



BADAN POM RI

PETUNJUK TEKNIS

SARANA PENUNJANG KRITIS INDUSTRI FARMASI

Juknis SPK – 01 / CPOB / 2013



**Badan Pengawas Obat dan Makanan
Republik Indonesia**

2013

PETUNJUK TEKNIS

SARANA PENUNJANG KRITIS INDUSTRI FARMASI

HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apa pun juga, baik secara mekanis maupun elektronis, termasuk fotokopi, rekaman, dan lain-lain tanpa izin tertulis dari Penerbit.

KATALOG DALAM TERBITAN

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI

PETUNJUK TEKNIS

SARANA PENUNJANG KRITIS INDUSTRI FARMASI

Jakarta: Badan POM RI, 2013

108 Hlm.: 22 x 25 cm.

ISBN 978-979-3707-73-0

PENGANTAR

Puji dan syukur kita panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas rahmat dan karuniaNya Petunjuk Teknis Sarana Penunjang Kritis Industri Farmasi ini dapat diselesaikan dan diterbitkan.

Pemutakhiran persyaratan mengikuti standar internasional yang berlaku senantiasa dilakukan dalam penerapan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang secara dinamis berkembang sesuai dengan perkembangan teknologi di bidang farmasi.

Sebagai upaya mempermudah interpretasi dalam penerapan ketentuan CPOB pada seluruh aspek pembuatan obat, baik oleh industri farmasi maupun kalangan lain yang berkepentingan, Pedoman CPOB, selain dilengkapi Buku Petunjuk Operasional Penerapan (POP) Pedoman CPOB, perlu dilengkapi lagi dengan Petunjuk Teknis khususnya bagi sarana penunjang kritis yaitu Sistem Pengolahan Air, Sistem Tata Udara dan Sistem Udara Bertekanan. Oleh sebab itu, buku ini hendaklah digunakan bersama dengan Pedoman CPOB.

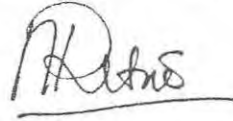
Petunjuk Teknis ini mengacu pada Pedoman CPOB dan standar-standar internasional, antara lain *WHO Technical Report Series (TRS) 970-2012 Annex 2, ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 4, Water and Steam Systems, Second Edition/ December 2011* untuk Petunjuk Teknis Sistem Pengolahan Air; *PIC/S: PE 009-09, WHO TRS 961-2011 Annex 5, HSA: MQA 023-002, ISPE Good Practice Guide on Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC) October 2009* untuk Petunjuk Teknis Sistem Tata Udara; serta *ISO 8573; ISO 14644; ISPE, Good Practice Guide, Process Gases, 2011; Kohan Anthony L, Plant Services & Operations Handbook, McGraw-Hill, Inc, 1995; Gola Ed Dr, PhD, CIH, ISO Classes for Compressed Air Quality, TRI White Paper* dan *ISPE, PIC/S and ISPE Workshop on Systems Approach to Quality Risk Management* untuk Petunjuk Teknis Sistem Udara Bertekanan.

Buku Petunjuk Teknis ini memberi penjelasan yang lebih rinci tentang sarana penunjang kritis yaitu konsep dasar dan pertimbangan desain, parameter kritis, konfigurasi serta aplikasinya. Petunjuk Teknis ini juga memberikan penjelasan tentang Sistem Tata Udara untuk fasilitas produksi obat yang mengandung bahan berbahaya, perlindungan lingkungan, pengkajian risiko dan pemantauan.

Petunjuk Teknis Sarana Penunjang Kritis ini tidak bersifat mutlak, tetapi dapat dikembangkan dan dimodifikasi selama masih memenuhi ketentuan yang dipersyaratkan dalam Pedoman CPOB.

Selanjutnya kami ucapkan terima kasih dan penghargaan kepada Tim Penyusun khususnya Kelompok Kerja untuk menyusun Petunjuk Teknis Sarana Penunjang Kritis Industri Farmasi serta semua pihak, yang telah memberikan bantuan, dukungan dan partisipasi aktif baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan buku ini.

Deputi Bidang Pengawasan
Produk Terapeutik dan NAPZA



Dra. A. Retno Tyas Utami, Apt., M.Epid. 
NIP 19540611 198303 2 001

**TIM PENYUSUN
PETUNJUK TEKNIS
SARANA PENUNJANG KRITIS INDUSTRI FARMASI**

Pengarah : 1. Kepala Badan POM RI
2. Deputi Bidang Pengawasan Produk Terapeutik dan NAPZA

Ketua : Direktur Pengawasan Produksi Produk Terapeutik dan PKRT

Anggota :

Inspektur CPOB Badan POM

1. Bayu Wibisono, S.Si.
2. Berni Somalinggi, Dra.
3. Faiz Hasba, S. Farm.
4. Ima Diana Sari, S. Farm.
5. Lia Marlina, Dra., MKes.
6. Mimin Jiwo Winanti, S.Si.
7. Mudi Yunita Bukit, Dra.
8. Murti Komala Dewi, S.Si.
9. Nani Handayani, S.Si.
10. Nursaadah, M.Si.
11. Robby Nuzly, S.Si.
12. Rumondang Simanjuntak, Dra.
13. Togi Junice Hutadjulu, Dra., MHA
14. Vemy Primastuti, S.Si.
15. Wahyuni Wulandari, S.Si.

Tenaga Ahli Bidang Regulasi

1. Elis Sukmawati, Dra.
2. Pawitra Kresno, Dra.
3. Retno Utami, Dra.

Tenaga Ahli Bidang CPOB

1. Adriansjah, Drs.
2. Amin Sjaugi, Drs.
3. Emilia Damayanti, Dra.
4. Herny Prasetya, Dra.
5. H. Husni Azhar, Drs., MBA
6. Leiman Sutanto, Dr.
7. M. Sumarno, Drs.
8. Mohamad Usman, Drs.
9. Oenggoel Priboedhi, Drs.
10. Ratna Sosialin, Dra.
11. Rina Kusumawati, Dra.
12. Rudy FB Mantik, Drs.
13. Sri Sayekti, Dra.
14. Tanusoma Widjaja, Drs.
15. Tien Lie Lie, Dra.
16. Uluan Sitorus, Dr.
17. V. Surjana, Drs.
18. Widiastuti Adiputra, Dra.

PETUNJUK TEKNIS SISTEM PENGOLAHAN AIR

DAFTAR ISI

	Hal.
1. Latar Belakang	1
2. Tujuan	1
3. Ruang Lingkup	1
4. Konsep Dasar dan Proses Desain	2
5. Pendahuluan	4
5.1 Latar Belakang Persyaratan dan Penggunaan Air	4
5.2 Rujukan yang Diterapkan	4
5.3 Prinsip Umum untuk SPA	4
6. Spesifikasi Mutu Air	5
6.1 Umum	5
6.2 Air Pasokan (<i>Feed Water</i>)	5
6.3 Air Murni (<i>Purified Water</i>)	6
6.4 Air dengan Tingkat Pemurnian yang Tinggi/ ATPT (<i>Highly Purified Water/ HPW</i>)	6
6.5 Air untuk Injeksi	6
6.6 Penggunaan Air dengan Mutu Tertentu untuk Proses dan Pembuatan Bentuk Sediaan	6
7. Sistem Pemurnian Air	7
7.1 Persyaratan Umum	7
7.2 Air Pasokan (<i>Feed Water</i>)	8
7.3 Produksi Air Murni (<i>Purified Water</i>)	10
7.4 Produksi ATPT	11
7.5 Produksi Air untuk Injeksi	11
8. Sistem Penyimpanan dan Distribusi Air	12
8.1 Umum	12
8.2 Bahan Konstruksi yang Bersentuhan dengan Sistem APF	12
8.3 Sistem Sanitasi dan Pengendalian <i>Bioburden</i>	14
8.4 Persyaratan Tangki Penyimpanan	15
8.5 Persyaratan Pemipaan Distribusi Air	16
9. Pertimbangan Operasional	18
9.1 <i>Start-Up</i> dan <i>Commissioning</i> Sistem Air	18
9.2 Kualifikasi	18
9.3 Pemantauan Sistem secara Berkesinambungan	19
9.4 Pemeliharaan Sistem Air	20

9.5 Pengkajian Sistem	20
9.6 Inspeksi Sistem Air	21
10. Definisi dan Singkatan	22
11. Rujukan	22

1. LATAR BELAKANG

Sistem Pengolahan Air (SPA) adalah suatu sistem untuk memperoleh air dengan kualitas yang dibutuhkan oleh setiap jenis obat yang dibuat dan memenuhi persyaratan monografi farmakope.

Air memegang peran penting dan kritis dalam industri farmasi karena merupakan bahan awal untuk memastikan produksi obat yang bermutu dan aman bagi para pengguna.

Karena perannya yang penting, SPA ini perlu didesain, dibuat, di-*commissioning*, dikualifikasi, dioperasikan dan dirawat dengan benar untuk mencapai tujuan penggunaannya.

SPA perlu ditunjang sumber daya, teknologi maupun pemantauan sehingga penting untuk memperhatikan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dan Cara Rekayasa yang Baik (*Good Engineering Practice*, GEP).

2. TUJUAN

Tujuan dari Petunjuk Teknis ini adalah:

- Sebagai pertimbangan yang perlu dibuat pada saat mendesain atau melakukan kajian desain SPA.
- Memberikan interpretasi yang seragam mengenai SPA yang tertulis di Pedoman CPOB dan Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman CPOB.
- Menyamakan persepsi antara industri dan inspektur.

3. RUANG LINGKUP

Petunjuk Teknis ini tidak memberikan baik persyaratan desain Sistem Pengolahan Air yang terbaik atau yang harus diimplementasikan di industri farmasi maupun memberikan parameter untuk desain, tetapi memberikan pertimbangan yang perlu diambil pada saat mendesain atau melakukan kajian desain Sistem Pengolahan Air.

Petunjuk Teknis yang diuraikan dalam dokumen ini memberikan informasi tentang spesifikasi Air untuk Penggunaan Farmasi/ APF (*Water for Pharmaceutical Use/ WPU*), pedoman kualitas air yang digunakan untuk penggunaan tertentu, seperti pembuatan Bahan Aktif Obat (BAO) dan bentuk

sediaan obat dan memberikan pedoman pada Cara Pembuatan Obat yang Baik terkait desain, instalasi dan pengoperasian sistem APF.

Dokumen ini mengacu pada spesifikasi yang tersedia, seperti farmakope dan pedoman bagi industri untuk produksi, penyimpanan, distribusi dan penggunaan air dalam bentuk curah.

Catatan: Dokumen ini tidak mencakup air dalam bentuk formulasi obat yang digunakan pasien atau penggunaan air dalam volume kecil di apotek untuk meracik obat yang diresepkan secara individual.

Petunjuk teknis yang diberikan dalam dokumen ini dapat digunakan seluruh atau sebagian sesuai tujuan aplikasi yang dipertimbangkan. Apabila terdapat perbedaan antara spesifikasi yang tercantum dalam farmakope, salah satu rujukan kualitas air yang berbeda adalah *European Pharmacopeia (EP)*. Industri farmasi diharapkan memutuskan pilihan sesuai dengan dokumen izin edar (*dossier registrasi*) yang disampaikan kepada Badan POM.

Tingkat kualitas air yang berbeda dibutuhkan dalam proses farmasi, tergantung pada bentuk sediaan obat.

4. KONSEP DASAR DAN PROSES DESAIN

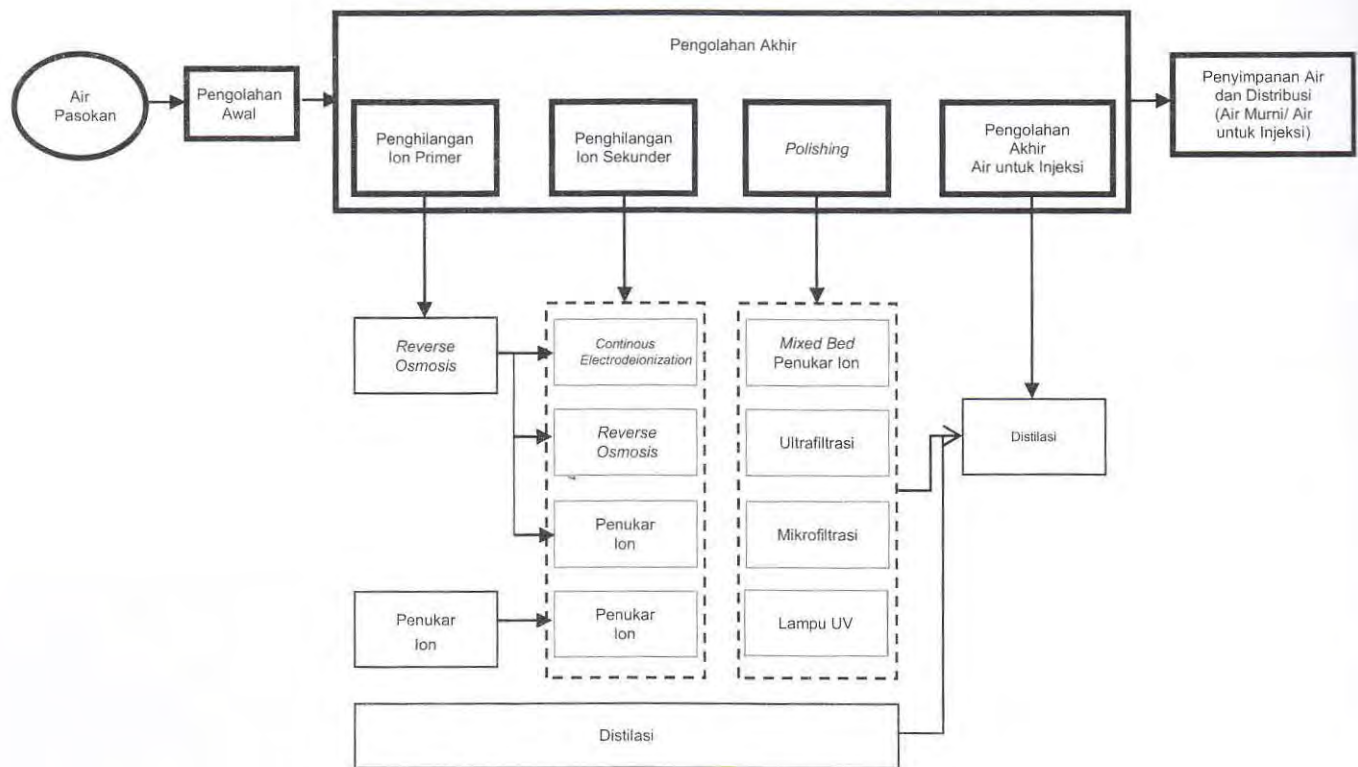
Persyaratan mutu APF hendaklah ditetapkan berdasarkan karakteristik produk, proses produksi dan cara pemberian obat. Untuk membantu pemilihan jenis air yang sesuai, monografi farmakope menyediakan persyaratan minimum untuk semua jenis APF.

Industri farmasi hendaklah menetapkan persyaratan mutu air yang diperlukan sesuai monografi farmakope sebagai persyaratan minimum berdasarkan karakteristik produk dan proses produksinya. Secara mendasar, industri farmasi bertanggung jawab untuk memastikan bahwa air yang dipakai untuk memproduksi obat adalah tepat dan dapat dibuktikan handal untuk memproduksi produk yang aman.

Mutu APF adalah spesifik untuk setiap bentuk sediaan obat. Dengan mempertimbangkan biaya dan keterbatasan lain, industri farmasi dapat membuat dan mendistribusikan beberapa atau mungkin hanya satu jenis mutu air, misal Air Murni.

Pada tahap perencanaan SPA, hendaklah dilakukan kajian yang mendalam dengan mempertimbangkan kualitas air baku di mana lokasi industri farmasi berada atau sumber air pasokan, misal air sumur dalam, air yang diperoleh dari PAM. Beberapa parameter yang perlu diperhatikan, antara lain tingkat kesadahan, kadar silikat, zat yang terlarut dan tidak terlarut, dan sebagainya.

Dengan demikian desain yang perlu dikaji mencakup SPA (tahap awal dan/ atau tahap akhir) yang tepat dan sesuai untuk memperoleh air dengan kualitas yang ditetapkan dan memenuhi persyaratan pada saat proses kualifikasi serta secara konsisten memenuhi persyaratan monografi farmakope selama pemakaian dalam produksi.



Gambar 1. Beberapa Pilihan Konsep Dasar dan Proses Desain Untuk SPA

5. PENDAHULUAN

5.1 Latar Belakang Persyaratan dan Penggunaan Air

Air adalah bahan yang paling banyak digunakan sebagai bahan awal dalam produksi, pengolahan dan formulasi produk jadi. Air memiliki sifat kimia yang unik karena polaritas dan ikatan hidrogennya. Hal ini berarti air mampu melarutkan, mengabsorpsi, mengadsorpsi atau menyuspensikan banyak senyawa yang berbeda, termasuk kontaminan berbahaya yang terdapat dalam air itu sendiri atau yang mungkin dapat bereaksi dengan bahan awal sehingga menimbulkan bahaya untuk kesehatan.

Pengawasan mutu Air di seluruh proses produksi, penyimpanan dan distribusi, termasuk mutu mikrobiologi dan kimia, menjadi perhatian utama. Tidak seperti produk lain dan bahan awal, Air biasanya diambil dari sistem apabila diminta dan tidak menjadi subyek pengujian dan pelulusan batch atau lot sebelum digunakan. Oleh karena itu pemastian mutu untuk memenuhi persyaratan yang diharapkan, sangat penting.

Sebagai tambahan pertimbangan, uji mikrobiologi tertentu membutuhkan masa inkubasi, oleh karena itu hasil pengujian diperoleh hanya setelah Air digunakan. Pengawasan mutu Air secara mikrobiologi untuk proses farmasi merupakan prioritas utama.

Beberapa jenis mikroba dapat berkembang biak dalam komponen sistem pengolahan, penyimpanan dan distribusi air. Adalah sangat penting untuk meminimalkan kontaminasi mikroba dengan sanitasi rutin dan mengambil langkah yang tepat untuk mencegah proliferasi mikroba.

5.2 Rujukan yang Diterapkan

Sebagai tambahan untuk pedoman spesifik dalam dokumen ini, diberikan daftar rujukan beberapa publikasi yang relevan yang dapat dipakai sebagai acuan tambahan ketika merencanakan, membuat dan menggunakan sistem pengolahan APF.

5.3 Prinsip Umum untuk SPA

5.3.1 Sistem produksi, penyimpanan dan distribusi air untuk produksi hendaklah dirancang, dipasang, dilakukan *commissioning*, divalidasi dan dirawat untuk memastikan air yang dihasilkan dapat diandalkan sesuai kualitas yang diinginkan. SPA tidak boleh dioperasikan di luar kapasitas yang dirancang.

- 5.3.2 Air hendaklah diproduksi, disimpan dan didistribusikan dengan cara yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba, kontaminasi kimia atau fisis (misal debu dan pengotor).
- 5.3.3 Penggunaan sistem setelah instalasi, *commissioning*, validasi, dan setiap perawatan yang tidak direncanakan atau pekerjaan modifikasi hendaklah mendapatkan persetujuan bagian Pemastian Mutu.
- 5.3.4 Mutu sumber air dan air olahan hendaklah dipantau secara teratur, meliputi parameter fisika, kimia, mikrobiologi, dan, bila perlu, kontaminasi endotoksin. Kinerja sistem pemurnian air, penyimpanan dan distribusi juga hendaklah dipantau. Catatan hasil pemantauan, analisis tren dan setiap tindakan yang diambil hendaklah disimpan.
- 5.3.5 Bila SPA disanitasi secara kimia sebagai bagian dari program pengendalian kontaminasi biologi, hendaklah mengikuti prosedur yang telah divalidasi untuk memastikan bahwa bahan sanitasi secara efektif telah hilang.

6. SPESIFIKASI MUTU AIR

6.1 Umum

- 6.1.1 Persyaratan berikut mencakup air yang diolah, disimpan dan didistribusi dalam bentuk curah dan tidak mencakup spesifikasi air formulasi yang digunakan pasien dalam pemberian obat.
- 6.1.2 Umumnya monografi farmakope mencakup spesifikasi untuk air dalam bentuk curah dan dalam bentuk sediaan obat. Spesifikasi APF dan batas berbagai kontaminan yang ditetapkan dijelaskan dalam farmakope.
- 6.1.3 Perusahaan yang memasok produk ke berbagai tujuan pasar hendaklah menetapkan spesifikasi air yang memenuhi persyaratan terketat dari masing-masing farmakope yang relevan.

6.2 Air Pasokan (*Feed Water*)

- 6.2.1 Air pasokan hendaklah dipasok secara kontinu dengan tekanan positif dalam sistem pemipaan air yang bebas cacat yang dapat menyebabkan kontaminasi pada produk.

6.2.2 Air pasokan yang setara dengan Air Minum tidak perlu dimodifikasi. Pengolahan awal perlu dilakukan terhadap air yang berasal dari sumber alam, termasuk mata air, sumur, sungai, danau dan laut. Kondisi sumber air akan menentukan cara pengolahan yang diperlukan untuk menjamin keamanan bila dikonsumsi.

6.2.3 Pengolahan secara umum meliputi pelunakan (*softening*), penghilangan ion tertentu, pengurangan partikel dan mikroba.

6.2.4 Mutu air pasokan hendaklah memenuhi spesifikasi yang diatur secara internal dan dapat merujuk ke persyaratan air baku yang ditetapkan oleh Pemerintah setempat.

6.3 Air Murni (*Purified Water*)

Air Murni hendaklah dihasilkan dari air pasokan dan memenuhi spesifikasi farmakope untuk kemurnian kimiawi dan mikroba. Selama penyimpanan dan distribusi, Air Murni hendaklah terlindung dari potensi pencemaran ulang dan proliferasi mikroba.

6.4 Air dengan Tingkat Pemurnian yang Tinggi/ ATPT (*Highly Purified Water/ HPW*)

Air dengan Tingkat Pemurnian yang Tinggi (ATPT) hendaklah dibuat dari Air Murni. ATPT ini merupakan air dengan spesifikasi khusus yang tercantum hanya di *EP*. Kualitas ATPT ini hendaklah memenuhi standar kualitas Air untuk Injeksi termasuk persyaratan endotoksin, tetapi metode pengolahannya dianggap tidak sehandal distilasi. ATPT dapat diproses melalui kombinasi metode seperti *Reverse Osmosis (RO)*, ultrafiltrasi dan deionisasi.

6.5 Air untuk Injeksi

6.5.1 Air untuk Injeksi hendaklah dibuat dari Air Murni sebagai persyaratan minimum untuk air pasokan. Air untuk Injeksi bukan air steril dan bukan produk jadi steril, tetapi merupakan produk antara atau produk ruahan. Air untuk Injeksi adalah APF dengan kualitas tertinggi.

6.5.2 Farmakope tertentu memberikan pembatasan teknik pemurnian yang diizinkan sebagai bagian spesifikasi Air untuk Injeksi. Sebagai contoh, Farmakope Internasional dan *EP* hanya mengizinkan teknik distilasi sebagai tahap akhir pemurnian.

6.6 Penggunaan Air dengan Mutu Tertentu untuk Proses dan Pembuatan Bentuk Sediaan

6.6.1 Hendaklah dibuat prosedur penggunaan APF dengan persyaratan khusus untuk pengolahan bentuk sediaan yang berbeda atau tahapan pencucian yang berbeda, preparasi (misal larutan atau media) dan sintesis.

6.6.2 Penentuan mutu air hendaklah mempertimbangkan sifat serta tujuan penggunaan produk antara atau produk jadi dan tahap di mana proses pembuatan menggunakan air tersebut.

6.6.3 ATPT dapat dipakai untuk preparasi produk yang memerlukan ATPT (yang berkandungan mikroba dan endotoksin sangat rendah) tetapi tahap proses atau persyaratan produk tidak mencakup pembatasan proses pengolahan yang diuraikan dalam beberapa monografi farmakope mengenai Air untuk Injeksi.

6.6.4 Air untuk Injeksi hendaklah digunakan sebagai pelarut atau pengencer zat/ bahan atau persiapan dalam preparasi produk injeksi dan juga air steril untuk preparasi sediaan injeksi.

