pada atribut mutu kritis dari obat jadi;
8. faktor lain yang diidentifikasi atau diketahui relevan untuk menjamin keselamatan pasien.

Industri Farmasi dapat menggunakan Tabel 2-4 sebagai panduan untuk menentukan parameter dan skor dari masing-masing komponen risiko eksipien. Untuk memudahkan perhitungan, digunakan skala tiga untuk masing-masing komponen. Selanjutnya, pada masing-masing komponen diberikan kode dan nomor pada setiap parameter, sebagai contoh: kode S1 menggambarkan parameter pertama dalam aspek keamanan terkait Spongiform ensefalopati, kemudian dari masing-masing parameter diberikan skor dari satu sampai tiga.

**Tabel 2. Komponen Risiko Eksipien Berdasarkan Aspek Keamanan**

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
S1	<b>Spongiform ensefalopati</b>	
	Bahan baku yang berasal dari hewan digunakan untuk produksi eksipien	1
	Bahan baku yang berasal dari hewan tidak digunakan untuk produksi eksipien	3
S2	<b>Potensi kontaminasi virus</b>	
	Tidak mungkin terjadi	1
	Mungkin terjadi tetapi tidak signifikan untuk bentuk sediaan tertentu	2
	Mungkin terjadi dan signifikan untuk jenis sediaan tertentu	3
S3	<b>Potensi kontaminasi mikrobiologi atau endotoksin/pirogen</b>	
	Eksipien berasal dari hasil sintesis dan resisten terhadap kontaminasi mikroba	1
	Dapat terjadi, tetapi tidak signifikan untuk bentuk sediaan tertentu	2
	Dapat terjadi dan signifikan untuk bentuk sediaan tertentu. Bahan baku berasal dari hewan dan/atau tanaman digunakan dalam proses produksi eksipien atau eksipien digunakan sebagai substrat dan dapat menstimulasi pertumbuhan mikroorganisme	3
S4	<b>Potensi terdapatnya cemaran yang berasal dari bahan baku (missal: aflatoksin atau pestisida)</b>	
	Bahan baku yang berasal dari tanaman tidak digunakan dalam produksi eksipien	1
	Bahan baku yang berasal dari tanaman digunakan dalam produksi eksipien	3
S5	<b>Potensi terbentuknya cemaran sebagai bagian dari proses dan carry over (contoh: residual solvent dan katalis)</b>	
	Potensi rendah untuk jenis cemaran tersebut	1
	Potensi tinggi untuk jenis cemaran tersebut	3
S6	<b>Jaminan sterilitas untuk produk yang diklaim harus steril</b>	
	Sterilitas eksipien terjamin	1
	Terdapat masalah dalam menjamin sterilitas eksipien	2
	Sterilitas eksipien tidak terjamin	3

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
S7	<b>Potensi terbawanya cemaran dari proses lain yang berasal dari tidak adanya peralatan dan/atau fasilitas khusus</b>	
	Potensi rendah untuk jenis cemaran tersebut	1
	Potensi tinggi untuk jenis cemaran tersebut	3

**Tabel 3. Komponen Risiko Eksiapien Berdasarkan Aspek Mutu**

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
Q1	<b>Pengendalian kondisi transportasi dan penyimpanan, meliputi manajemen rantai dingin</b>	
	Tidak ada kasus ketidaksesuaian kondisi transportasi dan penyimpanan selama pengiriman	1
	Terdapat satu kasus ketidaksesuaian kondisi transportasi dan penyimpanan selama pengiriman	2
	Terdapat lebih dari satu kasus ketidaksesuaian kondisi transportasi dan penyimpanan selama pengiriman	3
Q2	<b>Kompleksitas rantai pasok</b>	
	Rantai pasok langsung dari produsen eksiapien	1
	Pasokan melalui satu distributor	2
	Pasokan melalui dua atau lebih distributor	3
Q3	<b>Stabilitas eksiapien</b>	
	Tidak terdapat isu stabilitas eksiapien	1
	Terdapat isu stabilitas eksiapien	3
Q4	<b>Jaminan integritas kemasan</b>	
	Tidak ada kerusakan kemasan atau kegagalan integritas yang teridentifikasi	1
	Terdapat sedikit kasus kerusakan kemasan yang teridentifikasi	2
	Terdapat beberapa kasus kerusakan kemasan yang teridentifikasi	3
Q5	<b>Terhadap kerusakan mutu eksiapien atau pemalsuan, yang teridentifikasi baik di tingkat global dan perusahaan lokal</b>	
	Tidak ada kerusakan dan pemalsuan yang teridentifikasi	1
	Terdapat satu kerusakan yang teridentifikasi	2
	Terdapat pemalsuan yang teridentifikasi	3
Q6	<b>Hasil dari pengendalian sterilitas untuk eksiapien yang diklaim harus steril</b>	
	Sekurang-kurangnya terdapat satu kasus ketidaksesuaian eksiapien untuk parameter tersebut	3
Q7	<b>Terdapat kerusakan pada eksiapien selama periode pelaporan, yang teridentifikasi dalam pengendalian input</b>	
	Proporsi kerusakan yang teridentifikasi kurang dari 1%	1
	Proporsi kerusakan yang teridentifikasi antara 1% - 10%	2
	Proporsi kerusakan yang teridentifikasi lebih dari 1%	3