Air untuk Injeksi hendaklah digunakan juga untuk pembilasan akhir setelah pencucian peralatan dan komponen yang kontak langsung dengan produk injeksi, dan juga untuk pembilasan akhir pada proses pencucian yang tidak dilanjutkan dengan proses depirogenisasi secara termal atau kimiawi.

6.6.5 Jika menggunakan uap air yang bersentuhan langsung dengan produk injeksi pada wadah akhir atau peralatan untuk penyiapan produk injeksi, uap tersebut hendaklah memenuhi spesifikasi Air untuk Injeksi dalam bentuk kondensat.

7. SISTEM PEMURNIAN AIR

7.1 Persyaratan Umum

7.1.1 Kecuali untuk pembuatan Air untuk Injeksi, sistem pemurnian APF tidak ditetapkan dalam kompendia (misal farmakope).

7.1.2 Sistem pemurnian air atau urutan tahap pemurnian air yang dipilih hendaklah sesuai dengan tujuan penggunaannya. Aspek berikut hendaklah dipertimbangkan bila memilih SPA:

- Spesifikasi mutu air;
- Rendemen atau efisiensi sistem pemurnian air;
- Mutu air baku dan variasinya sepanjang waktu (perubahan musim);
- Kehandalan dan ketangguhan peralatan pengolahan air pada waktu operasional;
- Ketersediaan peralatan pengolahan air di peredaran;

- Kemampuan penyediaan dukungan dan pemeliharaan yang memadai untuk peralatan pemurnian air; dan
- Biaya operasional.

7.1.3 Spesifikasi peralatan pemurnian air, sistem penyimpanan dan distribusi hendaklah mempertimbangkan hal berikut:

- Risiko kontaminasi dari peluruhan permukaan bahan yang bersentuhan;
- Dampak yang merugikan dari penyerapan pada permukaan bahan yang kontak adsorbtif;
- Desain higienis dan saniter, bila diperlukan;
- Ketahanan terhadap korosi;
- Bebas kebocoran;
- Konfigurasi untuk menghindari proliferasi mikroba;
- Toleransi terhadap bahan pembersih dan sanitasi (termal maupun kimiawi);
- Persyaratan kapasitas sistem dan keluaran; dan
- Pengadaan semua instrumen yang diperlukan, pengujian dan titik pengambilan sampel yang memungkinkan pemantauan parameter mutu kritis sistem secara menyeluruh.

7.1.4 Desain, konfigurasi dan tata letak peralatan pemurnian air, sistem penyimpanan dan distribusi hendaklah mempertimbangan aspek fisik berikut:

- Ketersediaan ruang untuk instalasi;
- Beban struktural dalam bangunan;
- Tersedia akses yang memadai untuk pemeliharaan; dan
- Kemampuan menangani bahan kimia untuk regenerasi dan sanitasi secara aman.

7.2 Air Pasokan (*Feed Water*)

7.2.1 Air pasokan berasal dari air baku seperti sumur, sungai atau air PAM. Tidak ada metode khusus yang diterangkan dalam Petunjuk Teknis ini untuk mengolah air baku menjadi air pasokan.

7.2.2 Secara umum proses yang dilakukan oleh PAM meliputi:

- Penyaringan;
- Pelunakan (*softening*);
- Disinfeksi atau sanitasi (misal dengan menginjeksikan natrium hipoklorit/ klorin);
- Penghilangan zat besi;

- Presipitasi; dan
- Pengurangan bahan organik/ anorganik spesifik.

7.2.3 Mutu air pasokan hendaklah dipantau secara rutin. Pengujian tambahan hendaklah dipertimbangkan jika ada perubahan sumber air baku, teknik pengolahan atau konfigurasi sistem.

Jika mutu air baku berubah secara bermakna dari persyaratan Pemerintah setempat antara lain pemerian, pH, kesadahan, kadar besi, silika, mikroba; pemakaian air sebagai APF atau air pasokan ke tahapan lanjut pengolahan air, hendaklah dikaji dan hasil kajian tersebut didokumentasikan.

7.2.4 Bila air pasokan berasal dari sistem "*in-house*" misal air yang diperoleh dari air sumur, pengolahan air baku, langkah pengolahan yang digunakan dan sistem konfigurasi hendaklah didokumentasikan. Perubahan sistem atau pengoperasiannya tidak boleh dilakukan sampai pengkajian selesai dilaksanakan dan perubahan disetujui bagian Pemastian Mutu.

7.2.5 Bila air pasokan disimpan dan didistribusikan oleh pengguna, sistem penyimpanan tidak boleh menyebabkan terjadi penurunan mutu air sebelum penggunaan. Pada penyimpanan seperti itu, pengujian hendaklah dilakukan secara rutin sesuai metode yang ditentukan. Jika air disimpan, desain sistem dan pengoperasian hendaklah memastikan pemakaian atau resirkulasi air yang disimpan mencukupi untuk mencegah stagnasi.

7.2.6 Sistem air pasokan biasanya dianggap sebagai sistem berdampak tidak langsung dan tidak perlu dikualifikasi tetapi hendaklah dilakukan pemantauan pemenuhan spesifikasi secara berkala.

7.2.7 Air pasokan yang dibeli dalam bentuk ruahan dan dikirimkan ke pengguna dengan menggunakan kendaraan tangki (*tanker*) menimbulkan masalah dan risiko tambahan, yang tidak terjadi pada air pasokan yang disalurkan melalui pipa. Kegiatan penilaian pemasok dan sertifikasi oleh bagian Pemastian Mutu, termasuk konfirmasi penerimaan kendaraan pengirim, hendaklah diperlakukan dengan cara yang sama seperti untuk bahan awal lain.

- 7.2.8 Peralatan dan sistem yang digunakan untuk menghasilkan air pasokan, hendaklah dapat dikosongkan dan disanitasi.

Tangki penampungan hendaklah ditutup dengan penutup berventilasi yang sesuai, yang memungkinkan dilakukan inspeksi visual, dapat dikosongkan dan disanitasi. Pipa distribusi hendaklah dapat dikosongkan, dibilas dan disanitasi.

- 7.2.9 Perhatian khusus hendaklah dilakukan untuk mengendalikan kontaminasi mikroba pada filter pasir, filter karbon dan pelunak air.

Bila mikroba telah menginfeksi sistem, kontaminasi dengan cepat akan membentuk *biofilm* dan menyebar ke seluruh sistem.

Teknik pengendalian kontaminasi seperti *back-flushing*, sanitasi kimia atau panas dan regenerasi yang lebih sering hendaklah dipertimbangkan. Sebagai tambahan, untuk menghambat pertumbuhan mikroba, aliran air terus-menerus hendaklah dipertahankan pada seluruh komponen pengolahan air.

7.3 Produksi Air Murni (*Purified Water*)

- 7.3.1 Metode untuk memproduksi Air Murni tidak ditetapkan di farmakope. Tiap teknik pemurnian yang sesuai dan terqualifikasi atau tahapan teknik, dapat digunakan untuk membuat Air Murni. Secara umum digunakan proses penukaran ion, ultrafiltrasi dan/atau proses RO. Teknik distilasi dapat juga digunakan.

- 7.3.2 Rancangan sistem pemurnian air hendaklah memerhatikan hal-hal berikut:

- Mutu air pasokan dan variasi sepanjang musim;
- Spesifikasi mutu air yang ditetapkan;
- Urutan tahap pemurnian yang diperlukan;
- Kebutuhan energi;
- Cakupan pengolahan awal yang diperlukan antara lain menghilangkan kesadahan, menghilangkan substansi koloid, mikroorganisme untuk melindungi tahap pemurnian akhir;
- Optimasi kinerja, termasuk rendemen dan efisiensi tahap proses unit pengolahan;
- Ketepatan letak titik sampling, dirancang sedemikian rupa sehingga mudah dijangkau supaya dapat dibersihkan untuk menghindari potensi kontaminasi, dan
- Tahapan proses unit pengolahan hendaklah dilengkapi dengan instrumentasi yang

memadai, untuk mengukur parameter seperti kecepatan aliran, tekanan, suhu, konduktivitas, pH dan *Total Organic Carbon (TOC)*.

- 7.3.3 Sistem Air Murni, seperti penukar ion, *RO* dan ultrafiltrasi, pada suhu kamar sangat rentan terhadap kontaminasi mikroba, terutama ketika sistem dalam keadaan diam selama tidak ada kebutuhan air atau kebutuhan air rendah.

Sangat penting untuk mempertimbangkan mekanisme pengendalian mikroba dan sanitasi.

Teknik berikut hendaklah dipertimbangkan:

- Mempertahankan kecepatan aliran di dalam SPA setiap saat, umumnya 1 m/detik;
- Pengendalian suhu di dalam sistem dengan menggunakan sistem penukar panas (*heat exchangers*) di sistem pemipaan untuk mengurangi risiko pertumbuhan mikroba (nilai acuan > 65°C untuk Air Murni dan > 70°C untuk Air untuk Injeksi);
- Pengadaan desinfeksi ultraviolet;
- Pemilihan komponen pengolahan air yang dapat disanitasi termal;
- Penerapan sanitasi kimiawi (termasuk bahan seperti ozon); dan/ atau
- Sanitasi termal >70°C.

7.4 Produksi ATPT

Metode untuk memproduksi ATPT tidak ditetapkan di farmakope, termasuk *EP*.

Tiap teknik pemurnian yang sesuai atau tahapan teknik terkualifikasi dapat digunakan untuk membuat ATPT. Khususnya digunakan pertukaran ion, ultrafiltrasi dan/ atau proses *RO*. Petunjuk Teknis yang diberikan dalam Butir 7.3 untuk Air Murni berlaku juga untuk ATPT.

7.5 Produksi Air untuk Injeksi

- 7.5.1 Farmakope menentukan atau membatasi tahap akhir pemurnian air yang diizinkan dalam produksi Air untuk Injeksi.

Distilasi adalah teknik yang dipilih; karena dipertimbangkan sebagai teknik yang lebih handal, berdasarkan perubahan fase, dan dalam beberapa hal digunakan suhu tinggi pada peralatan proses, tergantung pada peralatan yang dipilih.

- 7.5.2 Hal-hal berikut hendaklah dipertimbangkan ketika merancang sebuah sistem pemurnian air:

- Mutu air pasokan;

- Spesifikasi mutu air yang dipersyaratkan;
- Untuk menghindarkan siklus *start/ stop* terlalu sering dilakukan, ukuran generator untuk memasok air ke SPA hendaklah cukup sehingga jumlah air pasokan optimal atau cukup untuk pengolahan yang terus menerus;
- "*Blow-down* dan *dump functions*"; serta
- Ventilasi pendinginan untuk mencegah masuknya kontaminan.

8. SISTEM PENYIMPANAN DAN DISTRIBUSI AIR

Bagian ini berlaku untuk sistem APF untuk Air Murni, ATPT dan Air untuk Injeksi. Penyimpanan dan distribusi air hendaklah terhubung dengan sistem pemurnian air, untuk menjamin konsistensi distribusi air ke titik penggunaan dan untuk menjamin kerja optimal peralatan pemurnian air.

8.1 Umum

- 8.1.1 Sistem penyimpanan dan distribusi hendaklah dipertimbangkan sebagai bagian penting dari seluruh sistem, dan hendaklah dirancang terintegrasi sepenuhnya dengan komponen sistem pemurnian air.
- 8.1.2 Sistem penyimpanan dan distribusi hendaklah dikonfigurasi untuk mencegah kontaminasi berulang terhadap air setelah pengolahan. Konfigurasi ini hendaklah menerapkan kombinasi pemantauan *online* dan *offline* untuk menjamin spesifikasi air yang tepat dipertahankan.
- 8.1.3 Setelah air dimurnikan dengan menggunakan metode yang sesuai, dapat digunakan secara langsung atau lebih sering, disalurkan ke dalam tangki penyimpanan untuk didistribusikan ke titik pengguna.

8.2 Bahan Konstruksi yang Bersentuhan dengan Sistem APF

Bagian ini berlaku untuk peralatan pembuatan Air Murni, ATPT dan Air untuk Injeksi serta sistem penyimpanan dan distribusi terkait.

- 8.2.1 Bahan yang bersentuhan dengan APF, termasuk pipa, katup dan sambungan, segel, diafragma dan instrumen, hendaklah dipilih untuk memenuhi tujuan berikut:
 - **Kompatibilitas**
Semua bahan yang digunakan hendaklah kompatibel dengan suhu dan bahan kimia yang digunakan oleh atau dalam sistem.

- **Mencegah Pengelupasan**

Semua bahan yang kontak dengan APF hendaklah tidak mengelupas pada rentang suhu operasional.

- **Ketahanan terhadap Korosi**

Air Murni, ATPT dan Air untuk Injeksi sangat korosif.

Untuk mencegah kegagalan sistem dan kontaminasi terhadap air, bahan yang dipilih hendaklah tepat, metode penyambungan hendaklah dikendalikan hati-hati, semua sambungan dan komponen hendaklah kompatibel dengan pemipaan yang digunakan.

Spesifikasi plastik saniter yang tepat dan bahan *stainless steel* dapat diterima untuk sistem APF. Jika menggunakan *stainless steel* hendaklah minimal jenis 316 L. Sistem hendaklah dipasivasi setelah instalasi awal atau setelah modifikasi misalnya asam nitrat, asam sitrat. Apabila melakukan pasivasi dipercepat, hendaklah sistem dibersihkan secara menyeluruh terlebih dahulu, dan proses pasivasi dilakukan sesuai dengan prosedur terdokumentasi yang ditentukan secara jelas.

- **Permukaan Internal yang Halus**

Setelah air dimurnikan, air tersebut rentan terhadap kontaminasi mikroba, dan memungkinkan pembentukan *biofilm* pada sistem bila diterapkan penyimpanan dan distribusi dingin. Permukaan internal yang halus membantu mencegah kekasaran dan celah-celah dalam sistem pengolahan APF.

Celah sering menjadi tempat pemicu korosi. Permukaan internal hendaklah memiliki kekasaran aritmatika rata-rata permukaan tidak lebih besar dari 0,8 mikrometer kekasaran aritmatika rata rata (Ra), pastikan pada saat kualifikasi instalasi dan dokumen pendukung terkait.

Teknik mekanik dan *electro-polishing* dapat diterapkan bila menggunakan *stainless steel*. *Electro-polishing* meningkatkan ketahanan permukaan bahan *stainless steel* terhadap korosi permukaan.

- **Penyambungan**

Bahan SPA yang dipilih hendaklah mudah disambung dengan pengelasan yang terkendali. Pengendalian terhadap proses penyambungan hendaklah minimal

mencakup kualifikasi operator pengelas, dokumentasi persiapan pengelasan, hasil uji penyambungan, catatan semua pengelasan dan inspeksi visual terhadap bagian pengelasan yang sudah ditentukan.

- **Desain Flensa, *Union* dan Katup**

Bila flensa, *union* dan katup digunakan, hendaklah didesain higienis atau saniter. Pemeriksaan yang tepat hendaklah dilakukan untuk memastikan penggunaan klem yang tepat dan dipasang serta dikencangkan dengan benar. Penyambungan berulir hendaklah dihindarkan.

- **Dokumentasi**

Semua komponen sistem hendaklah didokumentasikan secara lengkap yang disertai dengan sertifikat material asli atau salinan yang telah disahkan.

- **Bahan Konstruksi**

Bahan yang sesuai dapat dipertimbangkan sebagai elemen saniter sistem, antara lain *stainless steel 316 L (low carbon)*, *polypropylene*, *polyvinylidenedifluoride* dan *perfluoroalkoxy*. Bahan lain seperti *unplasticized polyvinylchloride* (uPVC) dapat digunakan untuk alat pengolahan yang dirancang untuk pengolahan air pasokan seperti penukar ion dan *softener*.

8.3 Sistem Sanitasi dan Pengendalian *Bioburden*

8.3.1 Peralatan pengolahan air, sistem penyimpanan dan distribusi yang digunakan untuk Air Murni, ATPT dan Air untuk Injeksi hendaklah dilengkapi dengan fitur untuk mengendalikan proliferasi mikroba selama penggunaan normal, serta teknik sanitasi misalnya menggunakan air panas pada suhu $>80^{\circ}\text{C}$ selama waktu tertentu (tergantung pada hasil validasi) atau sanitasi sistem setelah dilakukan perawatan atau modifikasi oleh bagian teknik.

8.3.2 Sistem yang dioperasikan dan dipertahankan pada suhu tinggi, misal di atas 65°C , umumnya lebih tahan terhadap kontaminasi mikroba dibandingkan dengan sistem yang dipertahankan pada suhu yang lebih rendah. Bila diperlukan suhu yang lebih rendah karena SPA yang digunakan atau persyaratan suhu yang akan digunakan maka perlu dilakukan tindakan khusus untuk mencegah masuk dan proliferasi kontaminan mikroba.

8.4 Persyaratan Tangki Penyimpanan

Ukuran tangki penyimpanan yang digunakan dalam sistem mempunyai tujuan penting. Ukuran dan desain tangki hendaklah mempertimbangkan hal berikut:

8.4.1 Kapasitas

Kapasitas tangki penampung hendaklah ditentukan berdasarkan persyaratan sebagai berikut:

- Perlu disediakan kapasitas penyangga antara kecepatan pembuatan air terhadap variabel kebutuhan simultan titik penggunaan.
- Peralatan pengolahan air hendaklah dapat beroperasi terus-menerus selama periode yang signifikan untuk menghindari inefisiensi dan ketahanan peralatan ketika terjadi siklus hidup dan mati peralatan yang terlalu sering.
- Kapasitas hendaklah cukup untuk memberikan cadangan kebutuhan minimal yang diperlukan jika terjadi kegagalan SPA atau ketidakmampuan menghasilkan air karena siklus sanitasi atau regenerasi.

Ketika menentukan ukuran kapasitas cadangan tersebut, pertimbangan hendaklah diberikan untuk menyediakan air yang cukup untuk menyelesaikan proses betas produk yang sedang diolah atau keperluan lain sesuai kebutuhan.

8.4.2 Pertimbangan Pengendalian Kontaminasi

Hal berikut ini hendaklah diperhitungkan untuk pengendalian kontaminasi yang efisien:

- Ruang kosong (*headspace*) dalam tangki penyimpanan adalah area risiko di mana dapat terjadi kontak antara tetesan air dan udara pada suhu yang mendorong proliferasi mikroba.

Loop distribusi air hendaklah dirancang untuk memastikan bahwa ruang kosong tangki penyimpanan efektif dibasahi oleh aliran air.

Penggunaan perangkat *spray ball* atau alat lain untuk membasahi permukaan hendaklah dipertimbangkan.

- *Nozzles* misalnya sambungan antara tangki penyimpanan dengan pemipaan pada sistem tangki penyimpanan hendaklah dirancang untuk menghindari zona mati di mana kontaminasi mikroba mungkin terjadi.
- Filter udara (*vent filter*) dipasang pada tangki penyimpanan untuk memungkinkan permukaan internal cairan berfluktuasi. Filter hendaklah dapat menahan bakteri,

hidrofobik dan idealnya dirancang untuk dapat dilakukan pengujian integritas di tempat (*in situ*). Pengujian *offline* juga dapat diterima.

Penggunaan *vent filter* yang dapat dipanaskan (*heated vent filters*) hendaklah dipertimbangkan untuk mencegah kondensasi dalam matriks filter yang mungkin menyebabkan penyumbatan dan tumbuhnya mikroba yang dapat mencemari tangki penampung.

Bila tangki dilengkapi dengan katup pengaman dan cakram peledak (*bursting-discs*) untuk melindungi tangki penyimpanan dari tekanan berlebih, perangkat ini hendaklah didesain secara saniter. Cakram peledak hendaklah dilengkapi dengan *external rupture indicators* untuk memastikan kehilangan integritas dari sistem dapat segera terdeteksi.

8.5 Persyaratan Pemipaan Distribusi Air

8.5.1 Distribusi Air Murni, ATPT dan Air untuk Injeksi hendaklah dicapai dengan menggunakan *loop* pemipaan yang tersirkulasi terus-menerus.

Proliferasi kontaminan dalam tangki penampung dan *loop* distribusi hendaklah dikendalikan.

8.5.2 Filtrasi hendaklah tidak dilakukan dalam *loop* distribusi atau tempat air keluar pada titik penggunaan untuk mengendalikan biokontaminasi. Filter tersebut kemungkinan dapat menyembunyikan kontaminasi pada sistem.

8.5.3 Pengendali suhu dan penukar panas

Bila penukar panas digunakan untuk memanaskan atau mendinginkan APF dalam suatu sistem, tindakan pencegahan hendaklah dilakukan untuk menghindari sarana pemanas atau pendingin mengontaminasi air.

Jenis penukar panas yang lebih aman seperti pelat tabung ganda atau pelat ganda berbingkai atau konfigurasi tabung-dan-selubung hendaklah dipertimbangkan. Apabila jenis penukar panas tersebut di atas tidak digunakan hendaklah dipertimbangkan pendekatan alternatif yaitu dengan mempertahankan dan memantau sistem APF pada tekanan yang lebih rendah. Pendekatan ini biasanya tidak diterapkan pada sistem Air untuk Injeksi.

Bila menggunakan penukar panas, penukar panas ini hendaklah diatur dalam satu sistem sirkulasi *loop* atau *subloops* dari sistem tersebut yang kontinu untuk menghindarkan air statis dalam sistem yang tidak dapat diterima.

Ketika suhu diturunkan untuk tujuan pengolahan, hendaklah penurunan suhu terjadi dalam waktu sesingkat mungkin sesuai yang diperlukan. Siklus dan lama sirkulasi pendinginan hendaklah dibuktikan memenuhi persyaratan pada saat mengkualifikasi sistem.

8.5.4 Pompa sirkulasi

Pompa sirkulasi hendaklah didesain saniter dengan segel yang tepat untuk mencegah kontaminasi sistem. Bila disediakan pompa cadangan, pompa tersebut hendaklah dikonfigurasi atau dikelola untuk menghindarkan perangkat zona mati dalam sistem.

8.5.5 Teknik pengendalian biokontaminasi

Teknik di bawah ini dapat digunakan terpisah atau, lebih sering, dalam kombinasi:

- Mempertahankan sirkulasi aliran turbulen secara kontinu dalam sistem distribusi air untuk mengurangi kecenderungan pembentukan biofilm.
- Desain sistem yang memastikan pipa sependek mungkin.
- Dalam sistem bersuhu ambien, pipa dilindungi terhadap pengaruh pipa panas yang berdekatan.
- *Deadlegs* pada instalasi pipa lebih kecil dari tiga kali diameter pipa cabang.
- Pengukur tekanan dipisahkan dari sistem dengan membran.
- Penggunaan katup diafragma yang higienis.
- Sistem pemipaan dipasang dengan kemiringan tertentu untuk memungkinkan pengosongan/ *drainable*.
- Penghambatan pertumbuhan mikroba dengan cara berikut:
 - radiasi ultraviolet dalam sistem pemipaan;
 - mempertahankan pemanasan sistem (pada suhu acuan $> 65^{\circ}\text{C}$);
 - sanitasi sistem secara berkala menggunakan air panas (pada suhu acuan $> 70^{\circ}\text{C}$) atau air panas *superheated* atau uap murni; dan
 - sanitasi rutin secara kimiawi menggunakan ozon atau bahan kimia yang cocok. Jika digunakan sanitasi kimiawi, penting untuk membuktikan residu bahan kimia telah dihilangkan sebelum air digunakan. Ozon dapat dihilangkan secara efektif menggunakan radiasi ultraviolet pada panjang gelombang 254 nm yang jam penggunaannya diperiksa secara berkala.

PERTIMBANGAN OPERASIONAL

9.1 Start-Up dan *Commissioning* Sistem Air

Rencana *Commissioning* yang diuraikan secara jelas, dilaksanakan dan didokumentasikan dengan baik merupakan langkah awal penting untuk menyukseskan validasi SPA.

Commissioning hendaklah mencakup persiapan pelaksanaan, penyiapan sistem, pengendalian, *loop tuning* dan pencatatan semua parameter kinerja sistem. Jika data *commissioning* (*Factory Acceptance Test/ FAT* dan *Site Acceptance Test/ SAT*) akan digunakan dalam kegiatan validasi, maka kualitas *commissioning*, data terkait dan dokumentasi hendaklah setara dengan persyaratan yang diuraikan dalam protokol validasi.

9.2 Kualifikasi

9.2.1 Sistem APF, Air Murni, ATPT dan Air untuk Injeksi berdampak langsung terhadap mutu, sehingga parameter mutu kritis sistem tersebut hendaklah dikualifikasi.

Kualifikasi hendaklah mengikuti kaidah validasi yang mencakup Kualifikasi Desain (KD), Kualifikasi Instalasi (KI), Kualifikasi Operasional (KO) dan Kualifikasi Kinerja (KK) sesuai dengan Pedoman CPOB.

9.2.2 Petunjuk Teknis ini tidak menetapkan persyaratan standar untuk tahap validasi KD, KI dan KO, tetapi hanya fokus pada pendekatan KK yang hendaklah dilaksanakan pada sistem pemurnian APF untuk menunjukkan kinerja yang konsisten dan handal.

Pendekatan tiga fase hendaklah digunakan untuk memenuhi tujuan pembuktian kehandalan dan ketahanan sistem dalam kinerja jangka panjang.

9.2.3 Fase 1

Jangka waktu pengujian 2-4 minggu hendaklah dilaksanakan untuk memantau sistem secara intensif. Selama jangka waktu pengujian ini sistem hendaklah beroperasi terus-menerus tanpa kegagalan atau penyimpangan kinerja.

Kegiatan-kegiatan berikut ini hendaklah dicakup dalam pendekatan pengujian:

- Uji kimia dan mikrobiologi dilakukan sesuai rencana yang telah ditetapkan;
- Pengambilan sampel dilakukan tiap hari dari:
 - air pasokan untuk verifikasi mutu;
 - tiap tahap proses pemurnian;
 - air titik penggunaan dan titik sampel lain yang telah ditetapkan;

- Penetapan rentang operasional yang sesuai;
- Penetapan prosedur pengoperasian, pembersihan, sanitasi dan pemeliharaan;
- Mendemonstrasikan produksi dan distribusi air yang memenuhi kualitas dan kuantitas yang dipersyaratkan;
- Penggunaan dan penyempurnaan Prosedur Tetap (Protap) untuk pelaksanaan, pemeliharaan, sanitasi dan pemecahan masalah;
- Penetapan batas waspada dan batas bertindak; dan
- Pengembangan dan penyempurnaan prosedur penanganan kegagalan sistem.

9.2.4 Fase 2

Jangka waktu pengujian 2-4 minggu berikutnya hendaklah dilaksanakan untuk melakukan pemantauan lebih lanjut yang intensif, bersamaan dengan penyempurnaan semua Protap setelah fase 1 selesai.

Pola pengambilan sampel secara umum hendaklah sama seperti fase 1. Pada fase ini, air dapat digunakan untuk tujuan pembuatan obat.

Pendekatan ini hendaklah juga mendemonstrasikan:

- Parameter operasional yang konsisten dalam rentang yang telah ditetapkan; dan
- Produksi dan distribusi air dengan kuantitas dan kualitas yang dibutuhkan secara konsisten jika sistem dioperasikan sesuai protap.

9.2.5 Fase 3

Fase 3 berlangsung selama 12 bulan setelah fase 2 memenuhi syarat. Air dapat digunakan untuk tujuan pembuatan obat selama fase ini, yang memiliki tujuan sebagai berikut:

- Mendemonstrasikan kinerja yang handal pada jangka panjang; dan
- Memastikan bahwa variasi pergantian musim dievaluasi.

Lokasi dan frekuensi pengambilan sampel serta pengujian hendaklah dikurangi ke pola rutin (reguler/ kegiatan produksi sehari-hari) berdasarkan prosedur yang ditetapkan dan hasil pemantauan yang diperoleh dari fase 1 dan fase 2.

9.3 Pemantauan Sistem secara Berkesinambungan

- 9.3.1 Setelah fase 3 program kualifikasi sistem pengolahan APF selesai, pengkajian sistem hendaklah dilaksanakan. Setelah pengkajian ini, hendaklah dilakukan pemantauan rutin berdasarkan hasil dari fase 3.

9.3.2 Pemantauan hendaklah mencakup kombinasi instrumen pemantau *online* terhadap parameter seperti aliran, tekanan, suhu, konduktivitas, dan *TOC*, serta pengujian sampel *offline* (di laboratorium) untuk parameter fisika, kimia dan mikrobiologi.

Sampel *Offline* untuk pengujian di laboratorium hendaklah diambil dari titik penggunaan dan titik sampel yang spesifik. Sampel dari tempat penggunaan hendaklah diambil dengan cara yang sama ketika air dialirkan untuk penggunaan.

Pengujian hendaklah dilakukan untuk memastikan pemenuhan spesifikasi farmakope, dan mencakup minimal penentuan konduktivitas, pH, logam berat, nitrat, *TOC*, Angka Lempeng Total (ALT), bakteri patogen spesifik dan terhadap Air untuk Injeksi perlu pengujian endotoksin.

Analisis tren terhadap hasil pemantauan hendaklah dilakukan (kecenderungan/ trending dalam batas 2 sigma). Batas waspada dan bertindak hendaklah ditetapkan berdasarkan laporan data historis. Tren yang sering melampaui batas waspada hendaklah memicu investigasi secara mendalam akar permasalahan, dilanjutkan dengan tindakan korektif yang tepat.

9.4 Pemeliharaan Sistem Air

Sistem APF hendaklah dirawat sesuai dengan program perawatan terkendali dan didokumentasikan yang mencakup:

- Frekuensi perawatan yang ditentukan untuk tiap bagian sistem;
- Program kalibrasi;
- Protap untuk pekerjaan yang spesifik;
- Pengendalian suku cadang yang disetujui;
- Penerbitan rencana perawatan dan instruksi yang jelas;
- Pengkajian dan persetujuan penggunaan sistem setelah pekerjaan perawatan selesai; dan
- Pencatatan dan pengkajian masalah dan kesalahan selama perawatan.

9.5 Pengkajian Sistem

9.5.1 Sistem APF (Air Murni, ATPT dan Air untuk Injeksi) hendaklah dikaji secara berkala pada interval waktu yang ditentukan. Tim evaluasi terdiri dari bagian Teknik, bagian Pemastian Mutu, bagian Produksi dan bagian Perawatan. Pengkajian hendaklah mempertimbangkan hal-hal sebagai berikut:

- Perubahan yang terjadi sejak pengkajian terakhir;

- Kinerja sistem;
- Keandalan;
- Tren mutu;
- Peyimpangan;
- Investigasi;
- Hasil uji di luar spesifikasi (HULS) pemantauan;
- Perubahan instalasi;
- Pemutakhiran dokumentasi instalasi;
- Buku log; dan
- Status terakhir daftar protap.

9.5.2 Sistem baru, atau sistem yang menunjukkan ketidakstabilan atau ketidakandalan, hendaklah juga dikaji mengenai hal-hal berikut:

- Kebutuhan investigasi;
- CAPA; dan
- Kualifikasi (KD, FAT, KI, SAT, KO, KK) atau dokumen verifikasi setara, dan fase pemantauan sistem.

9.6 Inspeksi Sistem Air

9.6.1 Sistem APF (Air Murni, ATPT dan Air untuk Injeksi) adalah sistem yang cenderung menjadi subyek inspeksi Badan POM dari waktu ke waktu. Pengguna hendaklah melaksanakan inspeksi diri terhadap SPA yang sudah berjalan.

Petunjuk Teknis ini dapat dipakai sebagai acuan inspeksi.

Daftar berikut dapat dijadikan acuan dalam inspeksi atau audit terhadap sistem pengolahan APF:

- Gambar SPA terakhir yang menunjukan semua peralatan dalam sistem dengan penandaan fungsi alat mulai dari awal/ *inlet* sampai titik pengguna lengkap dengan titik pengambilan sampel;
- Gambar pemipaan yang disetujui (misal, ortografis dan/ atau isometris);
- Pola pengambilan sampel dan pemantauan dilengkapi gambar semua titik sampel;
- Program pelatihan untuk pengambilan dan pengujian sampel;
- Penetapan batas waspada dan batas bertindak untuk pemantauan;
- Pemantauan hasil dan evaluasi tren;
- Pemeriksaan terhadap kajian sistem tahunan yang terakhir;

- Pengkajian perubahan terhadap sistem sejak inspeksi terakhir dan pemeriksaan apakah pengendalian perubahan telah diimplementasikan;
- Pengkajian terhadap penyimpangan yang tercatat dan investigasinya;
- Inspeksi umum terhadap status dan kondisi sistem;
- Pengkajian catatan perawatan, kegagalan dan perbaikan; dan
- Pemeriksaan kalibrasi dan standardisasi instrumen kritis.

9.6.2 Untuk sistem yang telah mapan dan terbukti dalam kondisi terkendali, ruang lingkup pengkajian tersebut di atas dianggap cukup.

10. DEFINISI DAN SINGKATAN

SPA	: Sistem Pengolahan Air
GEP	: <i>Good Engineering Practice</i> , Cara Rekayasa yang Baik
APF	: Air untuk Penggunaan Farmasi
ATPT	: Air dengan Tingkat Pemurnian yang Tinggi
TOC	: <i>Total Organic Carbon</i>
FAT	: <i>Factory Acceptance Test</i>
SAT	: <i>Site Acceptance Test</i>
Commissioning	: Proses verifikasi yang didokumentasikan bahwa peralatan dan sistem sudah diinstalasi sesuai spesifikasi, siap untuk dioperasikan dan verifikasi bahwa alat/ sistem dapat berfungsi dengan baik. <i>Commissioning</i> dilakukan pada tahap akhir konstruksi proyek sebelum validasi/ kualifikasi.

11. RUJUKAN

1. WHO Technical Report Series 970, Annex 2, WHO Good Manufacturing Practices: Water for Pharmaceutical Use, 2012.
2. ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 4, Water and Steam Systems, Second Edition/ December 2011.

PETUNJUK TEKNIS SISTEM TATA UDARA

DAFTAR ISI

	Hal.
1. Latar Belakang	1
2. Tujuan	1
3. Ruang Lingkup	1
4. Konsep Dasar dan Proses Desain	2
4.1 Konsep Perlindungan	2
4.2 Proses Desain	7
5. Parameter Kritis Tata Udara	14
5.1 Suhu dan Kelembaban	14
5.2 Partikel Udara	16
5.3 Perbedaan Tekanan Ruang dan Pola Aliran Udara	16
5.4 Pertukaran Udara	19
6. Konfigurasi Sistem Tata Udara dan Contoh Aplikasi	21
6.1 Umum	21
6.2 Filtrasi Udara	25
6.3 Strategi Pengendalian Tekanan	27
6.4 Unit Penanganan Udara	30
6.5 Saluran Udara (<i>Ductwork</i>)	33
6.6 Distribusi Udara, <i>Diffuser</i> dan Sistem Udara Balik (<i>Return Air</i>)	37
6.7 Contoh Aplikasi	41
7. Sistem Tata Udara Untuk Fasilitas Produksi Obat yang Mengandung Bahan Berbahaya	42
8. Perlindungan Lingkungan	43
8.1 Debu dalam Udara Buangan	43
8.2 Penghilangan Uap dan Asap	44
8.3 Penghilangan Bau	44
8.4 Perlindungan Lingkungan Terhadap Bahan Berbahaya	45
9. Pengkajian Risiko	45
10. Pemantauan	46
10.1 Pemantauan Perbedaan Tekanan	46
10.2 Pemantauan Suhu dan Kelembaban	47
10.3 Pemantauan Pertukaran Udara (<i>Air Change</i>)	48
10.4 Pemantauan Partikel Udara	49
10.5 Pemantauan Mikroba	49

11. <i>Commissioning</i> dan Kualifikasi.....	49
11.1 <i>Commissioning</i>	49
11.2 Kualifikasi	51
12. Definisi dan Singkatan	56
13. Rujukan	56

1. LATAR BELAKANG

Sistem Tata Udara adalah suatu sistem yang mengondisikan lingkungan melalui pengendalian suhu, kelembaban nisbi, arah pergerakan udara dan mutu udara – termasuk pengendalian partikel dan pembuangan kontaminan yang ada di udara (seperti 'vapors' dan 'fumes').

Sistem Tata Udara memegang peran penting dalam industri farmasi untuk memberikan perlindungan terhadap lingkungan pembuatan produk, memastikan produksi obat yang bermutu serta memberikan lingkungan kerja yang nyaman bagi personil. Sistem Tata Udara juga dapat memberikan perlindungan pada lingkungan di mana terdapat bahan berbahaya melalui pengaturan sistem pembuangan udara yang efektif dan aman dari bahan tersebut.

Karena perannya yang penting, Sistem Tata Udara ini perlu didesain, dibuat, di-commissioning, dikualifikasi, dioperasikan dan dirawat dengan tepat sesuai tujuan penggunaannya.

Sistem Tata Udara mengonsumsi energi yang besar dalam pengoperasiannya sehingga untuk menentukan efisiensi kinerja memerlukan pertimbangan baik melalui Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) maupun melalui *Good Engineering Practice/ GEP* (Cara Rekayasa yang Baik).

2. TUJUAN

Tujuan dari Petunjuk Teknis ini adalah:

- Sebagai bahan pertimbangan dalam mendesain atau melakukan kajian desain Sistem Tata Udara.
- Memberikan interpretasi yang seragam mengenai Sistem Tata Udara yang tertulis di Pedoman CPOB dan Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman CPOB.
- Menyamakan persepsi tentang Sistem Tata Udara antara industri dan inspektor.

3. RUANG LINGKUP

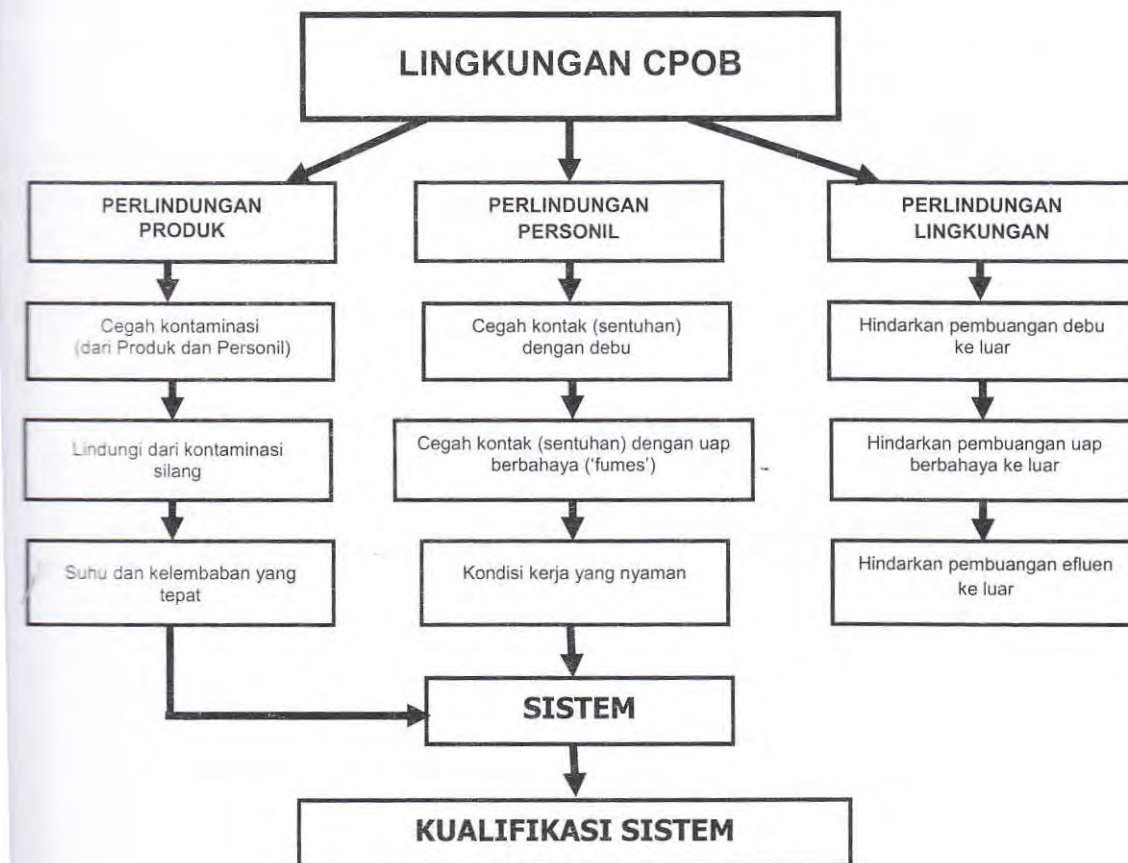
Petunjuk Teknis ini bukan merupakan keharusan dalam penetapan persyaratan dan parameter desain Sistem Tata Udara atau yang harus diimplementasikan di industri farmasi, tetapi memberikan pertimbangan dalam mendesain atau melakukan kajian desain Sistem Tata Udara. Banyak parameter yang memengaruhi kondisi ruang bersih, oleh karena itu sulit untuk menetapkan suatu persyaratan spesifik untuk satu parameter tersendiri.

Banyak industri mempunyai desain rekayasa (*engineering*) dan standar kualifikasi sendiri, dan persyaratan bisa bervariasi dari satu industri ke industri lain. Karena itu parameter desain dan persyaratan pemakai hendaklah ditentukan secara realistis untuk masing-masing proyek, dengan tujuan untuk membuat desain yang *cost-effective*, tetapi masih memenuhi ketentuan CPOB dan memastikan bahwa mutu dan keamanan produk tidak diabaikan.

KONSEP DASAR DAN PROSES DESAIN

Konsep Perlindungan

WHO menyebutkan tiga peran Sistem Tata Udara yang perlu dipertimbangkan yakni perlindungan kepada produk, personil dan lingkungan (Gambar 1).



Gambar 1. Konsep Perlindungan

4.1.1 Perlindungan terhadap Personil

Peran terpenting dari Sistem Tata Udara adalah untuk melindungi personil terhadap paparan bahan/ produk berbahaya yang terkandung di udara dan uap berbahaya serta menyediakan lingkungan kerja yang nyaman. Perlindungan personil tergantung pada arah aliran udara baik di dalam maupun antar ruangan. Aliran udara dapat membawa partikel produk atau bahan/ uap berbahaya lain kepada para operator. Paparan ini paling sering terjadi dalam kabin penimbangan dan ruangan pencampuran/ granulasi, tempat bahan dan produk terpapar/ terbuka dalam wadahnya.

Personil yang merasa nyaman dapat bekerja lebih efisien dan lebih produktif serta lebih sedikit menimbulkan cemaran/ kontaminan terhadap lingkungan. Seorang personil yang melakukan pekerjaan sambil duduk biasanya melepaskan 100.000 partikel (berdiameter $\geq 0,3\mu\text{m}$)/ menit. Seorang personil yang kepanasan dan tidak merasa nyaman dapat melepaskan beberapa juta partikel termasuk sejumlah besar mikroorganisme.

Mutu udara

Udara segar dibutuhkan untuk mengencerkan karbon dioksida, bau dan cemaran lingkungan lain yang diekshalasi/ dihirup. Jumlah udara segar yang diperlukan tergantung pada kegiatan personil.

Tabel 1 di bawah menunjukkan jumlah oksigen yang biasanya dibutuhkan untuk berbagai tingkat aktivitas.

Tabel 1. Kebutuhan Jumlah Oksigen

Tingkat aktivitas kerja	Oksigen (udara) yang dibutuhkan [l/menit]	
Ringan	< 0,5	(< 2,5)
Moderat	0,5 – 1	(2,5 – 5)
Berat	1,0 – 1,5	(5 – 7,5)
Sangat berat	1,5 – 2	(7,5 – 10)

4.1.2 Perlindungan terhadap Produk/ Proses

Area untuk pembuatan obat, di mana produk dan bahan awal, perlengkapan, bahan pengemas primer dan peralatan terpapar ke lingkungan, hendaklah ditetapkan sebagai “area bersih”, “zona bersih”, “area terkendali” atau “ruang-bersih”.

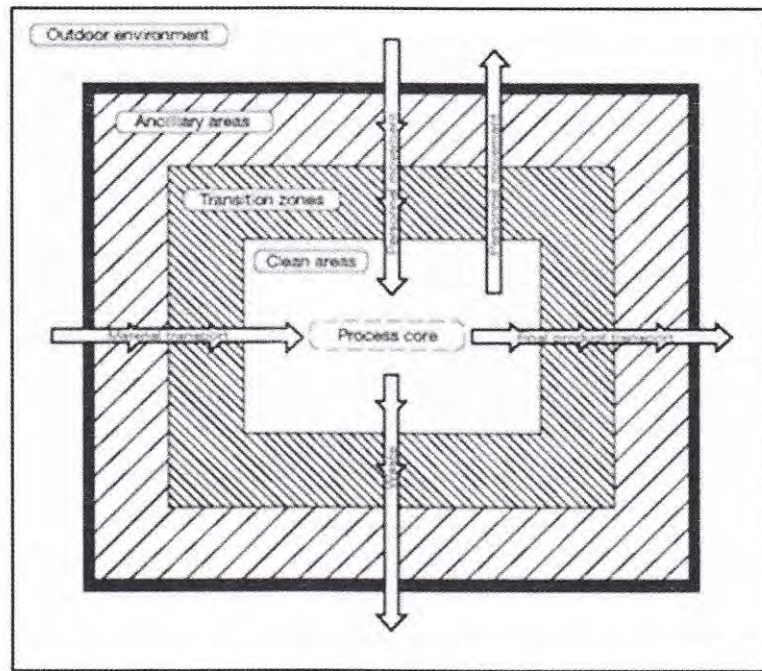
Ruangan produksi hendaklah dilindungi terhadap migrasi cemaran atau uap solven dengan menciptakan tekanan udara ruangan atau aliran udara yang berbeda.

Bahan dan produk hendaklah dilindungi terhadap pencemaran dan pencemaran silang pada semua tahap pembuatan.

Apabila produk yang berbeda diproduksi pada saat yang sama di dalam area atau di dalam ruangan yang berbeda di gedung multiproduk untuk bentuk Sediaan Padat Oral/ SPO (Oral Solid Dosage form/ OSD), hendaklah diambil tindakan untuk memastikan bahwa debu tidak dapat berpindah dari satu ruangan ke ruangan lain. Pemasangan filter HEPA direkomendasikan.

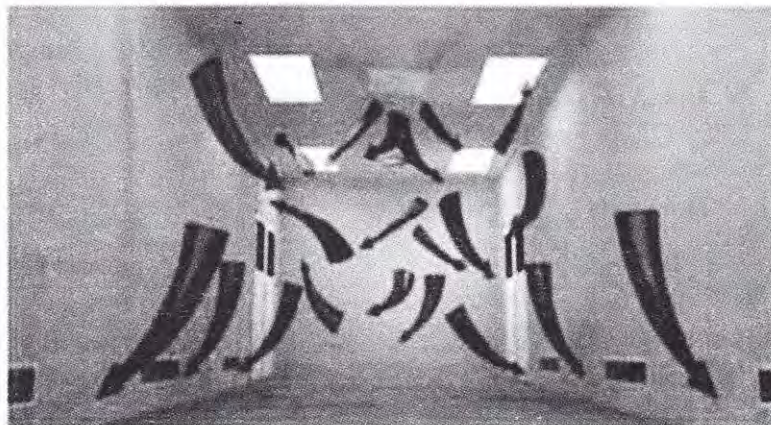
Arah aliran udara yang benar dan sistem kaskade tekanan udara dapat membantu penghindaran kontaminasi silang. Kaskade tekanan udara hendaklah diatur sedemikian rupa agar arah aliran udara datang dari koridor bersih menuju ruangan produksi sehingga debu terkungkung di dalam ruang proses produksi. Arah aliran udara hendaklah dipilih dengan hati-hati, untuk memastikan agar operator tidak mencemari produk, dan juga operator tidak terancam risiko terhadap produk.