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
Q8	<b>Hasil dari pengendalian input untuk atribut mutu kritis dari eksipien (misalnya: identifikasi, pirogenisitas, dan toksisitas)</b>	
	Sekurang-kurangnya terdapat satu kasus ketidaksesuaian dari eksipien	3
Q9	<b>Hasil dari pengendalian input untuk atribut mutu kritis yang signifikan dari eksipien (misalnya: penetapan kadar, cemaran, kemurnian mikrobiologi)</b>	
	Sekurang-kurangnya terdapat satu kasus ketidaksesuaian eksipien untuk parameter tersebut	3

**Tabel 4. Komponen Risiko Eksipien Berdasarkan Aspek Fungsi**

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
F1	<b>Bentuk sediaan dan penggunaan eksipien pada obat jadi</b>	
	Rute pemberian eksternal (topikal)	1
	Rute pemberian oral	2
	Sediaan farmasi steril	3
F2	<b>Fungsi teknologi eksipien dalam komposisi obat jadi Karakteristik yang berhubungan dengan fungsionalitas tidak terdapat di monografi European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) atau tidak signifikan</b>	
	Untuk fungsi eksipien tertentu dalam bentuk sediaan	1
	Tidak lebih dari dua karakteristik fungsional dijelaskan dalam monografi EP berhubungan dengan fungsi eksipien tertentu	2
	Tiga atau lebih karakteristik fungsional dijelaskan dalam monografi EP berhubungan dengan fungsi eksipien tertentu	3
F3	<b>Proporsi eksipien dalam komposisi obat jadi</b>	
	Proporsi eksipien tidak lebih dari 10%	1
	Proporsi eksipien antara 10% - 40%	2
	Proporsi eksipien lebih dari 40%	3
F4	<b>Asupan harian eksipien yang diberikan bersama obat jadi kepada pasien</b>	
	Asupan harian sampai dengan 100 mg	1
	Asupan harian antara 100 mg – 500 mg	2
	Asupan harian lebih dari 500 mg	3
F5	<b>Apakah eksipien merupakan suatu campuran</b>	
	Eksipien bukan merupakan campuran, tetapi merupakan senyawa tunggal	1
	Eksipien merupakan campuran dari dua senyawa tunggal	2
	Eksipien merupakan campuran lebih dari dua senyawa tunggal	3
F6	<b>Dampak dari fungsi eksipien dalam menyediakan persyaratan biomedik terhadap produk jadi</b>	

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
	Eksipien tidak berdampak pada persyaratan biomedik	1
	Fungsi eksipien secara langsung berdampak dalam menyediakan persyaratan biomidik pada produk jadi	3
F7	<b>Potensi dampak eksipien yang berpengaruh terhadap atribut mutu kritis obat jadi</b>	
	Obat jadi memenuhi kriteria spesifikasi meskipun proporsi eksipien diubah sebesar $\pm 50\%$ dari nominal	1
	Obat jadi memenuhi kriteria spesifikasi meskipun proporsi eksipien diubah sebesar $\pm 25\%$ dari nominal	2
	Obat jadi memenuhi kriteria spesifikasi meskipun proporsi eksipien diubah sebesar $\pm 10\%$ dari nominal	3

Tingkat risiko eksipien dapat dihitung dengan menggunakan pendekatan sebagai berikut:

$$\text{Tingkat Risiko Eksipien (TRE)} = S \times Q \times F$$

Nilai S, Q, dan F adalah nilai rata-rata yang didapat dari masing-masing komponen (Tabel 2-4). Dengan menggunakan skala yang tercantum pada Tabel 2-4 untuk masing-masing komponen, maka nilai maksimum dan minimum tingkat risiko eksipien adalah sebagai berikut:

$$\text{TRE maksimum} = 3 \times 3 \times 3 = 27$$

$$\text{TRE minimum} = 1 \times 1 \times 1 = 1$$

Dengan menggunakan pendekatan tersebut, tingkat risiko masing-masing eksipien dalam setiap obat jadi dapat dikategorikan sebagai berikut:

- Tingkat risiko rendah =  $1 \leq \text{TRE} < 6$
- Tingkat risiko sedang =  $6 \leq \text{TRE} < 12$
- Tingkat risiko tinggi =  $12 \leq \text{TRE} \leq 27$

## **B. Penilaian Risiko Berdasarkan Produsen Eksipien**

Setelah dilakukan penilaian berdasarkan tipe dan penggunaan eksipien, langkah selanjutnya adalah melakukan analisis gap CPOB yang diperlukan terhadap aktivitas dan kemampuan produsen eksipien. Data/bukti untuk mendukung analisis gap harus diperoleh melalui audit atau dari informasi yang diterima dari produsen eksipien.

Sertifikat sistem mutu dan/atau CPOB yang dimiliki oleh produsen eksipien dan standar yang menjadi dasar pemberiannya harus dipertimbangkan kesesuaiannya berdasarkan standar yang berlaku.

Setiap gap yang diidentifikasi antara persyaratan CPOB dan aktivitas serta kemampuan produsen eksipien harus didokumentasikan. Selanjutnya, Industri farmasi harus melakukan penilaian risiko lebih lanjut untuk menentukan profil risiko, misalnya risiko rendah, risiko sedang, atau risiko tinggi, untuk produsen eksipien tersebut.

Industri Farmasi harus memiliki serangkaian strategi untuk berbagai profil risiko tersebut mulai dari keberterimaan risiko melalui pengendalian dan

penolakkan risiko. Strategi pengendalian risiko harus ditetapkan misalnya audit, pengambilan dokumen dan pengujian.

Industri Farmasi dapat menggunakan Tabel 5 sebagai panduan untuk menentukan parameter dan skor dari komponen risiko eksipien berdasarkan produsen eksipien. Komponen risiko yang terdapat dalam tabel dibawah merupakan komponen minimum CPOB yang dapat berubah disesuaikan dengan sumber, rantai pasok, penggunaan eksipien.

**Tabel 5. Komponen Risiko Eksipien Berdasarkan Produsen Eksipien**

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
M1	<b>Pembentukan dan penerapan Sistem Manajemen Mutu/ <i>Pharmaceutical Quality System (PQS)</i> yang efektif</b>	
	Terdapat Sistem Manajemen Mutu yang sudah diimplementasikan secara konsisten dan efektif	0
	Tidak terdapat Sistem Manajemen Mutu yang sudah diimplementasikan secara konsisten dan efektif	1
M2	<b>Personel yang kompeten dan terqualifikasi</b>	
	Terdapat personel yang kompeten dan terqualifikasi	0
	Tidak terdapat personel yang kompeten dan terqualifikasi	1
M3	<b>Penetapan uraian tugas yang jelas pada level jabatan manager, supervisor, dan staff yang bertanggung jawab terhadap aktivitas produksi, pengawasan dan pemastian mutu</b>	
	Terdapat uraian tugas yang jelas pada berbagai level jabatan yang bertanggung jawab terhadap aktivitas produksi, pengawasan dan pemastian mutu	0
	Tidak terdapat uraian tugas yang jelas pada berbagai level jabatan yang bertanggung jawab terhadap aktivitas produksi, pengawasan dan pemastian mutu	1
M4	<b>Program pelatihan untuk semua karyawan yang terlibat dalam aktivitas produksi, pengawasan dan pemastian mutu (termasuk namun tidak terbatas pada petugas yang bertanggung jawab melakukan pembersihan, teknisi, <i>maintenance</i>, laboratorium, pengadaan, SHE, dan <i>Technical Support Services</i>)</b>	
	Terdapat program pelatihan yang terimplementasi secara konsisten untuk semua karyawan	0