Kontaminan eksternal dari udara pasokan hendaklah dihilangkan melalui filter yang efektif (Lihat Gambar 2 untuk contoh tata letak kerangka bangunan mirip cangkang kerang untuk meningkatkan pengungkungan dan perlindungan terhadap kontaminan eksternal).



Gambar 2. Kerangka Bangunan Mirip Cangkang Kerang

Kontaminan internal hendaklah dikendalikan dengan cara pengenceran dan pembilasan kontaminan dalam ruangan (Lihat Gambar 3 dan 4 untuk contoh metode pembilasan kontaminan udara).



Gambar 3. Pengenceran Turbulen Udara Kotor



Gambar 4. Pengusiran Udara Kotor dengan Aliran Udara Satu Arah

Partikulat udara dan tingkat/ derajat filtrasi hendaklah dipertimbangkan sebagai parameter kritis dengan mengacu pada tingkat perlindungan produk yang dibutuhkan. Personil hendaklah tidak menjadi sumber kontaminasi.

Tingkat perlindungan dan kebersihan udara untuk area yang berbeda hendaklah ditentukan sesuai dengan produk yang dibuat, proses yang digunakan dan kerentanan produk terhadap degradasi (Tabel 2).

Tabel 2. Contoh Tingkat Perlindungan

Tingkat	Kondisi	Contoh Area
1	Umum	Area dengan pemeliharaan dan perawatan biasa dimana tidak ada potensi kontaminasi terhadap produk, misal area pergudangan.
2	Terlindung	Area di mana diperlukan langkah-langkah untuk melindungi bahan awal atau produk dari kontaminasi langsung/ tidak langsung atau degradasi, misal area pengemasan sekunder, area pergudangan, ruang tahap awal ganti pakaian.

3	Terkendali	Area dengan kondisi lingkungan spesifik yang ditetapkan, dikendalikan dan dipantau untuk mencegah kontaminasi atau degradasi bahan awal dan produk, misal di mana produk, bahan awal dan komponen terpapar ke lingkungan ruangan, serta ruang cuci alat dan ruang penyimpanan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
---	------------	--

4.1.3 Perlindungan terhadap Lingkungan

Pembuangan ke atmosfer hendaklah mematuhi peraturan dan perundang-undangan lingkungan serta standar lokal dan nasional yang relevan.

Penjelasan lebih lanjut dapat dilihat pada Butir 8 di bawah.

4.2 Proses Desain

Desain Sistem Tata Udara memengaruhi tata letak ruang berkaitan dengan hal seperti posisi ruang penyangga udara (*airlock*) dan pintu. Tata letak ruang memberikan efek pada kaskade perbedaan tekanan udara ruangan dan pengendalian kontaminasi silang. Pencegahan kontaminasi dan kontaminasi silang merupakan suatu pertimbangan desain yang esensial dari Sistem Tata Udara. Mengingat aspek kritis ini, desain Sistem Tata Udara hendaklah dipertimbangkan pada tahap desain konsep industri farmasi.

Suhu, kelembaban nisbi dan ventilasi hendaklah sesuai dan tidak boleh memengaruhi kualitas produk selama pembuatan dan penyimpanan, atau keakuratan fungsi peralatan.

Tujuan dari desain Sistem Tata Udara adalah untuk menyediakan sistem sesuai dengan ketentuan CPOB untuk memenuhi kebutuhan perlindungan produk dan proses sejalan dengan persyaratan *GEP* (seperti keandalan, perawatan, keberlanjutan, fleksibilitas, dan keamanan).

Masalah yang biasanya dikaitkan dengan desain Sistem Tata Udara adalah:

- Pola alur personil, peralatan dan material;
- Sistem produksi terbuka atau tertutup;
- Estimasi kegiatan pembuatan di setiap ruangan;
- Tata letak ruang;
- *Finishing* dan kerapatan konstruksi ruangan;
- Lokasi dan konstruksi pintu;

- Strategi ruang penyangga udara;
- Strategi pembersihan dan penggantian pakaian;
- Kebutuhan area untuk peralatan Sistem Tata Udara dan jaringan saluran udara (*ductwork*); dan
- Lokasi untuk pemasokan udara, pengembalian udara dan pembuangan udara.

Proses Desain Sistem Tata Udara

Proses desain terdiri dari beberapa langkah yang perlu dipertimbangkan; setiap langkah memberikan hasil:

Langkah:

1. Kebutuhan Pengguna
2. Desain Fungsional (skema) Spesifikasi
3. Desain detail
4. Dokumen konstruksi dan pendukungnya

Hasil:

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna
 Desain Fungsional (*Functional Design Specification/ FDS*) Basis Desain
 Rincian desain
 Dokumen konstruksi

4.2.1 Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (*User Requirement Specification/ URS*)

Tahap pertama dalam pembuatan desain Sistem Tata Udara adalah mendokumentasikan semua parameter kebutuhan (misal kriteria kebutuhan yang terkait proses dan mutu, kemudahan pemeliharaan) yang memerlukan kolaborasi dari berbagai bagian termasuk Unit Mutu perusahaan untuk menentukan parameter kinerja kritis dari Sistem Tata Udara, dan, karena itu juga menentukan persyaratan lingkungan untuk desain fasilitas. Beberapa parameter dapat dikendalikan langsung (seperti suhu kamar), sedangkan parameter lain (seperti partikel udara) tidak dapat dikendalikan langsung, tetapi adalah hasil dari parameter yang terkendali (perbedaan tekanan ruangan, aliran udara, filter dll.).

Pembuatan Spesifikasi Kebutuhan Pengguna merupakan langkah kritis dalam proses pembuatan desain dan mempunyai efek sangat besar terhadap ukuran dan kompleksitas sistem dan pada biaya konstruksi, *commissioning*, mutu, pengoperasian dan pemeliharaannya. Kenaikan kelas kebersihan akan mengakibatkan peningkatan biaya investasi dan biaya operasional yang besar. Kelas kebersihan yang diperlukan untuk jumlah partikel udara, kontaminasi biologi dan mikrobiologi terhadap proses, peralatan dan personil perlu dipertimbangkan secara mendetail dan hati-hati melalui manajemen risiko.

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna untuk Sistem Tata Udara biasanya meliputi:

- Daftar ruangan dengan parameter lingkungan:
 - Suhu;
 - Kelembaban nisbi (*Relative Humidity/ RH*);
 - Klasifikasi (jika ada);
 - Waktu pemulihan (*recovery*) (jika ada);
 - Persyaratan kecepatan pertukaran udara;
 - Pengendalian partikulat atau filtrasi yang diinginkan (jika tidak diklasifikasikan);
 - Perbedaan tekanan (*differential Pressure/ dP*) atau persyaratan arah aliran udara dan
 - Ventilasi tambahan atau kebutuhan akan ekstraksi (misal, penangkapan atau pengumpulan debu).
- Persiapan Unit Penanganan Udara (*Air Handling Unit/ AHU*)
- Daftar sistem pendukung Sistem Tata Udara:
 - Pengumpul debu;
 - Air pendingin (*chilled water*);
 - Menara pendingin (*cooling tower*); dan
 - *Scrubber* atau karbon pengadsorpsi.
- Filosofi Kualifikasi Sistem (misal, pembatasan sistem (*system boundaries*) pada ruangan atau Unit Penanganan Udara)

Membuat Spesifikasi Kebutuhan Pengguna:

Pengguna hendaklah menentukan persyaratan kualitas lingkungan kritis (parameter kritis Sistem Tata Udara dan kriteria penerimaan), biasanya dicantumkan pada dokumen Spesifikasi Kebutuhan Pengguna. Hal ini meliputi:

- Suhu untuk produk, proses, atau untuk kenyamanan operator;
- Kelembaban untuk produk, proses, kenyamanan operator, atau pengendalian mikroba;
- Arah aliran udara/ perbedaan tekanan atau pengendalian kontaminasi, sifat kontaminan udara yang ada;
- Klasifikasi area - partikel udara - viabel dan nonviabel (untuk ruang bersih);
- Waktu pembersihan (pemulihan) sejak setelah selesai digunakan (operasional) sampai ke kondisi nonoperasional (untuk ruang bersih); dan
- Pengungkungan proses dan area terpapar (area dengan risiko kontaminasi tinggi).

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna memberikan informasi yang menjelaskan proses, kegiatan, dan lingkungan pada fasilitas yang beroperasi.

Spesifikasi Kebutuhan Pengguna hendaklah dipahami, disetujui oleh semua pihak, dan diterapkan dengan benar pada awal proses desain. Penyusunan Spesifikasi Kebutuhan Pengguna yang sudah tetap di awal perencanaan proyek yang akan menentukan kriteria desain Sistem Tata Udara, adalah sangat kritis untuk strategi fasilitas Sistem Tata Udara secara keseluruhan.

Untuk Sistem Tata Udara, Spesifikasi Kebutuhan Pengguna dikembangkan sebagai hasil dari pengumpulan data yang relevan sehubungan dengan:

- Proses: parameter lingkungan kritis yang perlu dicapai dan dipertahankan;
- Mutu: pedoman dan prinsip-prinsip mutu untuk memandu pengambilan keputusan pada parameter Sistem Tata Udara yang dapat berdampak pada produk;
- Pelaksanaan proses: lingkungan yang tepat untuk kondisi kerja yang menentukan desain Sistem Tata Udara; dan
- Perawatan: memberikan masukan pada aspek penting dari desain Sistem Tata Udara yang akan menjamin *Total Cost of Ownership (TCO)* yang rendah.

Parameter kritis Sistem Tata Udara sering dikaitkan dengan kualifikasi (misal, suhu, kelembaban, perbedaan tekanan/ dP, kualitas udara, dll.) diperlakukan berbeda dari parameter nonkritis Sistem Tata Udara. Parameter kritis Sistem Tata Udara adalah bagian dari sistem yang berdampak langsung, sementara sistem yang mengandung parameter nonkritis Sistem Tata Udara adalah sistem yang tidak berdampak langsung atau tidak berdampak sama sekali.

Sistem Tata Udara di-commissioning menurut *GEP*, sementara sistem yang mengandung parameter kritis Sistem Tata Udara (sistem berdampak langsung) dikualifikasi lebih lanjut.

Persyaratan Spesifikasi Kebutuhan Pengguna bisa dalam bentuk informasi yang merujuk pada kinerja yang diinginkan yang menjelaskan pengaturan dan pengoperasian, atau bisa merupakan kriteria yang ketat di mana parameter kritis

~~Sistem Tata Udara diwajibkan oleh pemilik atau pengguna, misal, klasifikasi udara~~
(pada saat operasional, atau pada saat nonoperasional atau *as-built*).

Untuk informasi yang berkaitan dengan kinerja, hendaklah diperoleh informasi yang relevan dan kriteria yang diperlukan untuk memenuhi kebutuhan pengguna hendaklah diusulkan. Praktek untuk menyalin kriteria Sistem Tata Udara dari satu fasilitas ke fasilitas lain dapat diterima, selama dasar pemikiran dari kriteria Sistem Tata Udara yang disalin dipahami dengan benar. Misal, kriteria suhu dan kelembaban yang didesain untuk lingkungan aseptik tergantung pada variabel seperti:

- Jenis proses (tertutup atau terbuka);
- Serbuk atau cairan;
- Peraturan negara bersangkutan;
- Prosedur berpakaian;
- Prosedur pemantauan lingkungan;
- Tingkat dan jenis kegiatan di area bersangkutan; dan
- Batas waspada dan batas bertindak.

Tiap variabel tersebut di atas hendaklah dipertimbangkan pada saat mengusulkan kriteria Sistem Tata Udara. Penggunaan “standar industri” atau “praktek industri yang diterima” tanpa memahami variabel terkait hendaklah dihindarkan.

Setelah persyaratan Spesifikasi Kebutuhan Pengguna ditetapkan, strategi desain dan efeknya hendaklah dipertimbangkan. Mungkin diperlukan pemisahan Sistem Tata Udara untuk melayani area yang berbeda.

4.2.2 Desain Fungsional

Setelah persyaratan pengguna ditetapkan, hendaklah dikembangkan desain fungsional.

Desain fungsional hendaklah mencakup:

- Pola aliran personil, produk, peralatan, dan bahan lain; tata letak dasar;
- Klarifikasi lebih lanjut dari persyaratan yang ditetapkan dalam persyaratan pengguna;
- Dasar desain pola aliran udara (*Air Flow Design/ AFD*) dan elemen kritis diagram aliran udara dan instrumen (*Air Flow & Instrument Diagram/ AF & ID*) untuk setiap sistem;
- Peta zonasi Unit Penanganan Udara;
- Peta klasifikasi ruangan;
- Peta tekanan atau arah aliran udara;
- Skema ruang penyangga udara;
- Sumber kontaminasi potensial, lintasan, risiko, dan pengendaliannya;

- Pengkajian risiko dari solusi rekayasa alternatif yang dapat memenuhi kebutuhan pengguna;
- Bagian awal kegiatan atau area servis; dan
- Spesifikasi awal.

Pengkajian risiko dapat dikombinasikan dengan analisis biaya untuk membantu pemilihan desain yang menghasilkan fasilitas dan Sistem Tata Udara yang akan memenuhi persyaratan secara efektif dengan *TCO* yang terbaik.

Tim proyek hendaklah mempertimbangkan hal-hal berikut selama pengembangan desain fungsional:

- Hubungan antara kebersihan ruangan dan risiko kontaminasi produk;
- prosedur untuk mengendalikan kontaminasi yang tertumpuk (yaitu pembersihan dan sanitasi);
- Keandalan dan redundansi peralatan dan sistem;
- Fleksibilitas fasilitas dan sistem;
- Kemudahan konstruksi dan *start-up/ commissioning*;
- Kemudahan perawatan, pelayanan, dan pengoperasian;
- Strategi kualifikasi;
- Rencana *commissioning* dan kualifikasi; dan
- Ekonomi dan biaya siklus hidup fasilitas.

4.2.3 Desain Detail

Setelah desain dasar (*Basic of Design/ BOD*) disetujui, proyek berlanjut ke desain detail. Selama fase ini, rincian teknis tentang bagaimana sistem akan bekerja hendaklah ditetapkan. Desain detail Sistem Tata Udara hendaklah mencakup:

- Pemutakhiran dan rincian lebih lanjut semua dokumen yang disiapkan semula;
- Rencana rancangan *ductwork*;
- Rancangan detail Unit Penanganan Udara dengan spesifikasi kinerja;
- Rancangan tiap bagian, elevasi dan gambar koordinasi;
- *AF & ID* final untuk tiap sistem;
- Urutan pengoperasian sistem pengendali;
- Pilihan final peralatan;
- Spesifikasi akhir; dan
- Rancangan *commissioning* dan protokol kualifikasi sistem.

Persyaratan *commissioning* dan kualifikasi hendaklah dipertimbangkan selama tahap desain untuk menghindari dampak negatif terhadap proyek yang ditangani, biaya, dan jadwal. Ahli Sistem Tata Udara hendaklah mencakup perencanaan *commissioning* dan kegiatan kualifikasi selama fase desain sebelum desain rinci selesai, karena kelemahan dalam desain Sistem Tata Udara sering menjadi jelas selama *commissioning*.

4.2.4 Pengkajian dan Kualifikasi Desain

Pada tahap tertentu dalam proses desain (misal, pada akhir desain fungsional dan pada akhir dari desain rinci) suatu pengkajian desain formal/ kualifikasi desain hendaklah dilakukan untuk memverifikasi bahwa desain proyek sampai saat itu layak digunakan. Pengkajian ini hendaklah berfokus pada dua bidang utama:

- Cara Rekayasa yang Baik (*Good Engineering Practice/ GEP*)
 - Apakah desain handal secara teknis?
 - Apakah desain memenuhi preferensi pengguna seperti yang dinyatakan dalam desain kebutuhan pengguna?
 - Dapatkah desain dikonstruksi, di-*commissioning*, dioperasikan, dan dirawat?
- CPOB
 - Apakah desain memenuhi persyaratan produk seperti yang dinyatakan dalam desain Spesifikasi Kebutuhan Pengguna?
 - Apakah desain selaras dengan pengkajian risiko?
 - Apakah desain memenuhi persyaratan Badan POM?

Untuk Sistem Tata Udara, faktor yang biasanya diperiksa selama kualifikasi desain meliputi:

- Pemenuhan persyaratan terhadap suhu, kelembaban dan klasifikasi;
- Penggunaan ruang menurut klasifikasi, di mana diperlukan;
- Koordinasi peta Sistem Tata Udara dengan kegiatan pembuatan;
- Koordinasi penimbunan kontaminan atau debu dengan mitigasinya (misal, ventilasi pembuangan lokal [*Local Exhaust Ventilation/ LEV*]);
- Pengendalian kontaminasi silang;
- Koordinasi rancangan ruang penyangga udara dengan tata tekanan udara;
- Laju pertukaran udara yang diterapkan;
- Kepatuhan terhadap peraturan penanganan asap dan api, sesuai dengan izin emisi;
- Akses dan keleluasaan untuk perawatan, pengujian, dan *commissioning*;

- “Redundansi” (perangkat alternatif) dan keandalan; dan
- Integrasi sistem proses dengan fasilitas.

5. PARAMETER KRITIS TATA UDARA

Parameter kritis dari tata udara yang dapat memengaruhi produk adalah :

- Suhu;
- Kelembaban;
- Partikel udara (viabel dan nonviabel);
- Perbedaan tekanan antar ruang dan pola aliran udara;
- Volume alir udara dan pertukaran udara; dan
- Sistem filtrasi udara.

5.1 Suhu dan Kelembaban

Persyaratan Umum

Persyaratan suhu dan kelembaban tergantung dari pemakaiannya (desain proses produksi), persyaratan produk dan kenyamanan operator. Bila pemakaian Sistem Tata Udara hanya untuk kenyamanan operator, batas 23 - 28 °C bisa diterima dan biasanya ditentukan berdasarkan antara lain pada jenis kegiatan yang dilakukan dalam ruang tersebut, jenis seragam kerja operator.

Pedoman CPOB Aneks 1 serta POP Pedoman CPOB Aneks 1 menekankan suhu dan kelembaban ruangan hendaklah dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan personil berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya, untuk mencegah pertumbuhan jamur/kapang.

Tindakan pengamanan hendaklah diambil untuk mencegah migrasi kebasahan yang dapat mengakibatkan peningkatan beban pada Sistem Tata Udara.

Pengendalian kelembaban hendaklah dicapai dengan cara menghilangkan kebasahan dari udara, atau dengan menambahkan kebasahan ke udara, sesuai kebutuhan.

Dehumidifikasi dapat dicapai dengan menggunakan alat dehumidifikasi melalui pendinginan atau alat dehumidifikasi kimiawi. Hendaklah digunakan media pendingin yang cocok untuk

dehumidifikasi seperti campuran air/ glikol dingin bersuhu rendah atau *refrigerant*. Bila menyebutkan spesifikasi kelembaban nisbi hendaklah juga menyatakan spesifikasi suhu.

Persyaratan Khusus

Persyaratan suhu dan kelembaban nisbi ruangan yakni kondisi yang berdampak buruk pada mutu produk hendaklah ditetapkan berdasarkan studi stabilitas atau parameter proses yang menunjukkan batas operasional berterima bagi produk atau bagi proses. Pada fasilitas steril, di mana udara bersentuhan langsung dengan produk (area pemrosesan terbuka Kelas A/ ISO 5), suhu dapat berdampak pada mutu produk, dan karena itu, rentang suhu perlu dibatasi pada plus/ minus beberapa derajat saja.

Pada fasilitas sediaan padat, meskipun udara kontak langsung dengan produk, umumnya, suhu tidak berdampak kritis terhadap mutu produk. Penyetelan suhu dilakukan berdasarkan rasa kenyamanan operator yang berpakaian kerja. Banyak produk berbentuk serbuk yang bersifat higroskopis dan karena itu memerlukan kelembaban udara yang lebih rendah daripada yang diperlukan untuk kenyamanan operator. Produk atau proses mungkin memerlukan kondisi ruangan yang ketat untuk produksi atau untuk menjaga mutu produk (misal, apabila sifat higroskopis suatu bahan dapat mengakibatkan peningkatan berat jika terpapar pada kelembaban lingkungan, yang berdampak pada berat sediaan).

Penyimpanan produk jadi atau bahan awal, menurut persyaratan yang berlaku, memerlukan pengendalian dan pemantauan kondisi lingkungan penyimpanan. Umumnya, suhu dan kelembaban ruang penyimpanan dipantau dan dikendalikan berdasarkan persyaratan yang tercantum pada label produk akhir atau bahan awal. Bagi bahan dan produk yang tertutup dan tersegel dalam wadahnya, persyaratan kelembaban biasanya tidak ketat.

Kabin, tempat pengolahan produk yang membutuhkan kelembaban nisbi (*RH*) rendah, hendaklah dilengkapi dinding dan langit-langit yang disegel dengan benar, dan dipisahkan dari area berkelembaban nisbi (*RH*) lebih tinggi yang bertetangga dengan ruang penyangga udara yang sesuai.

Dehumidifikasi (penghilangan kebasahan) dapat dicapai dengan menggunakan dehumidifikator pendingin atau dehumidifikator kimiawi. Hendaklah digunakan media pendingin yang cocok untuk dehumidifikasi seperti campuran air/ glikol dingin bersuhu rendah atau *refrigerant*. Dehumidifikator kimiawi yang menggunakan gel silika atau litium klorida dapat diterima, apabila tidak menjadi sumber pencemaran.

5.2 Partikel Udara

Partikel udara hendaklah dikendalikan pada fasilitas yang diklasifikasi; yakni Kelas A, B, C, D dan E. Gudang penyimpanan, tempat pemberian label/ pengemasan sekunder, umumnya tidak mempunyai kriteria khusus untuk partikel udara, kecuali bahwa filter udara dipasang untuk mengurangi jumlah partikel ke bawah tingkat lingkungan.

Persyaratan untuk jumlah partikel udara viabel dan nonviabel dapat dilihat pada Pedoman CPOB. Persyaratan partikel viabel untuk Kelas E ditentukan oleh masing-masing industri berdasarkan analisis risiko.

Pola aliran udara dapat memengaruhi tingkat partikel udara lokal dengan signifikan. Untuk area aseptis dan area yang diklasifikasi, suatu isolator pelindung atau suatu *Uni-directional Airflow Hood (UFH)* dapat mengisolasi area produk terhadap ruang secara substansial. Walaupun pola aliran udara tidak dipantau, kinerja perangkat pelindung (isolator, *UFH*) dapat dipantau (misal, pemantauan tekanan pada isolator atau pemantauan aliran udara pada *UFH*).

5.3 Perbedaan Tekanan Ruang dan Pola Aliran Udara

Persyaratan Umum

Tekanan relatif ruang (pengendali arah aliran udara) adalah kritis, paling banyak melindungi kegiatan pembuatan dan sering menjadi bagian tantangan terberat dalam proses *commissioning* dan kualifikasi. Suatu skema tekanan udara atau arah aliran udara hendaklah ditetapkan pada awal proses penyiapan desain untuk mengintegrasikan desain Sistem Tata Udara dengan fitur arsitektur fasilitas, misal:

- Ayunan pintu;
- Strategi ruang penyangga udara;
- Ukuran celah pada dinding dan lantai; dan
- *Pass-through*.

Insinyur/ ahli teknik tata udara hendaklah membantu untuk menyeleksi struktur bangunan dan ruang selama proses desain. Pengendalian tekanan udara ruang mempunyai rentang mulai dari yang sederhana (penyeimbangan manual) hingga yang rumit (pengendalian dinamis yang otomatis penuh).

Sistem manual tidak rumit, lebih murah dan membutuhkan lebih sedikit upaya *commissioning* dan kualifikasi, namun tidak fleksibel dan memerlukan pemeriksaan serta pengaturan secara berkala.

Perbedaan tekanan udara sebesar 15 Pa sering diterapkan untuk mencapai pengungkungan antara dua zone yang berdampingan, namun perbedaan tekanan antara 10 Pa dan 15 Pa dapat diterima. Apabila desain perbedaan tekanan terlalu rendah dan desain toleransi berada pada ekstremitas berlawanan, aliran balik dapat terjadi. Misal, apabila toleransi pengendalian ditetapkan sebesar ± 3 Pa, akibat pada ruang yang dioperasikan pada toleransi tinggi dan toleransi rendah hendaklah dievaluasi. Adalah penting untuk menyeleksi tekanan dan toleransi sedemikian rupa agar aliran balik tidak akan terjadi.