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
	Tidak terdapat program pelatihan yang terimplementasi secara konsisten untuk semua karyawan	1
M5	<b>Program pelatihan yang berkaitan dengan sanitasi dan <i>hygiene</i> perorangan</b>	
	Terdapat program pelatihan yang berkaitan dengan sanitasi dan <i>hygiene</i> perorangan	0
	Tidak terdapat program pelatihan yang berkaitan dengan sanitasi dan <i>hygiene</i> perorangan	1
M6	<b>Penyediaan dan pemeliharaan fasilitas dan peralatan yang sesuai dengan kegiatan operasional</b>	
	Terdapat penyediaan dan pemeliharaan fasilitas dan peralatan yang sesuai dengan kegiatan operasional	0
	Tidak terdapat penyediaan dan pemeliharaan fasilitas dan peralatan yang sesuai dengan kegiatan operasional	1
M7	<b>Sistem dokumentasi yang mencakup semua proses dan spesifikasi untuk berbagai kegiatan operasional (produksi, pengawasan dan pemastian mutu)</b>	
	Terdapat sistem dokumentasi yang mencakup semua proses dan spesifikasi untuk berbagai kegiatan operasional	0
	Tidak terdapat sistem dokumentasi yang mencakup semua proses dan spesifikasi untuk berbagai kegiatan operasional	1
M8	<b>Sistem untuk melakukan pengkodean dan pengidentifikasian bahan awal, zat antara dan eksipien yang memungkinkan ketertelusuran</b>	
	Terdapat sistem untuk melakukan pengkodean dan pengidentifikasian bahan awal, zat antara dan eksipien yang memungkinkan ketertelusuran	0
	Tidak terdapat sistem untuk melakukan pengkodean dan pengidentifikasian bahan awal, zat antara dan eksipien yang memungkinkan ketertelusuran	1
M9	<b>Program kualifikasi pemasok</b>	
	Terdapat program kualifikasi pemasok	0

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
	Tidak terdapat program kualifikasi pemasok	1
M10	<b>Sistem pengawasan mutu eksipien dan penanggung jawab yang independen dari kegiatan produksi untuk pelulusan bets</b>	
	Terdapat sistem pengawasan mutu eksipien dan penanggung jawab yang independen	0
	Tidak terdapat sistem pengawasan mutu eksipien dan penanggung jawab yang independen	1
M11	<b>Penyimpanan catatan kedatangan bahan awal dan penyimpanan sampel pertinggal bahan awal selama periode yang disyaratkan pada Panduan PIC/S tentang Cara Pembuatan Obat yang Baik, Bagian II</b>	
	Terdapat penyimpanan catatan kedatangan bahan awal dan penyimpanan sampel pertinggal bahan awal	0
	Tidak terdapat penyimpanan catatan kedatangan bahan awal dan penyimpanan sampel pertinggal bahan awal)	1
M12	<b>Sistem untuk memastikan bahwa setiap kegiatan yang dikontrakkan sesuai dengan perjanjian kontrak kerjasama</b>	
	Terdapat sistem untuk memastikan bahwa setiap kegiatan yang dikontrakkan sesuai dengan perjanjian kontrak kerjasama	0
	Tidak terdapat sistem untuk memastikan bahwa setiap kegiatan yang dikontrakkan sesuai dengan perjanjian kontrak kerjasama	1
M13	<b>Pemeliharaan sistem yang efektif terhadap penanganan keluhan pelanggan yang ditinjau dan dapat ditarik kembali (recall)</b>	
	Terdapat pemeliharaan sistem yang efektif terhadap penanganan keluhan pelanggan	0
	Tidak terdapat pemeliharaan sistem yang efektif terhadap penanganan keluhan pelanggan	1
M14	<b>Sistem manajemen perubahan dan penyimpangan</b>	
	Terdapat sistem manajemen perubahan dan penyimpangan	0

	<b>Komponen Risiko</b>	<b>Skor</b>
	Tidak terdapat sistem manajemen perubahan dan penyimpangan	1
M15	<b>Program Inspeksi Diri</b>	
	Terdapat program inspeksi diri	0
	Tidak Terdapat program inspeksi diri	1
M16	<b>Pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan</b>	
	Terdapat pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan	0
	Tidak terdapat pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan	1

Dengan menggunakan skala yang tercantum pada Tabel 5 untuk masing-masing komponen, maka nilai maksimum dan minimum tingkat risiko produsen (TRP) eksipien adalah sebagai berikut:

TRP maksimum = 16

TRP minimum = 0

Dengan menggunakan pendekatan tersebut, tingkat risiko produsen masing-masing eksipien dalam setiap obat jadi dapat dikategorikan sebagai berikut:

- Tingkat Risiko rendah =  $0 \leq \text{TRP} < 4$
- Tingkat Risiko sedang =  $4 \leq \text{TRP} < 8$
- Tingkat Risiko tinggi =  $8 \leq \text{TRP} < 16$

### C. Melakukan penilaian tingkat risiko eksipien

Setelah melakukan penilaian risiko eksipien berdasarkan tipe dan penggunaan serta profil risiko produsen eksipien seperti pada Tahap 4, Industri farmasi melanjutkan penilaian tingkat risiko eksipien. Industri farmasi dapat menggunakan Tabel 6 untuk melakukan penilaian akhir tingkat risiko eksipien.

**Tabel 6. Penilaian Tingkat Risiko Eksipien**

<b>Profil Risiko Produsen Eksipien</b>	<b>Tipe dan Penggunaan</b>			
		Rendah	Sedang	Tinggi
Tinggi	Sedang	Tinggi	Tinggi	
Sedang	Rendah	Sedang	Tinggi	
Rendah	Rendah	Rendah	Sedang	

## Referensi

1. International Pharmaceutical Excipients Council. *Risk Assessment Guide for Pharmaceutical Excipients*, 2017.
2. International Conference Harmonization, *Guideline Q9(R1) on Quality Risk Management*, 2023.
3. International Pharmaceutical Excipient Council (IPEC) Europe, How-To Document: European Commission Guidelines on the Formalised Risk Assessment for Ascertaining the Appropriate Good Manufacturing Practice for Excipients of Medicinal Products for Human Use, 2015.
4. Pharmaceutical Inspection Cooperation-Scheme. *Guidelines on The Formalized Risk Assessment for Ascertaining the Appropriate Good Manufacturing Practice for Excipients of Medicinal Products for Human Use*, 2018.
5. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, *Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices.*, Food and Drug Administration, 2011.
6. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, *Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms*, 2012.
7. United States Pharmacopoeia, *Pharmaceutical dosage form <1151>*, 2023.
8. United States Pharmacopoeia, *Excipient Performance <1159>*, 2023.
9. United States Pharmacopoeia, National Formulary, 2023.

**LAMPIRAN III**  
**PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN NOMOR**  
**.... TAHUN 2024**  
**TENTANG**  
**PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU MUTU OBAT**  
**DAN BAHAN OBAT**

**PEDOMAN KAJIAN RISIKO PENGUJIAN MIKROBIOLOGI BAHAN OBAT**

**BAB I**  
**PENDAHULUAN**

**A. Latar Belakang**

Pada Suplemen I FI Edisi VI, terdapat lampiran <54> Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril: Kriteria Keberterimaan Sediaan dan Bahan Baku untuk Penggunaan Farmasi. Lampiran tersebut menjelaskan mengenai kriteria keberterimaan batas mikroba untuk sediaan dan bahan baku untuk penggunaan farmasi, sedangkan untuk prosedur pengujiannya dilakukan sesuai dengan metode pada lampiran <52> Pengujian mikrobiologi sediaan nonsteril: Uji penghitungan mikroba dan <53> Pengujian mikrobiologi sediaan nonsteril: Uji mikroba spesifik.

Pada lampiran <54> tersebut, terdapat kriteria keberterimaan batas mikroba untuk bahan baku nonsteril sebesar  $10^3$  koloni per gram atau koloni per mL untuk Angka Lempeng Total (ALT) dan  $10^2$  koloni per gram atau koloni per mL untuk Angka Kapang Khamir (AKK).

Ketentuan dalam lampiran <54> bersifat umum sehingga memerlukan penjelasan lebih lanjut baik untuk bahan obat yang sudah tersedia monografinya, bahan obat yang sudah tersedia monografinya namun tidak mempersyaratkan batas mikroba, maupun untuk bahan obat yang monografinya tidak tersedia pada kompendial manapun.

Risiko keberadaan mikroba pada masing-masing bahan obat berbeda-beda dan dapat dipengaruhi oleh sumber bahan obat, proses produksi, maupun pengemasan sehingga kebutuhan pengujian mikrobiologi pada masing-masing bahan obat akan berbeda. Berdasarkan hal tersebut, BPOM perlu menyusun Petunjuk Teknis Kajian Risiko Pengujian Mikrobiologi dalam Bahan Obat.

**B. Tujuan**

Petunjuk teknis ini bertujuan untuk memberikan panduan bagi evaluator dan industri farmasi dalam menilai kebutuhan pengujian mikrobiologi pada bahan obat.