Persyaratan Khusus

Fasilitas Steril

Tekanan ruang untuk fasilitas steril biasanya didesain agar berkaskade dari area yang mempunyai kelas kebersihan tertinggi ke area yang mempunyai kelas kebersihan paling rendah. Perbedaan tekanan antar ruang yang kelasnya berbeda, termasuk ruang penyangga udara, hendaklah didesain antara 10 Pa dan 15 Pa saat pintu-pintunya pada posisi tertutup normal.

Pada desain fasilitas yang rumit, di mana terdapat banyak tingkat perbedaan tekanan, hendaklah dipertimbangkan agar jangan terjadi tekanan absolut di atas 37 Pa yang dapat mengakibatkan kebocoran udara berlebihan, gangguan pada struktur bangunan dan kesulitan membuka/ menutup pintu. Hendaklah diberikan perhatian khusus pada jalur penyaluran produk yang menerobos dari area bertekanan lebih tinggi ke area bertekanan lebih rendah. Perbedaan tekanan ruangan yang sangat tinggi juga dapat menciptakan laju udara yang signifikan melalui "lubang tikus" sehingga dapat menumbangkan vial atau produk. Perbedaan tekanan ini kritis, dan umumnya, akan cenderung menjadi perbedaan tekanan tertinggi di antara dinding pada suatu fasilitas.

Ruang yang mempunyai kelas kebersihan yang sama, di mana salah satu suatu ruang lebih kritis, hendaklah ruang lebih kritis ini mempunyai tekanan sedikit lebih tinggi daripada yang lain. Penerapan di industri, pada umumnya adalah apabila perbedaan tekanan sebesar 1,2 Pa dapat dicapai, perbedaan tekanan ± 5 Pa antar ruang mudah diukur dan dikendalikan.

Fasilitas Sediaan Padat Oral

Di dalam fasilitas sediaan padat oral, di mana arah aliran udara dikategorikan sebagai kritis untuk menjaga kebersihan ruang, arah aliran udara pada antarmuka (pintu, *pass-through* atau bukaan lain) dapat dikendalikan dengan penyeimbangan antara pasokan udara dan pengembalian/ pengeluaran udara yang diverifikasi secara periodis. Perbedaan tekanan dapat juga dimanfaatkan untuk memastikan arah aliran udara dan dapat juga menjadi parameter kritis. Strategi perbedaan tekanan ruang ditentukan oleh faktor-faktor berikut:

- Penggunaan fasilitas (khusus, produk-ganda, atau fleksibel/ secara kampanye);
- Campuran produk;
- Karakteristik proses (terbuka atau tertutup);
- Operasi unit;
- Penempatan dan lokasi filter udara; dan
- Aliran bahan dan orang/ personil.

Strategi tekanan udara pada fasilitas sediaan padat berfokus pada arah aliran udara yang meminimalisasi pencemaran eksternal dan pencemaran silang.

Umumnya, pengukuran perbedaan tekanan dilakukan secara langsung (ruang-terhadap-ruang) atau secara tidak langsung (ruang-terhadap-rujukan) dan mungkin juga menerapkan kedua strategi. Hendaklah dipertimbangkan tingkat waspada dan tingkat bertindak yang akan dialami suatu fasilitas pada saat memilih strategi pengukuran.

Apabila produk yang berbeda diolah pada saat yang sama di dalam area atau ruang yang berbeda, dalam pabrik pembuatan sediaan padat oral, hendaklah diambil tindakan-tindakan untuk memastikan bahwa debu tidak akan berpindah dari ruang yang satu ke ruang yang lain.

Gerakan udara pengarah yang benar dan suatu sistem kaskade tekanan udara dapat membantu pencegahan kontaminasi silang. Kaskade tekanan hendaklah sedemikian rupa agar arah aliran udara datang dari koridor bersih menuju ke dalam ruang, yang menciptakan pengungkungan debu. Koridor hendaklah dijaga agar tekanan di sini lebih tinggi daripada di dalam ruang, dan tekanan di ruang lebih tinggi daripada tekanan atmosfer.

Fasilitas Sediaan Cair dan Krim

Sebagian besar desain sistem untuk fasilitas sediaan padat oral dapat diterapkan untuk fasilitas sediaan cair, krim dan salep. Bila fasilitas produksi berselang-seling antara fasilitas sediaan

cair, krim, salep dan sediaan padat oral (mempunyai koridor yang sama), hendaklah menerapkan sistem yang sama dengan sediaan padat.

Bila antara fasilitas sediaan cair, krim, salep dan fasilitas sediaan padat oral mempunyai *barrier* (ruang antara), industri dapat melakukan *risk analysis* untuk menetapkan pengaturan perbedaan tekanan ruang dan pola aliran udara.

Industri dapat menerapkan sistem perbedaan tekanan yang berbeda dengan mempertimbangkan faktor risiko dan perlindungan yang akan dicapai antara lain, misal:

- Debu yang dihasilkan dari proses yang dapat menimbulkan risiko kontaminasi silang;
- Perlindungan kontaminasi mikroba pada produk, karena kandungan air yang tinggi dalam sediaan cair dan krim, menyebabkan produk cair dan krim rentan terhadap kontaminasi mikroba.

5.4 Pertukaran udara

Ada kesamaan pemahaman di industri farmasi terhadap persyaratan regulatoris mengenai laju pergantian udara minimal bagi suatu area - biasanya 20 kali/jam bagi area kelas D. Laju pergantian udara minimal bagi area kelas E adalah 5 - 20 kali/jam, walaupun petunjuk WHO bagi Sistem Tata Udara untuk sediaan padat oral menganjurkan agar kelas ruang, laju pertukaran udara dan periode pemulihan ditetapkan oleh pemilik fasilitas. Pedoman CPOB dan Peraturan CPOB Eropa mempunyai persyaratan untuk waktu "pembersihan" selama 15 - 20 menit dalam fasilitas pengolahan produk steril. *The 2004 FDA "Guidance for Industry for Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice"* memberi pedoman sebagai berikut:

Untuk ruang Kelas D, pertukaran udara minimal 20 kali/jam dapat diterima. Pertukaran udara yang signifikan lebih tinggi, biasanya diperlukan untuk ruang Kelas C dan Kelas B/ Kelas A.

Tingkat partikulat resultan yang dicapai pada berbagai status pengoperasian (nonoperasional dan operasional) akibat dari volume aliran udara pasokan, yang kemudian dapat diterjemahkan ke pertukaran udara dalam ruang tertentu, adalah lebih penting daripada bilangan pertukaran udara.

Namun, pemulihan suatu ruang dari status operasional ke status nonoperasional berkaitan langsung dengan laju pertukaran udaranya; bertambah tinggi laju pertukaran udara, akan lebih cepat terjadi pemulihan.

Para perancang mungkin mengabaikan penggunaan "*rules of thumb*" ("aturan kira-kira") untuk menentukan laju ventilasi berdasarkan kelas suatu ruang, daripada mengalkulasi aliran udara

aktual yang dibutuhkan proses. Para perancang yang patuh pada prinsip pengetahuan menggunakan *rules of thumb* hanya untuk merancang konsep yang bertujuan untuk kemudian mengurangi pertukaran udara (dan-dengan demikian- menurunkan biaya investasi secara keseluruhan serta biaya energi) dalam desain rinci, berdasarkan pengetahuan lanjutan mengenai proses yang akan dilindungi. Nilai *rules of thumb* biasanya adalah:

- 6 hingga 20 pertukaran udara/jam untuk ruang Kelas D dan E;
- 20 hingga 40 pertukaran udara/jam untuk ruang Kelas C; dan
- 40 hingga 60 pertukaran udara/jam untuk ruang Kelas B.

Untuk *UDAF*, pertukaran udara bukan merupakan pertanyaan; yang penting adalah kecepatan dan pola aliran.

Jumlah pertukaran udara dapat berpengaruh pada biaya sistem dengan signifikan dan karena itu hendaklah dipertimbangkan dengan hati-hati dan ditetapkan. Industri dapat mempersyaratkan laju pertukaran udara yang tidak didasarkan pada data operasional. Aliran udara (volume/waktu) menentukan tingkat partikel nonoperasional dan hendaklah digunakan apabila diketahui riwayat data saat proses. Saat penyiapan desain, hendaklah dihindarkan penggunaan angka laju pertukaran udara yang sembarangan; perancang dan pemilik hendaklah bertanggung jawab untuk menentukan aliran udara yang diperlukan berdasarkan sejumlah faktor yang didiskusikan dalam Petunjuk Teknis ini.

Untuk menentukan laju aliran volumetris aktual yang diperlukan (CFM atau m^3/jam), faktor-faktor yang saling berkaitan berikut ini hendaklah dipertimbangkan:

- Pertambahan panas pada ruang yang dikondisikan karena pengaruh eksternal, misal, pertambahan sinar matahari, pertambahan dinding;
- Pertambahan panas pada ruang karena pengaruh internal, misal, peralatan dan orang;
- Pertambahan kelembaban pada ruang yang dikondisikan karena pengaruh eksternal, misal, kelembaban eksternal;
- Pertambahan kelembaban pada ruang, karena pengaruh internal, misal, personil, proses, seperti kegiatan pencucian;
- Jumlah dan lokasi personil dalam ruang;
- Tugas yang sedang dilakukan personil;
- Pakaian (tingkat berpakaian) personil;
- Proses dan laju penimbunan partikelnya (biasanya, pendorong yang memerlukan aliran udara terbesar);

- Kebersihan udara pasokan;
- Cara dan efisiensi pelingkupan distribusi udara pasokan;
- Cara dan lokasi ekstraksi udara dari ruang yang dikondisikan;
- Lokasi di mana kondisi yang ditetapkan dianggap kritis, misal, dalam ruang pencetakan tablet, proses akan menambah panas dalam jumlah yang besar terhadap produk; area kritis adalah tempat bahan awal terpapar; dan
- Aliran udara yang diperlukan untuk mencapai perbedaan tekanan (biasanya kecil dibandingkan dengan faktor-faktor lain).

Pertambahan panas dan kelembaban biasanya lebih mudah diseimbangkan dan karena itu, penetapan aliran udara bagi suatu ruang yang diklasifikasi tidak terlalu kritis seperti penetapan muatan partikulat. Biaya menginstalasi suatu sistem untuk memberikan laju pertukaran udara yang lebih tinggi dari yang diperlukan adalah signifikan baik dari sudut investasi maupun dari sudut biaya pengoperasian sistem.

Suatu proses yang menimbulkan jumlah partikel yang rendah di dalam suatu ruang yang besar mungkin membutuhkan lebih sedikit pertukaran udara untuk menjaga tingkat partikel yang diinginkan. Namun bagi ruang yang diklasifikasi (Kelas C lebih bersih), pertukaran udara 20 kali/jam merupakan suatu target desain minimal yang biasa dipakai, seperti dikutip dari *The FDA Sterile Guidance*, dan memenuhi Pedoman CPOB Aneks 1 mengenai persyaratan pemulihan. Pengujian pemulihan yang diterima dan pengukuran partikel selama kualifikasi Sistem Tata Udara dan proses dapat menjustifikasi penetapan laju pertukaran udara yang rendah setelah menstart awal peralatan proses. (Pertukaran udara hendaklah tidak dikurangi sampai pada titik di mana peralatan Sistem Tata Udara menjadi terlalu besar dan sukar dikendalikan).

6. KONFIGURASI SISTEM TATA UDARA DAN CONTOH APLIKASI

6.1 Umum

Persyaratan kelas kebersihan dari ruang produksi tergantung dari jenis produk yang akan diproduksi dalam ruang terkait. Persyaratan untuk produk steril dapat di lihat pada Pedoman CPOB Aneks 1.

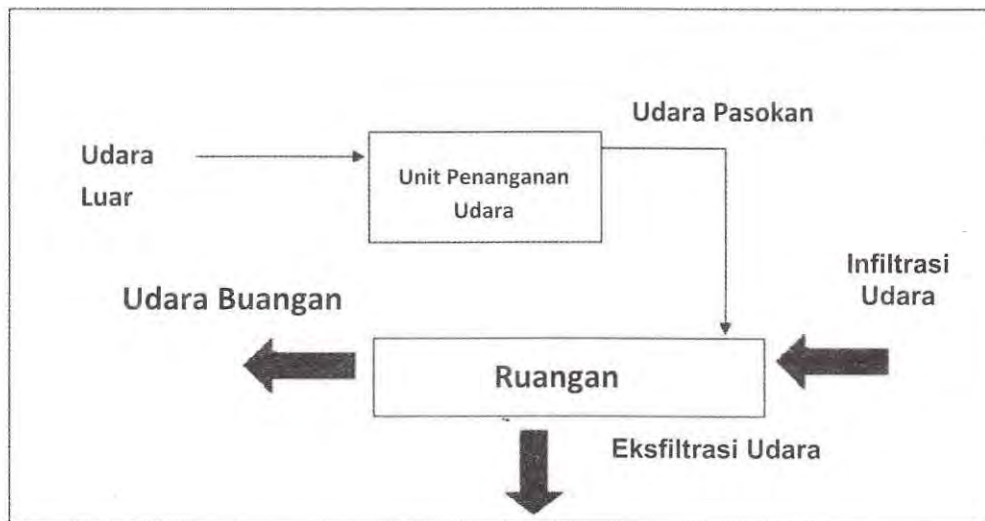
Tipe - tipe Sistem Dasar

Ada 3 kategori dasar untuk Sistem Tata Udara:

1. Sistem udara segar 100% (sekali lewat) [*full fresh-air (once-through)*];
2. Sistem resirkulasi; dan
3. Sistem ekstraksi/ *exhaust*.

6.1.1 Sistem *full fresh-air (once-through)*

Sistem ini menyuplai udara luar yang sudah diolah hingga memenuhi persyaratan kondisi suatu ruang, kemudian diekstrak dan dibuang ke atmosfer. Sistem ini biasanya digunakan pada fasilitas yang menangani produk/ pelarut beracun untuk mencegah udara tercemar disirkulasikan kembali (Gambar 5).



Gambar 5. Skematik dari Sistem *Full-fresh-air (once-through)*

6.1.2 Sistem resirkulasi

Resirkulasi hendaklah tidak menyebabkan risiko kontaminasi atau kontaminasi silang (termasuk uap dan bahan yang mudah menguap). Kemungkinan penggunaan udara resirkulasi ini dapat diterima, bergantung pada jenis kontaminan udara pada sistem udara balik. Hal ini dapat diterima bila filter *HEPA* dipasang pada aliran udara pasokan

(atau aliran udara balik) untuk menghilangkan kontaminan sehingga mencegah kontaminasi silang (Gambar 6).

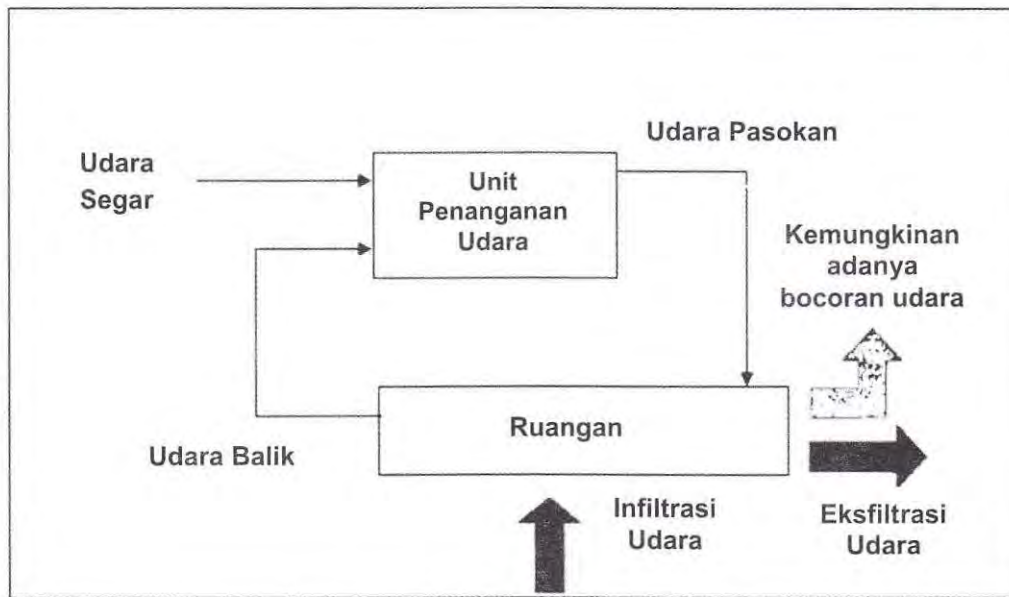
Filter *HEPA* yang digunakan pada sistem ini hendaklah tipe H13 sesuai klasifikasi *EN* 1822.

Filter *HEPA* mungkin tidak diperlukan bila Sistem Tata Udara hanya untuk fasilitas satu jenis produk dan terbukti tidak ada kemungkinan adanya kontaminasi silang.

Resirkulasi udara dari area yang tidak ada paparan debu obat, misal pada area pengemasan sekunder, tidak membutuhkan filter *HEPA* di dalam Sistem Tata Udaranya.

Filter *HEPA* dapat dipasang pada Unit Penanganan Udara atau dipasang secara terminal (di ujung saluran udara). Bila filter *HEPA* dipasang terminal, sebaiknya tidak dihubungkan ke saluran dengan memakai saluran udara yang fleksibel. Disebabkan oleh tekanan udara tinggi yang diperlukan bila filter dipasang terminal, maka sebaiknya dipakai sambungan saluran yang kuat. Bila digunakan saluran udara fleksibel, hendaklah saluran tersebut sependek mungkin dan dipasang dengan baik agar dapat menahan tekanan dalam saluran udara.

Udara yang mengandung debu berasal dari proses yang sangat beracun dan/ atau pelarut atau uap yang mudah terbakar jangan diresirkulasikan ke Sistem Tata Udara.



Gambar 6. Skematik Sistem Resirkulasi

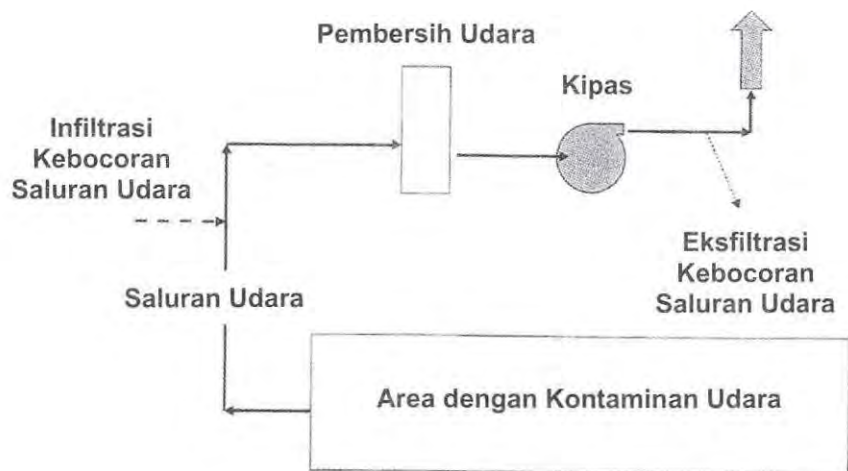
6.1.3 Sistem ekstraksi/ *exhaust*

Bila dimungkinkan, debu atau cemaran uap hendaklah dihilangkan dari sumbernya. Titik tempat ekstraksi hendaklah sedekat mungkin dengan sumber keluarnya debu. Dapat digunakan ventilasi setempat atau tudung penangkap debu yang sesuai (Gambar 7).

Titik tempat ekstraksi hendaklah berupa penyedot tetap dengan kecepatan ekstraksi tinggi atau semacam pipa dengan penyedot yang dapat dipindahkan atau penyedot yang tetap.

Saluran udara untuk ekstraksi debu hendaklah dirancang dengan kecepatan transfer yang cukup untuk menjamin bahwa debu dapat lewat dan tidak mengendap di dalam saluran. Hendaklah dilakukan pemeriksaan berkala untuk menjamin tidak ada debu yang menumpuk dalam saluran udara.

Hendaklah ditetapkan kecepatan transfer bergantung pada densitas debu (semakin tinggi densitasnya maka semakin tinggi kecepatan transfernya, misal: 15-20 meter/detik).



Area: Ruangan, *Glove boxes*, atau Lemari yang dilengkapi dengan tudung buangan

Gambar 7. Skematik dari Sistem Ekstraksi/ *Exhaust*

6.2 Filtrasi Udara

Filtrasi udara adalah cara utama untuk mengurangi tingkat pencemaran dalam suatu aliran udara. Udara bersih memberikan beberapa keuntungan, termasuk:

- Mempertahankan kebersihan ruangan;
- Meminimalisasi penimbunan debu, mikroba dan bahan pada saluran udara yang dapat menyebabkan alergi;
- Meminimalisasi penimbunan debu pada roda kipas yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan; dan
- Mempertahankan kemampuan pertukaran panas pada koil pemanasan dan pendinginan.

Saat melakukan pemilihan filter, hendaklah industri mempertimbangkan faktor-faktor lain, seperti kondisi ruang ambien yang terkontaminasi, peraturan yang berlaku dan persyaratan produk yang spesifik. Prafiltrasi yang baik akan memperpanjang usia filter mahal yang dipasang pada ujungnya.

Konfigurasi filter yang dipakai akan sangat tergantung pada tingkat perlindungan ruangan yang dibutuhkan. Tabel 3 menunjukkan perbandingan dan efisiensi filter. Lebih lanjut lihat POP Pedoman CPOB Lampiran Rekomendasi Sistem Tata Udara untuk Tiap Kelas Kebersihan.

Tabel 3. Perbandingan dan Efisiensi Filter

ASHRAE 52.2	Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 Part 1	Eurovent 4/5 ASHRAE 52.1 BS6540 Part 1	EN 779 & EN 1822		
Merv Rating	Average Arrestance Ao (%)	Average Dust Spot Efficiency Eo (%)	MPPS Integral Overall Efficiency (%)	EN Rating	
Merv 18			99,999995	U17	↑ EN 1822 ↓
			99,99995	U16	
			99,9995	U15	
			99,995	H14	
			99,95	H13	
			99,5	E12	
			95	E11	
Merv 17		> 95	85	E10	↑ EN 779 ↓
Merv 16				F9	
Merv 15				F8	
Merv 14				F7	
Merv 13				F6	
Merv 12				F5	
Merv 11				G4	
Merv 10				G3	
Merv 9				G2	
Merv 8				G1	
Merv 7					
Merv 6					
Merv 5					
Merv 4					
Merv 3					
Merv 2					
Merv 1					
	> 95	85	MPPS = Most Penetrating Particle Size		
	> 95	80			
	> 95	75			
	> 95	70			
	> 95	65			
	> 95	60			
	> 95	55			
	>95	50			
	>95	45			
	>95	40			
	>90	35			
	>90	30			
	90	25			
	85	20			
	80	< 20			
	75				
	70				
	65				
	< 65				

Filter sementara hendaklah dipasang selama pembangunan untuk menjaga Unit Penanganan Udara, komponen dan saluran udara bersih dari pencemar saat sistem diaktifkan untuk mengondisikan ruangan. Begitu konstruksi bangunan dan ruang telah selesai, filter-filter ini hendaklah diganti dengan filter yang bersih.

Filter *HEPA/ ULPA* hendaklah ditangani dengan sangat hati-hati. Hendaklah dipertimbangkan juga pemilihan cara dan moda pengangkut untuk pengiriman filter. Setiap palet filter hendaklah diperiksa sebelum diterima dari perusahaan pengangkut. Palet-palet filter yang rusak atau patah hendaklah tidak diterima tanpa ada pemeriksaan yang teliti dan diberikan catatan pada dokumen pengiriman.

Untuk mencegah kerusakan atau kemasukan benda asing, hendaklah filter disimpan di dalam ruangan beratap dan terhindar dari kelembaban pada suhu 4 – 38 °C, kelembaban 25 -75%.