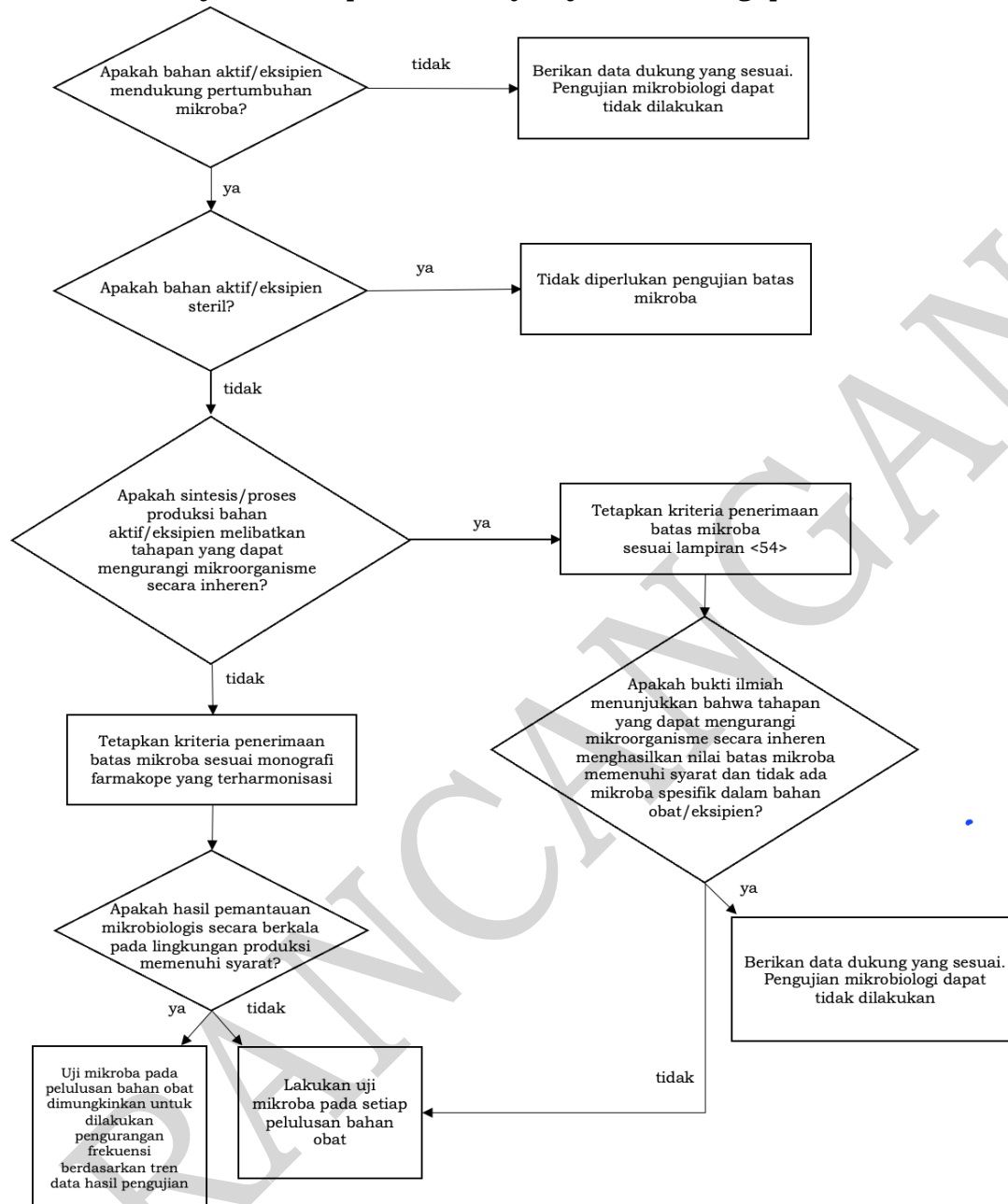
**C. Ruang Lingkup**

Petunjuk teknis ini hanya berlaku untuk bahan obat yang belum tersedia pada kompendial manapun. Petunjuk teknis ini dikecualikan untuk bahan obat yang monografinya tersedia pada kompendial. Pengujian mikrobiologi bahan obat tersebut (ada atau tidak ada) dilakukan sesuai dengan monografi.

RANCANGAN

**BAB II**  
**KAJIAN RISIKO PENGUJIAN BATAS MIKROBIOLOGI**

Industri farmasi dapat menggunakan diagram alir pada Gambar 2 untuk melakukan kajian risiko perlu tidaknya uji mikrobiologi pada bahan obat.



**Gambar 2. Diagram Alir Atribut Mutu Mikrobiologi Bahan Obat**