Pemasangan filter hendaklah dilakukan oleh personil kompeten menggunakan prosedur dan teknik pemasangan yang benar. Sebelum dilakukan pemasangan filter *HEPA/ ULPA*, hendaklah diperiksa kebersihan saluran dan rumah/ tempat filter, dan apakah ada sesuatu yang menyumbat sehingga dapat menghambat penyaringan. Filter hendaklah dibuka dan kemasannya dan diperiksa apakah ada yang rusak. Hendaklah dihindarkan perusakan media filter, bila ada yang rusak atau terlihat ada lubang, maka filter tidak dapat dipasang.

6.3 Strategi Pengendalian Tekanan

6.3.1 Ruang Penyangga Udara (*Airlock*)

Peran utama ruang penyangga udara adalah memberikan hambatan yang efektif terhadap kontaminasi udara. Ruang penyangga udara merupakan komponen yang penting untuk:

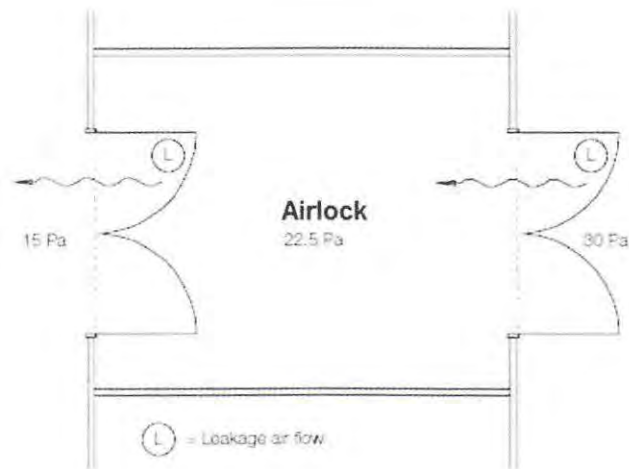
- Mempertahankan perbedaan tekanan antar dua zona yang berbeda;
- Menyediakan lokasi untuk mengenakan pakaian atau melepas pakaian sebelum memasuki atau akan keluar dari ruang bersih;
- Menyediakan lokasi untuk melakukan sanitasi/ dekontaminasi terhadap bahan dan peralatan yang masuk atau keluar; dan
- Berperan sebagai penyangga antara tekanan tinggi dan tekanan rendah untuk mengendalikan jalan masuk/ keluar pencemar pada beberapa proses khusus.

Pass-Through Hatches (PTH) atau *pass box* untuk bahan dapat juga digunakan untuk memisahkan dua zona yang berbeda. Ada dua kategori *PTH*, yaitu *PTH* dinamis dan

PTH pasif. *PTH* dinamis mempunyai pasokan udara atau ekstraksi dari ruangnya, sehingga dapat digunakan sebagai *PTH bubble*, *sink* atau *cascade*.

Ada tiga jenis pengaturan tekanan ruang penyangga udara:

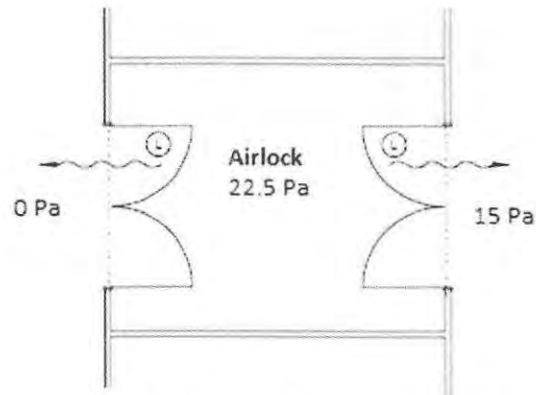
1. Ruang Penyangga Udara Tipe Kaskade:
tekanan lebih besar pada salah satu sisi ruang penyangga udara dan tekanan lebih rendah di sisi yang lain;



Gambar 8. Ruang Penyangga Udara Tipe Kaskade

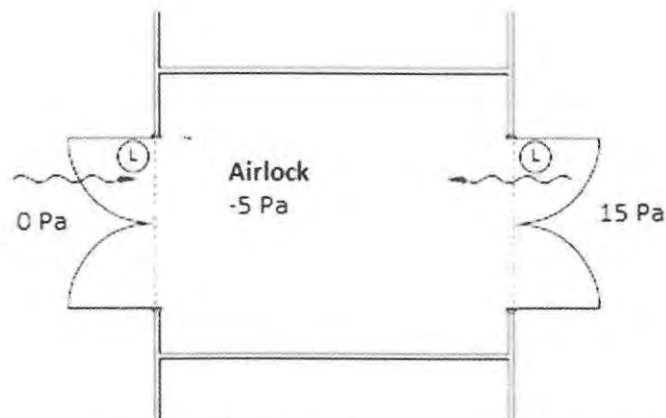
Digunakan bila ada beberapa persyaratan klasifikasi kebersihan ruang, tapi hanya sedikit masalah mengenai pengungkungan.

2. Ruang Penyangga Udara Tipe *Bubble*:
tekanan lebih tinggi di dalam ruang penyangga udara dan tekanan lebih rendah di sekitarnya.



Gambar 9. Ruang Penyangga Udara Tipe *Bubble*

3. Ruang Penyangga Udara Tipe *Sink*:
tekanan lebih rendah di dalam ruang penyangga udara dan tekanan lebih tinggi di sekitarnya.



Gambar 10. Ruang Penyangga Udara Tipe *Sink*

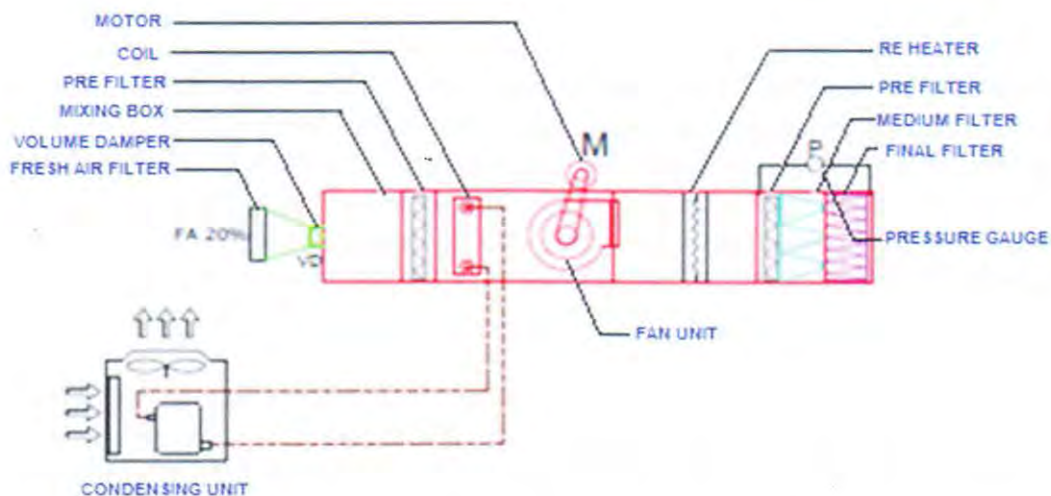
Pintu hendaklah membuka kearah yang mempunyai tekanan udara lebih tinggi, sehingga tekanan ruang membantu menahan pintu agar tetap tertutup; sebagai tambahan dapat digunakan sistem penutup pintu otomatis (*door closer*). Bila pintu

membuka ke arah ruang yang bertekanan lebih rendah, sistem penutup pintu otomatis hendaklah dilengkapi dengan pegas yang cukup kuat untuk menahan pintu tertutup dan mencegah terjadi perbedaan tekanan yang dapat mendorong pintu hingga terbuka. Hendaklah disediakan metode untuk mengindikasikan apabila kedua pintu di ruang penyangga udara terbuka pada saat bersamaan, atau sebagai alternatif membuat kedua pintu tersebut saling mengunci (*interlocked*). Untuk penentuan pintu mana yang menggunakan sistem *interlock* hendaklah dilakukan analisis risiko.

6.4 Unit Penanganan Udara

Bahan yang digunakan sebagai komponen Sistem Tata Udara hendaklah dipilih dengan hati-hati, sehingga tidak menjadi sumber kontaminasi. Tiap komponen yang berpotensi untuk membebaskan partikel atau kontaminasi mikroba ke dalam aliran udara hendaklah diletakkan sebelum filter terakhir.

Unit Penanganan Udara adalah satu kesatuan peralatan termasuk box/ peti pembungkus (biasanya logam), kipas atau *blower*, koil pemanas dan koil pendingin, filter udara, dll. yang menyalurkan udara ke dalam sistem distribusi udara kemudian ke dalam ruangan. Untuk perawatan masing-masing komponen hendaklah tersedia pintu atau panel.



Gambar 11. Contoh Skema Unit Penanganan Udara

Kipas

Kipas adalah alat penggerak udara untuk udara pasokan, udara balik, atau menghisap udara ke atau dari ruangan melalui saluran udara dalam jumlah yang cukup untuk memberi ventilasi, pemanasan, atau pendinginan atau untuk mengatasi kehilangan tekanan udara ruangan.

Kipas pemasok udara

Unit Penanganan Udara mempunyai kipas pemasok udara yang memberi tenaga gerak untuk mendistribusikan udara ke seluruh Sistem Tata Udara.

Kipas udara balik

Kebanyakan sistem resirkulasi udara menggunakan kipas udara balik. Kipas ini memungkinkan aliran dan tekanan di saluran udara balik dapat di atur terpisah dari udara pasokan. Sangatlah penting bahwa sistem saluran udara mempunyai pengatur volume di kedua bagian, baik pada pasokan maupun balik (antara lain untuk mengatur volume udara pasokan dan tekanan udara ruang). Juga memungkinkan untuk mengubah arah udara balik menuju saluran pembuangan (*exhaust*) ketika kondisi udara luar mendekati kondisi pembuangan yang dikehendaki, dibandingkan udara balik (siklus "*economizer*") atau ketika udara balik mengandung bahan yang mudah terbakar.

Kotak pencampur

Hal yang umum pada sistem resirkulasi udara adalah udara balik dicampur dengan udara luar untuk memberi tekanan dan ventilasi udara segar. Hasil aliran udara yang demikian disebut sebagai udara campuran. Di lingkungan yang sangat dingin, udara campuran bisa terpisah (terstratifikasi) dan tidak tercampur baik dengan udara balik mengakibatkan error dalam pembacaan suhu dan berpotensi mengakibatkan pembekuan sebagian pada koil pemanas, bahkan koil panas uap dapat membeku. Alat yang dapat menimbulkan turbulensi internal ("*air blender*") dapat menjamin pencampuran yang baik dan mencegah stratifikasi suhu.

Koil pemanas (*heating coil*)

Adalah alat penghantar panas yang terdiri dari pipa dalam bentuk koil dilapisi dengan sirip-sirip penghantar panas, yang meningkatkan perpindahan panas sensibel ke alam aliran udara, menggunakan uap air panas, air panas, glikol dan kadang-kadang gas pendingin yang panas sebagai medium pemanas. Suatu elemen pemanas elektrik juga dapat disebut koil pemanas.

Koil pendingin (*cooling coil*)

Adalah alat penghantar panas yang terdiri dari pipa dalam bentuk koil dilapisi dengan sirip-sirip penghantar panas, yang mengurangi panas sensibel dan mungkin panas laten (melalui

kondensasi dari uap air) dalam aliran udara menggunakan cairan yang dingin atau gas refrigeran sebagai medium pendingin. Pendinginan untuk mempertahankan kondisi lingkungan umum dipakai di industri farmasi. Koil pendingin dapat diposisikan *up-stream* (sebelum) atau *down-stream* (setelah) kipas (penyedotan versus penghembusan). Koil pendingin adalah metode yang umum dipakai untuk menurunkan kelembaban udara; karena itu, laju aliran udara dan drainase dari koil merupakan kunci desain. Alat penghilang kabut bisa dipakai untuk membersihkan sisa tetesan cairan yang mengembun pada koil. Koil ini mengakibatkan penurunan tekanan yang cukup besar, tetapi suatu *bypass damper* (yang digunakan saat tidak diperlukan pendinginan) dapat menambah risiko terjadi kebocoran udara yang tidak diduga sekitar koil saat diperlukan pendinginan maksimal.

Alat pengering (*Dehumidifier*)

Adalah perangkat yang menghilangkan uap air dari udara untuk mengurangi kelembaban, baik secara kondensasi uap air dari udara menggunakan koil pendingin maupun dengan penyerapan/ absorpsi atau adsorpsi menggunakan desikan (untuk ruangan yang membutuhkan kelembaban di bawah 30 sampai 40%). Alat pengering desikan sering diletakkan setelah koil pendingin yang bekerja menghilangkan banyak tantangan kelembaban, dengan biaya energi rendah, disamping itu menaikkan RH untuk meningkatkan efisiensi desikan. Bagaimanapun, hendaklah diberikan perhatian untuk menjamin agar saturasi atau sisa-sisa tetesan cairan air tidak merusak desikan.

Pemilihan desikan tergantung dari penggunaan. Desikan diregenerasi menggunakan panas; oleh sebab itu, udara yang keluar dari alat pengering lebih kering dan lebih panas dari ketika masuk. *Re-cooling coil* mungkin dibutuhkan. Mungkin diperlukan untuk menjaga agar roda regenerasi (desikan) berputar walaupun proses dehumidifikasi tidak berjalan untuk mencegah kerusakan pada beberapa desikan. Keahlian yang memadai diperlukan untuk mendesain dan melakukan *commissioning* pengendalian alat pengering desikan. Hendaklah berkonsultasi dengan pabrik pembuatnya sebelum mencoba skema pengendalian dehumidifikasi.

Damper dan louver

Damper adalah katup untuk mengendalikan jumlah udara yang lewat pada suatu Sistem Tata Udara, yang terdiri dari plat elemen, *plunger* atau *bladder* yang membuka dan menutup untuk mengatur aliran udara. *Damper* dapat dipakai untuk mengatur aliran udara ke dan dari suatu ruang (untuk menyeimbangkan aliran udara) dan mengendalikan udara segar atau udara balik ke Unit Penanganan Udara.

Damper mengalihkan, menghentikan atau mengubah jumlah/ volume udara yang lewat dalam Sistem Tata Udara. Gerakan pisau *damper* dapat paralel maupun berlawanan. Pisau paralel berputar dalam arah yang sama, tetap paralel satu dengan yang lain mulai terbuka penuh sampai tertutup penuh. *Damper* pisau berlawanan beroperasi sedemikian rupa sehingga pisau yang berdekatan berputar pada arah yang berlawanan satu sama lain.

Damper hendaklah dibuat dari bahan yang tahan karat seperti aluminium atau SS 304.

Louver atau jalusi adalah kumpulan baling-baling miring, biasanya tidak bergerak, dimaksudkan untuk memungkinkan udara lewat tetapi mencegah tetes air lewat dari luar masuk ke Sistem Tata Udara. *Louver* juga dipasang pada saluran udara keluar pada antarmuka ruangan.

Louver biasanya tidak mempunyai bagian yang bergerak, dan khususnya dipakai untuk udara luar masuk. Kecepatan aliran udara luar yang masuk hendaklah dapat mencegah air hujan masuk (direkomendasikan maksimum 3,05 meter/detik pada seluruh area bebasnya).

Louver hendaklah dapat kering sendiri dan dibuat dari *anodized aluminium* atau baja tahan karat SS 304 dengan saringan dari SS 304.

6.5 Saluran udara (*Ductwork*)

Merupakan jaringan saluran udara yang terdistribusi di seluruh bangunan, dihubungkan ke suatu kipas atau Unit Penanganan Udara ke masukan, kembalian, atau penyedot udara ke atau dari zona dan ruang-ruang di dalam bangunan. Saluran ini dapat dibuat dari bahan logam, plastik, bahan konstruksi bangunan, papan serat gelas, papan atau kombinasi dari semuanya. Saluran dari logam direkomendasikan untuk penggunaan di fasilitas farmasi.

Tabel 4. Bahan Saluran Udara

Bahan	Keuntungan	Kelemahan
BJLS (Baja Lapis Seng) dan diberi isolasi <i>glass wool/ rockwool</i> serta pelapis luar, lembar aluminium.	• Kuat, tahan lama, dapat dikerjakan oleh pekerja biasa; • Dapat diinjak, terkadang sebagai jalan di <i>mezzanine</i>; dan • Bentuk tidak berubah, jika diberi tekanan yang besar.	• Kebocoran pada sambungan/ pertemuan BJLS, jika tidak dikerjakan dengan benar; • Bentuk/ penampilan fisik kurang rapih / bagus; dan • Waktu pengerjaan lama.
<i>Ductal</i> : Dua lapis lembar aluminium yang diisi dengan poliuretan.	• Mudah dikerjakan; • Rapih dan bentuk <i>ducting</i> dapat seragam. Bentuk <i>ducting</i> dapat disesuaikan dengan lokasi; • Hendaklah dikerjakan oleh mereka yang pernah mendapatkan pelatihan cara mengerjakannya; • Waktu pengerjaan lebih singkat/ cepat dibandingkan dengan BJLS; • Bahan <i>duct</i>, ringan sehingga tidak terlalu diperlukan <i>mezzanine</i> yang tebal; dan • Kebocoran pada sambungan dapat ditekan → <i>zero leakage</i>.	• Tidak dapat diinjak, mudah rusak; • Tidak dapat diberi tekanan yang tinggi → menggelembung; • Hendaklah ada perhatian lebih, agar tidak dipakai sebagai tempat jalan di <i>mezzanine</i>; dan • Biaya lebih mahal.

	bahan kimiawi dan suhu, sementara penguatan filamen membuat komponen-komponen saluran udara lebih kuat secara mekanis daripada termoplastik yang tak diperkuat. Termoset meliputi semua resin berbagian-ganda seperti epoksi, poliester, finilester dan fenolik.	
--	---	--

Bahan Isolasi :

Selain *glass wool/ rock wool* juga dipakai bahan-bahan berikut antara lain:

- *Physically crosslinked closed cell polyolefin foam*: untuk saluran pasokan dengan ketebalan 20 mm dan untuk saluran kembalian dengan ketebalan 15 mm;
- Serat kaca: untuk saluran pasokan tebal 50 mm dan saluran udara kembali tebal 25 mm; dan
- *High density styrofoam*: untuk saluran udara pasokan dan kembalian tebal 25 mm.

Untuk menghindarkan kebocoran udara-terkondisi yang mahal dan untuk menghindarkan kebocoran yang lebih besar di masa mendatang, saluran udara hendaklah dilapisi dengan *sealant* yang tahan api dan asap.

Prosentase kebocoran saluran bervariasi dari satu tempat ke tempat yang lain, sistem udara, dan area yang dilayani. Pada umumnya, kebocoran saluran tidak boleh lebih dari 1% (kebocoran 0% pada saluran kembalian bertekanan positif dan saluran yang membawa bahan berbahaya).

Sealant saluran hendaklah dipilih dengan hati-hati untuk menjamin keterlekatannya pada bahan saluran dalam jangka panjang.

Desain saluran hendaklah didasarkan pada kecepatan yang konstan untuk meyakinkan bahwa partikel tetap terbawa dan tidak terakumulasi di dalam saluran.

Selama pembangunan hendaklah saluran udara dilindungi dan disediakan akses menuju dan mengelilingi saluran udara untuk mencegah kerusakan. Saluran udara hendaklah dibersihkan dari minyak, kotoran dan serutan logam sebelum dipasang. Larutan alkohol dan kain lap bebas serat dapat digunakan untuk menghilangkan minyak pelumas yang mungkin terkumpul selama pembuatan dan instalasi saluran tersebut.

Setelah dilakukan pembersihan saluran udara, bagian yang terbuka hendaklah ditutup dengan plastik untuk menjaga kebersihannya.

Uji Kebocoran Saluran

Perlu dilakukan tes kebocoran pada saluran udara. Kebocoran *ducting* bukan merupakan persyaratan CPOB tetapi penghematan energi merupakan alasan utama.

Ada beberapa metode untuk melakukan tes kebocoran antara lain :

- Dengan perbedaan tekanan;
- Dengan asap, perlu dipilih bahan pembentuk asap, tidak toksik dan tidak mengontaminasi ruangan dan produk; dan
- Dengan penyinaran intensitas tinggi dan dalam keadaan gelap.

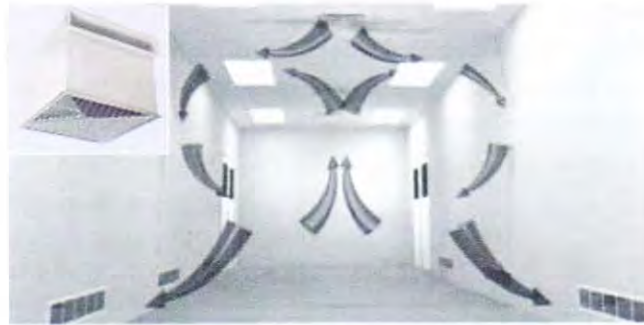
Tes dilakukan pada :

- Ruang bersih dan ruang-ruang yang memerlukan tekanan positif serta saluran yang membawa bahan berbahaya: tes 100% pada *return*; dan
- Laboratorium, *bio-safety cabinet* dan *hood*: 100% pada *exhaust*.

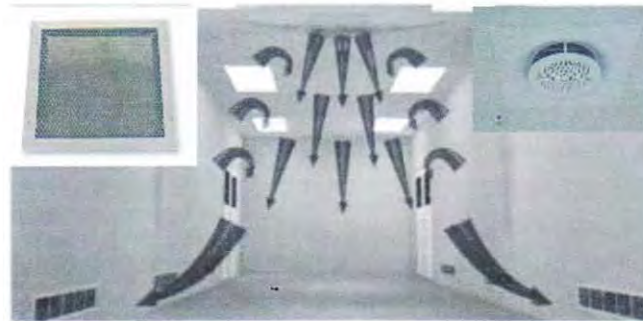
6.6 Distribusi Udara, Diffuser dan Sistem Udara Balik (Return Air)

Diffuser adalah tempat udara keluar, terbuat dari beberapa baling-baling dan lempeng, biasanya dirancang untuk mencampur pasokan udara segar dengan udara dalam ruang untuk meminimalisasi dan memaksimalkan pengenceran. Kecuali *diffuser* yang tidak menghembuskan udara yang dirancang untuk memberikan kecepatan udara yang sama saat dibuang ke segala arah dengan pencampuran yang minimal. *Diffuser* bentuk juri-juri (*grill*) dan *register* dibedakan dari pola udara keluar, bisa mulai dari 1 hingga 4 arah (1-4 arah hembus). *Diffuser* udara biasanya dipasang pada langit-langit pada lokasi yang dapat mendistribusikan udara dapat secara seragam ke seluruh bagian ruangan.

Diffuser udara pasokan hendaklah dipilih secara hati-hati dengan beberapa pertimbangan, misal persyaratan ruangan dan posisi peralatan dan operator di dalam ruang. *Diffuser* dengan tipe induksi tinggi (seperti pada AC perkantoran), sedapat mungkin tidak digunakan untuk area bersih di mana dihasilkan banyak debu (Gambar 12). *Diffuser* udara hendaklah mempunyai tipe noninduksi, memasukkan udara dengan sesedikit mungkin induksi sehingga memaksimalkan efek pembilasan.



Gambar 12. *Diffuser* Induksi

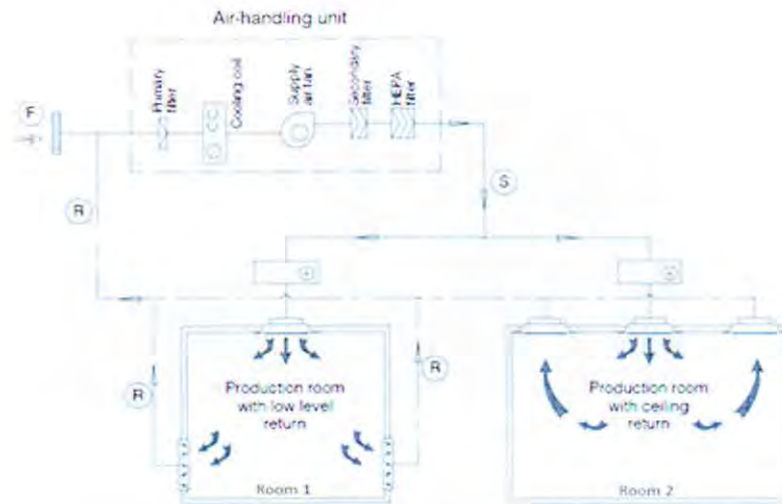


Gambar 13. *Diffuser* Berperforasi (*Perforated*)



Gambar 14. *Diffuser* Tipe Swirl

Di dalam ruang di mana proses menimbulkan banyak debu, hendaklah digunakan tipe *Diffuser* berporfasi (Gambar 13) atau tipe *swirl* (Gambar 14) dengan udara balik (*return air*) ditempatkan di bagian bawah (untuk menangkap debu yang ada di bagian bawah ruangan).



Gambar 15. Posisi *Grill* Udara Balik

Dalam ruangan di mana debu yang ditimbulkan hanya sedikit, celah (*grill*) udara balik dapat ditempatkan pada langit-langit.

Dalam suatu ruang di mana aliran udaranya turbulen, hendaklah udara dimasukkan dari *Diffuser* yang terletak di langit-langit, dipasang pada sisi pintu masuk dan diekstraksi dari bagian bawah di belakang ruang, agar memberikan efek pembilasan di dalam ruang. Pembilasan yang riil dari udara di dalam ruangan dapat digambarkan secara visual dengan melakukan uji asap (*airflow visualization smoke tests*).

Jalur udara masuk dan udara keluar hendaklah sedemikian rupa sehingga menghasilkan pembilasan udara yang efektif. Penempatan posisi *grill* udara balik di bagian bawah lebih tepat. Namun bila tidak memungkinkan, diperlukan laju pertukaran udara yang lebih besar untuk mendapatkan kondisi area bersih yang telah ditetapkan, misal di mana *grill* udara balik diposisikan di langit-langit.

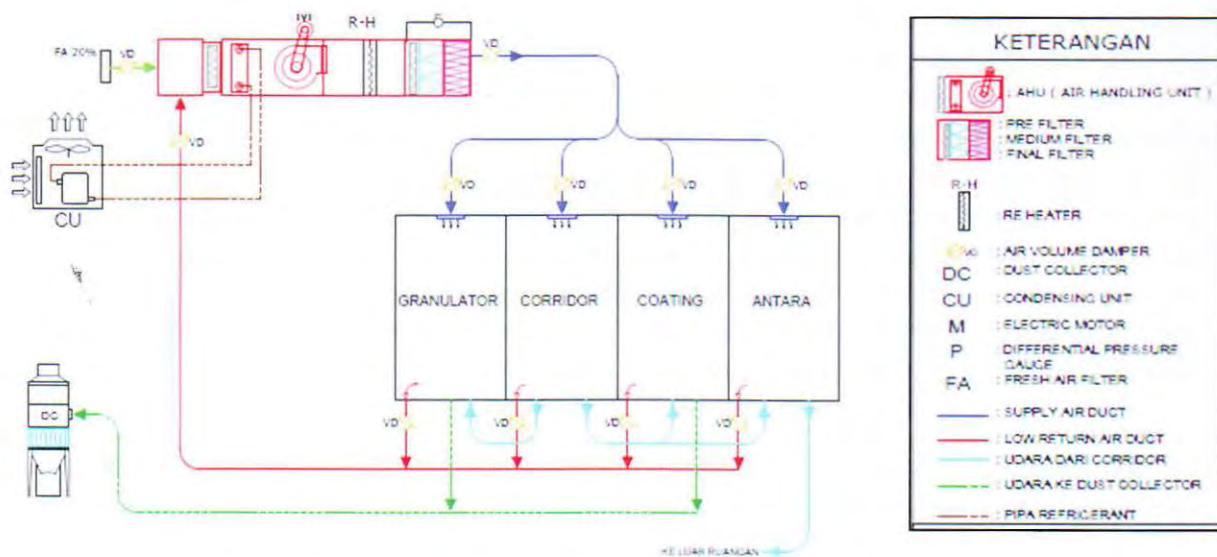
Kemungkinan ada alternatif untuk posisi udara keluar dari dalam ruangan, yakni: Lihat Gambar 15 *Room 1* adalah Posisi *grill* udara balik terletak di bagian bawah ruangan '*low-level return air*') dan *Room 2* posisi pada langit-langit ('*ceiling return air*').

Peralatan ini sangat penting untuk distribusi udara baik masuk maupun keluar ruangan. Penentuan letaknya sangat vital untuk menciptakan distribusi udara yang baik serta pembersihan/ penyapuan udara dari udara masuk hingga udara keluar dari suatu ruangan, dan memberikan pola aliran udara seragam yang membersihkan lingkungan dan menyingkirkan cemaran. Penempatan yang salah akan menyebabkan terciptanya zona mati di mana terjadi peningkatan jumlah partikel atau terlalu banyak aliran udara yang akan menyebabkan turbulensi yang tidak dikehendaki. Untuk ruangan yang memerlukan jumlah udara sedikit, biasanya akan lebih baik bila mempunyai lebih banyak *grill* udara keluar dengan aliran perlahan dibanding satu *grill* dengan aliran cepat.

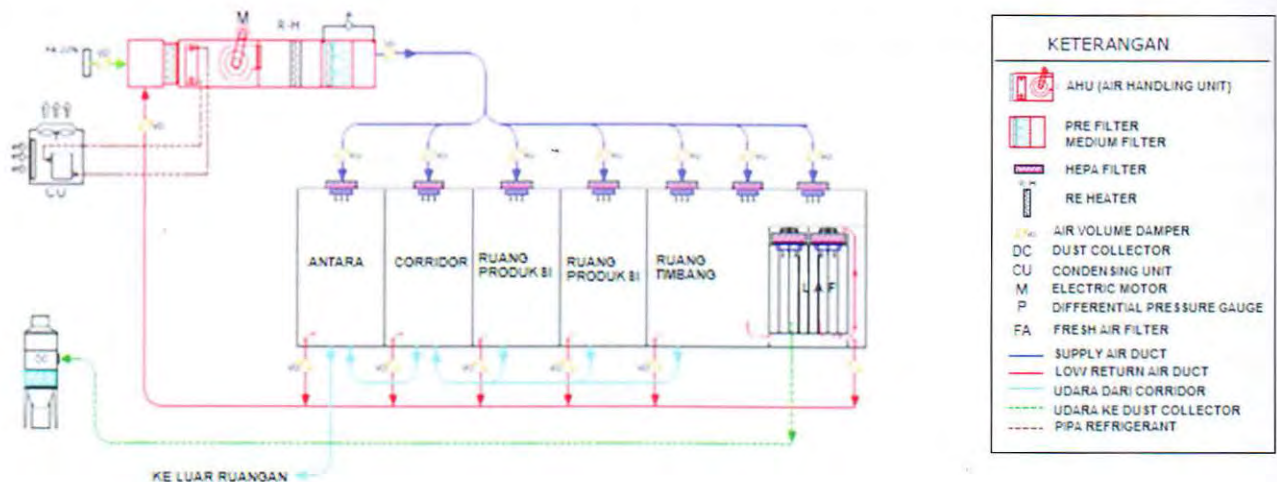
Karena peralatan ini ditempatkan pada perimeter/ tepi ruangan (biasanya pada langit-langit), pemilihan bahan hendaklah sesuai dengan fungsi ruangan tersebut. Untuk ruangan bersih hendaklah digunakan baja tahan karat, untuk menghindarkan korosi dan karat karena penggunaan bahan pembersih yang agresif/ kuat.

Modul filtrasi terminal (kotak) digunakan pada filter *HEPA* yang dapat dijangkau dari ruangan untuk memasok udara bersih dan mencegah udara tercemar dari ruang yang ditinggalkan saat Unit Penanganan Udara tidak berjalan.

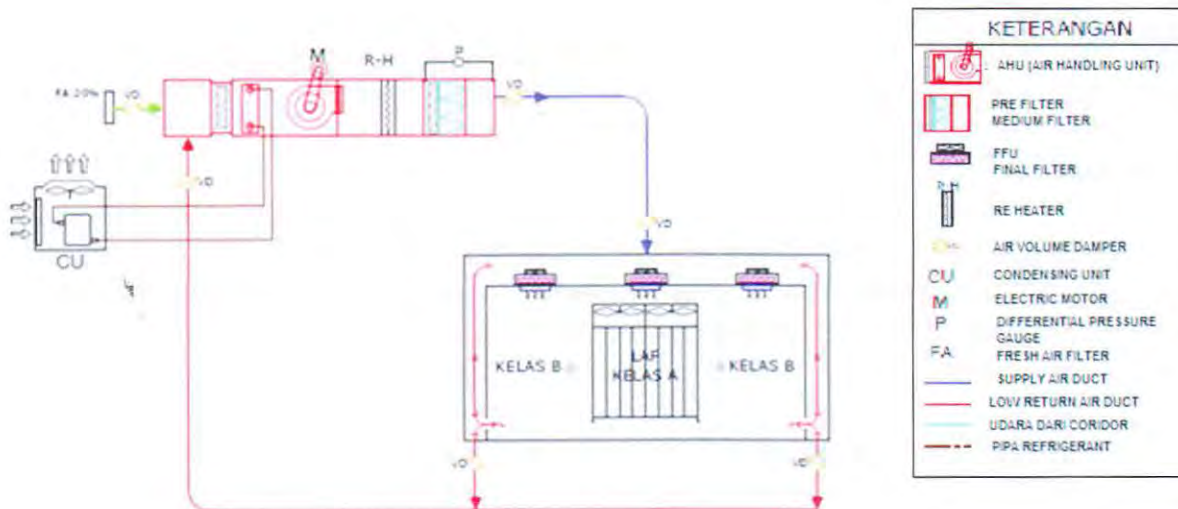
6.7 Contoh Aplikasi



Gambar 16.a. Contoh Sistem Tata Udara untuk Kelas E



Gambar 16.b. Contoh Sistem Tata Udara untuk Kelas C



Gambar 16.c. Contoh Sistem Tata Udara untuk Kelas A dan B

7. SISTEM TATA UDARA UNTUK FASILITAS PRODUKSI OBAT YANG MENGANDUNG BAHAN BERBAHAYA

Sistem Tata Udara untuk fasilitas produksi produk berbahaya hendaklah didesain dan dioperasikan sebagai berikut :

- Menjamin mutu produk;
- Melindungi operator dari kemungkinan timbul efek yang berbahaya dari produk yang mengandung bahan berbahaya; dan
- Untuk melindungi lingkungan dari kontaminasi dan melindungi masyarakat dari timbulnya efek yang berbahaya.

Untuk itu diperlukan desain Sistem Tata Udara yang sesuai dengan sistem ekstraksi dan tidak ada udara keluar yang langsung dibuang ke lingkungan. Udara yang keluar atau udara yang dikembalikan hendaklah disaring melalui prefilter dan filter *HEPA*.

Desain Fasilitas Produksi Obat yang Mengandung Bahan Berbahaya, lihat POP Pedoman CPOB Bab 3 Bangunan dan Fasilitas.

8. PERLINDUNGAN LINGKUNGAN

Debu, uap dan asap dapat menjadi sumber kontaminasi, karena itu hendaklah hati-hati dalam memutuskan penempatan posisi udara masuk dan udara keluar.

8.1 Debu dalam Udara Buangan

- 8.1.1 Titik pembuangan udara pada peralatan dan fasilitas farmasi, seperti pada mesin pengering *Fluidbed Dryer/ FBD* dan peralatan salut tablet, udara yang dibuang dari sistem ekstraksi debu, membawa beban debu dalam jumlah banyak dan karena itu hendaklah dilengkapi dengan sistem filtrasi yang memadai untuk mencegah tercemarnya udara luar.
- 8.1.2 Untuk serbuk produk yang tidak berpotensi tinggi, filter akhir pada sistem pengeluaran debu hendaklah berupa filter halus dengan klasifikasi F9 menurut standar filter EN 779.
- 8.1.3 Bila menggunakan pengumpul debu jenis *reverse-pulse* untuk menghilangkan debu dari sistem ekstraksi debu, pengumpul debu tersebut hendaklah dilengkapi dengan sarung filter (*filter cartridge*) yang memiliki mulut udara bertekanan (*compressed air lance*), dan dapat beroperasi secara terus-menerus tanpa mengganggu aliran udara.
- 8.1.4 Tipe alternatif pengumpul debu (seperti alat yang dioperasikan dengan pengocok mekanis [*mechanical shaker*], yang memerlukan mekanisme agar kipas dimatikan apabila pengocok mekanis diaktifkan) hendaklah digunakan sedemikian rupa sehingga tidak ada risiko terjadi kontaminasi silang. Hendaklah tidak ada gangguan terhadap aliran udara selama produksi berlangsung karena kehilangan aliran udara dapat mengakibatkan gangguan pada kaskade tekanan.
- 8.1.5 Pengumpul debu dengan pengocok mekanis hendaklah tidak digunakan apabila diperlukan aliran udara yang terus-menerus, untuk menghindari fluktuasi tekanan udara yang tidak dikehendaki, kecuali pada kasus di mana tekanan udara dikendalikan secara otomatis.
- 8.1.6 Bila digunakan pengumpul debu basah (*wet scrubber*), lumpur debu hendaklah dihilangkan dengan cara yang sesuai, misal dengan menggunakan saluran pembuangan atau kontraktor pengeruk limbah.

8.1.7 Mutu udara keluar yang dibuang hendaklah ditentukan untuk mengetahui apakah efisiensi dari sistem filtrasi sudah memadai pada semua tipe pengumpul debu baik kering maupun basah.

8.1.8 Bila diperlukan filter tambahan dapat dipasang pada aliran hulu pengumpul debu.

8.2 Penghilangan Uap dan Asap

8.2.1 Uap hendaklah dihisap pada titik uap dihasilkan. Pada saat merencanakan suatu sistem untuk menghisap residu uap, hendaklah diperhitungkan densitas dari uap tersebut. Bila uap lebih ringan dari udara, maka corong penghisap hendaklah diletakkan pada tempat yang tinggi, atau, bila dimungkinkan, diletakkan di tempat tinggi dan rendah.

8.2.2 Sistem untuk pengendalian asap/uap, debu dan limbah hendaklah dirancang, dipasang dan dioperasikan sedemikian rupa sehingga tidak menjadi sumber kontaminasi atau kontaminasi silang, misal titik udara keluar/ buangan dalam Sistem Tata Udara yang ditempatkan berdekatan dengan tempat pemasukan udara segar akan memperbesar risiko kontaminasi.

8.2.3 Asap hendaklah disingkirkan dengan menggunakan pembersih basah (*wet scrubber*) atau pembersih kimia kering (*dry chemical scrubber/ deep-bedscrubber*).

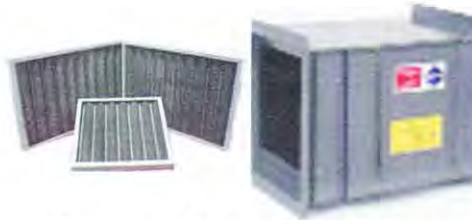
8.2.4 Pembersih basah (*wet scrubber*) untuk menghilangkan asap biasanya membutuhkan tambahan berbagai bahan kimia untuk meningkatkan efisiensi adsorpsi.

8.2.5 *Deep-bed scrubber* hendaklah didesain dengan memakai filter karbon aktif atau media pengadsorpsi kimia berbentuk granul. Media pengadsorpsi kimia yang digunakan hendaklah spesifik terhadap limbah yang ditangani.

8.2.6 Jenis dan kuantitas uap yang akan dihilangkan hendaklah diketahui untuk menentukan baik media filter yang sesuai maupun volume media yang diperlukan.

8.3 Penghilangan Bau

8.3.1 Dipasang filter karbon (Gambar 17) pada saluran udara yang dikeluarkan :



Gambar 17. Contoh Filter karbon

8.3.2 Pembersih basah (*wet scrubber*) untuk menghilangkan asap bisa juga untuk menghilangkan bau.

8.4 Perlindungan Lingkungan Terhadap Bahan Berbahaya

Perlindungan lingkungan terhadap bahan berbahaya tidak diuraikan pada Petunjuk Teknis ini.

9. PENGKAJIAN RISIKO

Pengkajian risiko digunakan sebagai suatu proses untuk mengevaluasi dampak sistem atau komponen terhadap mutu produk. Penilaian risiko dilakukan dengan membagi sistem menjadi komponen-komponen dan mengevaluasi dampak dari sistem/ komponen tersebut pada Parameter Proses Kritis (*Critical Process Parameters/ CPPs*) [yang diturunkan dari Atribut Mutu Kritis (*Critical Quality Attributes/ CQAs*)]. Karena komponen yang ada dalam sistem dapat secara signifikan berdampak pada kemampuan untuk menjaga *CPPs* tetap dalam batas keberterimaan, penetapan batas sistem merupakan langkah yang sangat penting bagi keberhasilan suatu pengkajian risiko.

Risiko dan dampak potensial suatu kegagalan sistem hendaklah dikaji oleh ahli tata udara dengan mempertimbangkan semua moda kegagalan yang potensial, misal:

- Kegagalan aliran udara;
- Kegagalan filter (kehilangan pengendalian partikel udara atau kontaminasi silang),
- Kegagalan pengendalian kelembaban; dan
- Kegagalan satu Unit Penanganan Udara yang dapat menyebabkan gangguan pada perbedaan tekanan yang dihasilkan oleh Unit Penanganan Udara yang lain.

Dampak potensial dari suatu kegagalan sistem dapat secara signifikan memengaruhi desain Sistem Tata Udara dan perawatan serta desain perangkat penunjangnya. Jangkauan analisis

dapat meliputi aspek baik bisnis maupun mutu. Bila sistem mengalami kegagalan dan sistem pemantau yang dikualifikasi [diverifikasi] menunjukkan kepada Pemastian Mutu bahwa area tidak memenuhi spesifikasi, tidak ada risiko bagi pasien, namun biaya bagi bisnis mungkin tinggi.

10. PEMANTAUAN

Pemantauan kinerja Sistem Tata Udara dilakukan dengan memantau parameter kritis Sistem Tata Udara. Parameter kritis Sistem Tata Udara sangat tergantung dari produk yang diproses di dalam ruang-ruang terkait antara lain:

- Produk nonsteril atau steril dengan cara sterilisasi akhir atau steril dengan cara aseptis;
- Proses dalam sistem terbuka atau sistem tertutup;
- Produk/ bahan sensitif terhadap suhu;
- Produk/ bahan sensitif terhadap kelembaban; dan
- Produk sensitif terhadap kontaminasi mikroba.

10.1 Pemantauan Perbedaan Tekanan

Ada 2 cara yang dapat digunakan untuk memonitor perbedaan tekanan yaitu :

- Antar ruangan; dan
- Ruangan terhadap suatu area/ titik referensi.

Hendaklah dipasang sensor perbedaan tekanan ruangan yang memadai, sehingga tekanan setiap ruangan yang kritikal dapat ditelusuri kembali terhadap tekanan ambien (melalui penjumlahan dari perbedaan tekanan ruangan), untuk menentukan tekanan absolut yang sebenarnya dari ruangan. Sensor tekanan ruangan hendaklah mempunyai skala penandaan dan batasan yang membantu ke akuratan pembacaan; batas operasi normal, batas waspada dan batas bertindak hendaklah ditetapkan dan ditampilkan pada titik pengukuran. Sensor dengan kode warna dapat membantu.

Fasilitas besar yang memerlukan pencatatan perbedaan tekanan yang banyak biasanya menggunakan metode titik rujukan umum untuk mengurangi jumlah sensor perbedaan tekanan dan mengurangi kesalahan yang menumpuk berasal dari sejumlah perbedaan pembacaan tekanan.

Fasilitas kecil atau sederhana yang memiliki hanya sedikit sensor perbedaan tekanan dapat mengutamakan pembacaan tekanan dari suatu kelas area ke kelas area lain. Opsi ini

memverifikasi ruangan paling kritis yang tekanannya relatif terhadap ruangan yang berdampingan tanpa melakukan kalkulasi.

Bila pemantauan tidak dilakukan pada semua ruang, maka perlu dibuat justifikasi strategi penempatan alat pengukur perbedaan tekanan (Gambar 18) berdasarkan pengkajian risiko, misal antara lain ruang yang banyak menghasilkan debu (antara lain ruang granulasi), ruang proses produk poten atau produk dengan toksisitas tinggi, ruang terdekat dari sistem Unit Penanganan Udara terhadap koridor yang terjauh dari Unit Penanganan Udara (koridor yang akan menghasilkan perbedaan tekanan yang paling rendah), dan beberapa titik referensi lain.



Gambar 18. Alat Pengukur Perbedaan Tekanan Udara

Pengukuran hendaklah dilakukan di bawah berbagai kondisi operasional juga untuk mengidentifikasi situasi di mana perbedaan tekanan tidak bisa dipenuhi dan mungkin berisiko terhadap produk.

10.2 Pemantauan Suhu dan Kelembaban

Suhu dan kelembaban nisbi tergantung dari produk yang akan dibuat dan jenis operasi yang dilakukan. Pengukuran suhu dan kelembaban bertujuan untuk mendemonstrasikan kemampuan dari Sistem Tata Udara dalam menjaga suhu dalam batas yang telah ditentukan. Contoh alat pemantauan suhu dan kelembaban (Gambar 19).

Juga mendemonstrasikan kemampuan ruang bersih (yang mempunyai Sistem Tata Udara dengan unit dehumifikasi) untuk menjaga tingkat kelembaban udara dalam batas yang telah ditentukan dan selama periode waktu tertentu.



Gambar 19. *Thermohygrometer*

10.3 Pemantauan Pertukaran Udara (*Air Change*)

Volume aliran udara diukur dari setiap terminal filter atau pasokan *Diffuser* menggunakan mikroanemometer elektronik yang dilengkapi tudung penampung aliran udara sedemikian rupa untuk cukup menampung semua udara yang dihasilkan dari setiap satu sumber.

Untuk tujuan perhitungan pertukaran udara kelas C, D dan E sebaiknya dilakukan dengan mengukur volume udara yang dikeluarkan melalui saluran udara keluar/ kembali, karena volume tersebut yang dipertukarkan. Sedang untuk ruang kelas B pengukuran volume udara keluar akan sulit dilakukan.

Volume udara total digunakan untuk menentukan pertukaran udara (volume udara ruangan per jam) dari ruang bersih, seperti definisi (berikut):

$$\text{Pertukaran udara} = \frac{\text{Volume udara total}}{\text{Volume ruangan}}$$



Gambar 20. Alat Pengukur Volume Udara

10.4 Pemantauan Partikel Udara

Pemantauan dilakukan dengan alat penghitung partikel (*particle counter*). Parameter merupakan parameter kritis untuk fasilitas pembuatan obat steril.

Batasan partikulat udara yang diperbolehkan untuk tiap kelas kebersihan, Lihat Pedoman CPOB Aneks 1.

10.5 Pemantauan Mikroba

Parameter ini juga terutama merupakan parameter kritis pada pembuatan produk steril. Untuk batasan, cara dan frekuensi pengujian, Lihat Pedoman CPOB Aneks 1 Pembuatan Produk Steril.

Untuk produk nonsteril, batas ditentukan oleh industri berdasarkan pengkajian risiko kontaminasi mikroba terhadap produk sediaan yang dibuat dan analisa tren dari pemantauan yang dilakukan.

11. COMMISSIONING DAN KUALIFIKASI

11.1 Commissioning

Dalam Pedoman CPOB kegiatan *commissioning* tidak termasuk dalam aspek kualifikasi namun hal ini perlu diketahui karena *commissioning* merupakan dasar pelaksanaan kualifikasi.

Commissioning hendaklah mencakup pemasangan, *balancing*, penyetelan dan pengujian seluruh Sistem Tata Udara, untuk memastikan bahwa sistem memenuhi semua persyaratan yang dicantumkan dalam Spesifikasi Kebutuhan Pengguna dan pada kapasitas yang dicantumkan oleh pendesain atau pengembang sistem tersebut. Rencana *commissioning* hendaklah dimulai dari tahap awal proyek sehingga dapat diintegrasikan dengan prosedur kualifikasi dan verifikasi.

Catatan instalasi sistem hendaklah menyajikan bukti terdokumentasi dari semua kapasitas sistem yang diukur.

Kriteria penerimaan hendaklah ditentukan untuk semua parameter sistem. Semua data pengukuran yang diperoleh hendaklah memenuhi kriteria penerimaan.

Semua batas toleransi dari parameter hendaklah ditentukan sebelum memulai instalasi fisik.

Pelatihan hendaklah diberikan kepada personil setelah instalasi sistem, dan hendaklah meliputi pengoperasian dan perawatan.

Commissioning hendaklah merupakan “prekursor” untuk kualifikasi sistem dan validasi proses.

Hal-hal yang perlu dilakukan saat *commissioning* antara lain :

- Uji kebocoran saluran tata udara;
- Verifikasi tata letak dan lokasi perangkat;
- Pengujian instrumen keselamatan (alat pengatur pembekuan, *firestats*, detektor asap, tombol pengatur tekanan dan lain-lain);
- Verifikasi pemasangan filter;
- Pembersihan Unit Penanganan Udara dan saluran udara;
- Verifikasi rotasi motor, kecepatan dan arus listrik (amper);
- Pengujian operasional dari semua komponen (pengatur arus udara [*damper*], motor, tombol, indikator dan lain-lain);
- Penyeimbangan alat yang berputar;
- Pengukuran vibrasi/ getaran;
- Pelumasan;
- Penyetelan titik pengaturan tekanan statik;
- Penyeimbangan udara;

- Verifikasi kinerja koil; dan
- Memulai pengoperasian sistem.

11.2 Kualifikasi

Tahap kualifikasi Sistem Tata Udara mencakup Kualifikasi Desain, Kualifikasi Instalasi, Kualifikasi Operasional dan Kualifikasi Kinerja. Lihat POP Pedoman CPOB untuk contoh format Kualifikasi.

Parameter kritis dan nonkritis hendaklah ditentukan dengan menggunakan analisis risiko untuk semua komponen, subsistem dan pengendali dari Sistem Tata Udara yang diinstalasi.

Semua parameter yang mungkin memengaruhi mutu produk, atau komponen yang berdampak langsung pada mutu produk, hendaklah dianggap sebagai parameter kritis.

Semua parameter kritis hendaklah dicakup dalam kualifikasi. Diperlukan suatu pendekatan yang realistis untuk membedakan parameter kritis dan nonkritis untuk menghindari kompleksitas yang tidak diperlukan saat pelaksanaan validasi.

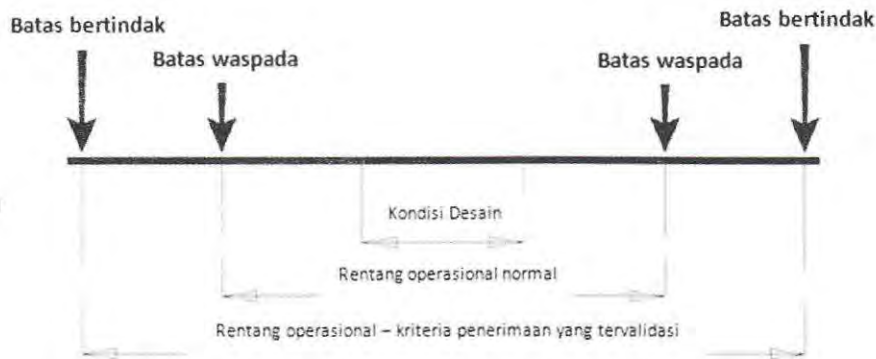
Contoh:

- Kelembaban nisbi dari suatu ruangan di mana produk terpapar merupakan parameter kritis saat suatu produk yang sensitif terhadap kelembaban diproses. Oleh sebab itu sensor kelembaban dan alat monitor kelembaban perlu dikualifikasi. Sistem pemindah panas (*heat transfer*), pengering kimiawi atau uap peningkat kelembaban, yang menghasilkan udara berkelembaban terkendali yang pada akhirnya dihilangkan dari produk, tidak memerlukan kualifikasi operasional.
- Kondisi kebersihan ruangan merupakan parameter kritis, oleh sebab itu kecepatan pergantian udara dan filter *HEPA* adalah parameter kritis yang memerlukan kualifikasi. Hal-hal, seperti kipas penghasil aliran udara, filter primer dan sekunder adalah parameter nonkritis dan tidak memerlukan kualifikasi operasional.

Sistem dan komponen nonkritis hendaklah menjadi bagian dari *Good Engineering Practices (GEP)* dan tidak memerlukan kualifikasi.

Kondisi saat mendesain, rentang operasional normal, rentang operasional - kriteria penerimaan yang tervalidasi, batas waspada serta batas bertindak hendaklah dibuat secara realistik.

Gambar 21 menunjukkan hubungan antara kondisi yang didesain, rentang operasional normal dan kriteria penerimaan yang tervalidasi (juga disebut batas penerimaan yang terbukti).



Gambar 21. Rentang Operasional Sistem

Hasil uji diluar batas/ HULB (deviasi dari batas bertindak) hendaklah dicatat dan dampaknya hendaklah diinvestigasi.

Untuk fasilitas/ industri farmasi, berdasarkan pengkajian risiko, beberapa parameter Sistem Tata Udara yang memerlukan kualifikasi meliputi:

- Suhu;
- Kelembaban nisbi;
- Volume udara yang dipasok dari tiap *Diffuser*;
- Jumlah udara yang dihisap/ kembali;
- Kecepatan pertukaran udara ruangan;
- Tekanan udara ruang (perbedaan tekanan udara);
- Pola aliran udara - kecepatan aliran udara searah (*Unidirectional Air Flow-UDAF*);
- Kecepatan aliran udara sistem pengungkungan (*containment system velocities*);
- Uji penetrasi filter *HEPA*;
- Jumlah partikel dalam udara ruang;
- Kecepatan pembersihan udara ruangan - jumlah mikroba di udara dan pada permukaan, di mana diperlukan - pengoperasian sistem penghisap debu; dan
- Sistem peringatan/ alarm, bila ada.

Tabel 5. Pengujian untuk Membuktikan Pemenuhan Persyaratan

Parameter Pengujian	Prosedur Pengujian
Penghitungan jumlah partikel (untuk memverifikasi kebersihan)	Penghitungan jumlah partikel debu hendaklah dilakukan dan hasilnya dicetak. Jumlah dan lokasi pengujian hendaklah sesuai dengan ISO 14644-1 Aneks B5.
Perbedaan tekanan udara (untuk memverifikasi tidak ada kontaminasi silang)	Pencatatan perbedaan tekanan perlu dilakukan pada fasilitas kritis setiap hari, dan diutamakan secara kontinu. Perbedaan tekanan antara zona yang berbeda direkomendasikan sebesar 15 Pa sesuai ISO 14644-3 Aneks B5.
Volume aliran udara (untuk memverifikasi kecepatan pertukaran udara)	Pengukuran volume aliran udara pasokan dan udara balik hendaklah dikalkulasi sesuai ISO 14644-3 Aneks B13.
Kecepatan aliran udara (untuk memverifikasi UDAF atau kondisi pengungkungan)	Kecepatan aliran udara pada sistem pengungkungan dan sistem perlindungan UDAF hendaklah diukur sesuai ISO 14644-3 Aneks B4.
Uji kebocoran filter (untuk memverifikasi integritas filter)	Uji penetrasi filter, untuk membuktikan integritas media filter, segel dan bingkai filter, hendaklah dilakukan oleh personil yang kompeten. Hanya dipersyaratkan untuk filter HEPA. Pengujian dilakukan sesuai ISO 14644-3 Aneks B6.
Kebocoran sistem pengungkungan (untuk memverifikasi tidak ada kontaminasi silang)	Membuktikan bahwa kontaminan ditahan dalam ruangan dengan : • Pengujian arah aliran udara dengan asap (<i>smoke tests</i>); dan • Tekanan udara ruangan. Pengujian dilakukan sesuai dengan ISO 14644-3 Aneks B4.
Pemulihan (untuk memverifikasi waktu pembersihan)	Untuk menentukan waktu yang diperlukan untuk pemulihan dari kondisi terkontaminasi ke kondisi ruang-bersih yang dipersyaratkan. Hendaklah tidak lebih dari

	15 menit. Pengujian dilakukan sesuai dengan ISO 14644-3 Aneks 13.
Visualisasi aliran udara (untuk memverifikasi pola aliran udara yang dipersyaratkan)	Pengujian untuk menunjukkan aliran udara: • Dari area-bersih ke area-kotor; • Tidak mengakibatkan kontaminasi silang; dan • <i>Uniform</i> pada unit <i>UDAF</i>. Ditunjukkan dengan pengujian-asap (<i>smoke tests</i>) yang dilakukan secara nyata atau rekaman video dari pengujian-asap (<i>smoke tests</i>). Pengujian dilakukan sesuai ISO 14644-3 Aneks B7.

Interval maksimum antara waktu pengujian hendaklah ditetapkan oleh industri. Untuk itu perlu dipertimbangkan tipe fasilitas dan tingkat perlindungan produk. Tabel 5 menunjukkan jenis pengujian yang dapat dilakukan. Pengujian yang diperlukan dan intervalnya hendaklah ditetapkan melalui pengkajian risiko.

Tabel 6 dibawah memberikan rekomendasi ISO 14644-2 untuk waktu interval maksimum pengujian.

Tabel 6. Interval Maksimum Pengujian

Parameter Pengujian	Kelas Kebersihan	Interval Waktu Maksimum
Penghitungan jumlah partikel	(Kelas A dan B)	6 bulan
	(Kelas C, D dan E)	12 bulan
Perbedaan tekanan udara	Semua kelas	12 bulan
Volume/ kecepatan aliran udara	Semua kelas	12 bulan

Bila instalasi Sistem Tata Udara dilengkapi dengan peralatan untuk pemantauan yang sering atau berkesinambungan terhadap konsentrasi partikel dan perbedaan tekanan (bila sesuai), interval maksimum yang dicantumkan pada tabel 6 dapat diperpanjang (Lihat tabel 7),

asalkan hasil dari pemantauan yang sering maupun berkesinambungan selalu memenuhi persyaratan.

Tabel 7. Pengujian Tambahan dan Interval Waktu Maksimum

Parameter Pengujian	Kelas Kebersihan	Interval Waktu Maksimum
Uji kebocoran filter	Semua kelas	24 bulan
Visualisasi aliran udara	Semua kelas	24 bulan
Pemulihan	Semua kelas	24 bulan
Kebocoran sistem pengungkungan	Semua kelas	24 bulan

Parameter dan interval waktu hendaklah ditetapkan oleh masing-masing industri berdasarkan manajemen risiko dan kelas kebersihan area produksi. Lihat juga POP Pedoman CPOB Aneks 1.

Untuk uji kebocoran filter terpasang, lihat Lampiran Prinsip Cara Uji Kebocoran Filter Terpasang.

Waktu pembersihan atau pemulihan biasanya terkait dengan waktu yang diperlukan untuk membersihkan suatu ruangan dari suatu kondisi ke kondisi yang lain, misal hubungan antara kondisi “nonoperasional” dan “operasional” di ruang bersih dapat dipakai sebagai kriteria untuk uji kecepatan pembersihan. Oleh sebab itu waktu pembersihan dapat dinyatakan sebagai waktu yang diperlukan untuk mengubah kondisi “operasional” ke kondisi “nonoperasional”.

Bila ingin melakukan penghematan energi, misal dengan mengurangi aliran udara selama waktu nonproduksi, perlu dilakukan langkah-langkah pengamanan agar sistem tidak beroperasi diluar persyaratan lingkungan yang sudah ditetapkan. Langkah-langkah ini hendaklah ditetapkan berdasarkan pengkajian risiko untuk memastikan tidak ada dampak negatif terhadap mutu produk.

Dokumen yang perlu menjadi bagian dari manual kualifikasi mencakup skema sistem aliran udara, gambar kaskade tekanan udara ruangan, gambar konsep zona kebersihan, gambar alokasi sistem penanganan udara, gambar pemetaan jumlah partikel, dan lain-lain.

Rekualifikasi hendaklah dilakukan bila ada perubahan yang dapat memengaruhi kinerja sistem, seperti berikut :

- a) Setelah selesai perbaikan karena adanya kondisi yang tidak memenuhi persyaratan.
- b) Perubahan bermakna terhadap spesifikasi kinerja yang berlaku misalnya perubahan penggunaan operasional. Perubahan ini hendaklah ditentukan berdasar persetujuan antara pengguna dan pemasok.
- c) Interupsi bermakna yang berdampak pada operasi dari sistem. Interupsi bermakna ini hendaklah ditentukan berdasarkan persetujuan antara pengguna dan pemasok.
- d) Perawatan besar yang akan secara bermakna berdampak pada operasi dari sistem (misal penggantian filter akhir). Dampak bermakna ini hendaklah ditentukan berdasarkan persetujuan antara pengguna dan pemasok.

12. DEFINISI DAN SINGKATAN

AHU	: <i>Air Handling Unit</i> , Unit Penanganan Udara
DPC	: <i>Discrete Particle Counter</i>
HEPA	: <i>High Efficiency Particle Air</i>
GEP	: <i>Good Engineering Practice</i>
MMD	: <i>Mass Median particle Diameter</i>
PTH	: <i>Pass-through-hatches</i>
OSD	: <i>Oral Solid Dosage</i>
SPO	: Sediaan Padat Oral
TCO	: <i>Total Cost of Ownership</i>
UFH	: <i>Unidirectional Airflow Hood</i> -
UDAF	: <i>Unidirectional Air Flow</i>

Commissioning: Proses verifikasi yang didokumentasikan bahwa peralatan dan sistem sudah diinstalasi sesuai spesifikasi, siap untuk dioperasikan dan verifikasi bahwa alat/ sistem dapat berfungsi dengan baik. *Commissioning* dilakukan pada tahap akhir konstruksi proyek sebelum validasi/ kualifikasi.

Scrubber : Alat "pencuci" suatu gas atau suatu campuran gas

13. RUJUKAN

1. *WHO Supplementary guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms - WHO Expert Committee on*

- Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 937).*
2. *WHO guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms - WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 2011, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 961).*
 3. *ISPE Good Practice Guide on Heating, Ventilation, and Air Conditioning (HVAC) October 2009.*
 4. *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products containing hazardous substances - WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 2010, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 957).*
 5. *ISO 14644 :*
 - *ISO 14644 – 1 : Classification of Airborne Particulate*
 - *ISO 14644 – 2 : Specifications for Testing and Monitoring*
 - *ISO 14644 –3 : Metrology and Test Method*
 6. *SMACNA (Sheet Metal and Air Conditioning Contractor's National Association) – Duct System Construction.*

LAMPIRAN

Prinsip Cara Uji Kebocoran Filter Terpasang

Prinsip

Filter diberi tantangan berbentuk partikel aerosol berukuran 0,3 mikron dan lebih besar pada bagian *upstream* dan dipantau bagian *downstream* dengan menggunakan fotometer atau alat penghitung partikel [*Discrete Particle Counter (DPC)*]. Bila ada kebocoran, partikel ditangkap oleh alat ataupun *scanner* (pemindai) dari fotometer atau penghitung partikel dan dapat dibaca hitungan partikelnya ataupun terpampang pada layar fotometer.

Ruang lingkup

Prinsip ini hanya untuk uji kebocoran pada filter yang telah dipasang.

Prinsip Prosedur

1. Uji kebocoran filter yang terpasang terminal

1.1 Dengan menggunakan fotometer

Sejumlah *polydispersed* aerosol dari bahan uji minyak yang dihasilkan melalui *aerosol generator* disuntikkan pada aliran *upstream* untuk mendapatkan konsentrasi tertentu. *Mass Median Diameter (MMD)* dari partikel biasanya antara $0,5\ \mu\text{m}$ – $0,7\ \mu\text{m}$ dengan standar deviasi geometris sampai dengan 1,7.

Bahan untuk pembuatan aerosol antara lain, dioctyl phthalate (DOP), di-2-ethyl hexyl sebacate (DEHS), dan poly-alpha olefin (PAO2).

Pengujian dilakukan dengan memasukkan aerosol penantang yang spesifik pada aliran *upstream* dari filter dan mencari kebocoran dengan melakukan *scan* pada aliran *downstream* sesudah filter dan pada kisi - kisi rangka filter menggunakan *probe* dari fotometer sebagai berikut :

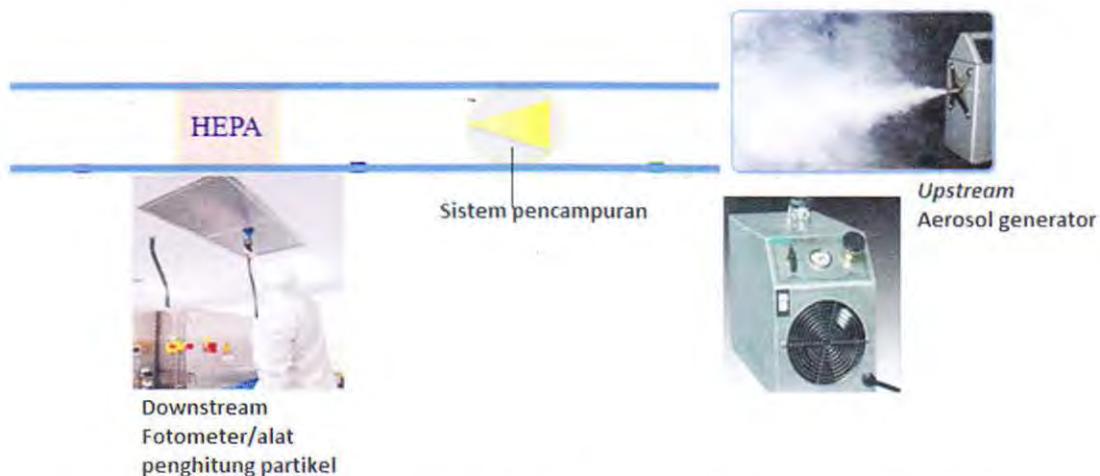
- Kecepatan aliran udara hendaklah ditentukan dalam batas $\pm 20\%$ dari kecepatan aliran udara yang dipersyaratkan dan keseragaman konsentrasi aerosol perlu ditetapkan sebelum pengujian;
- Konsentrasi aerosol pada aliran *upstream* hendaklah antara $10\ \text{mg/m}^3$ dan $80\ \text{mg/m}^3$;

- Perlu dilakukan tindakan yang tepat untuk melakukan verifikasi pencampuran yang homogen dari aerosol yang dimasukkan dalam aliran udara suplai;
- *Probe* hendaklah dipegang dan diposisikan maksimum 5 cm dari permukaan filter atau rangka filter;
- Hendaklah dilakukan pemindaian pada seluruh permukaan filter (*downstream*) dan tepi dari tiap filter, segel antara rangka filter dan kisi-kisi struktur, termasuk sambungannya; dan
- Selama dilakukan *scan*, tiap indikasi adanya kebocoran yang sama atau lebih besar dari batas kebocoran yang dipersyaratkan, *probe* hendaklah diarahkan pada lokasi tersebut.
- Lokasi kebocoran hendaklah diidentifikasi dari posisi *probe* yang menghasilkan pembacaan maksimum pada fotometer.

1.2 Dengan menggunakan DPC

Metode *DPC* lebih sensitif dan sistem filtrasinya lebih sedikit terkontaminasi daripada dengan menggunakan metode fotometer.

Prinsip pengujian dan material untuk aerosol sama dengan pengujian menggunakan fotometer, tetapi kecepatan aliran udara hendaklah ditetapkan dalam batas $\pm 30\%$ dari kecepatan aliran udara yang telah ditetapkan atau sesuai persetujuan dengan pemasok. Pembacaan dilakukan dengan alat penghitung partikel diskret.



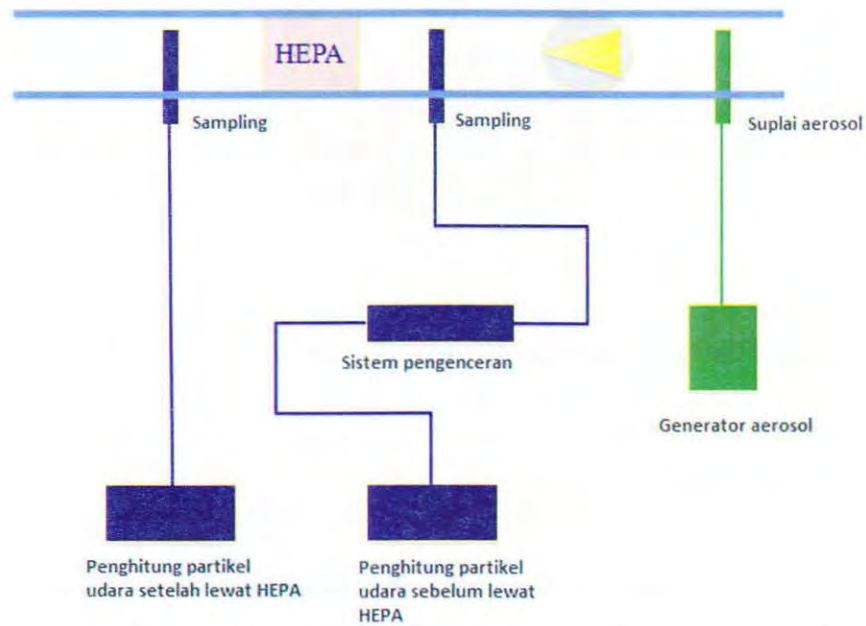
Gambar 1. Prinsip Uji Kebocoran Pada *HEPA Filter* Terpasang Terminal



Gambar 2. Contoh Fotometer

2. Pengujian kebocoran filter yang terpasang pada saluran udara atau Unit Penanganan Udara

- Pengujian dilakukan dengan memasukkan aerosol penantang pada *upstream* dari filter yang terpasang jauh dari ruang bersih. Kemudian diukur konsentrasi partikel pada udara yang disaring diukur dalam saluran atau pada Unit Penanganan Udara, dibandingkan dengan konsentrasi *upstream* untuk menentukan efisiensi total atau penetrasi dari filter terinstal.
- Kecepatan aliran udara hendaklah ditentukan dalam batas $\pm 30\%$ dari kecepatan yang telah ditetapkan sesuai dengan kecepatan aliran nominal dan keseragaman perlu dibuktikan sebelum dilakukan pengujian.
- Konsentrasi aerosol pada *upstream* hendaklah cukup untuk melakukan pembacaan partikel *downstream* yang signifikan secara statistik. Pengukuran populasi aerosol *upstream* yang dapat dilakukan secara fotometer atau DPC hendaklah dilakukan untuk memverifikasi konsentrasi dan homogenitas aerosol.
- Pengukuran konsentrasi aerosol *downstream* hendaklah dilakukan paling sedikit pada satu titik per sel filter setelah pencampuran udara *downstream* filter. Bila keseragaman tidak dicapai maka hendaklah dilakukan tes alternatif.
- Pengukuran hendaklah dilakukan pada beberapa lokasi tertentu pada permukaan datar, antara 30 – 100 cm dari permukaan *downstream* filter dalam saluran udara dan 2,5 cm dari dinding saluran.
- Pengukuran dari konsentrasi partikel *upstream* dari filter hendaklah diulang pada interval yang layak untuk meyakinkan stabilitas dari sumber aerosol.



Gambar 3. Prinsip Uji Kebocoran pada Filter yang Terpasang pada Saluran Udara

PETUNJUK TEKNIS SISTEM UDARA BERTEKANAN

DAFTAR ISI

	Hal.
1. Latar Belakang	1
2. Tujuan	1
3. Ruang Lingkup	1
4. Konsep Dasar dan Pertimbangan Desain	2
5. Persyaratan Kualitas	3
5.1 Persyaratan	3
5.2 Metode Pengujian Udara Bertekanan	6
6. Konfigurasi Sistem Udara Bertekanan dan Contoh Aplikasi	10
6.1 Memilih Kompresor	10
6.2 Memilih Filter	11
6.3 Tangki Penampung	12
6.4 Pemilihan Pengering	12
7. Sistem Pengendalian, Pemantauan, dan Perawatan	14
7.1 Sistem Pemantauan	14
7.2 Perawatan	15
8. Kualifikasi dan Validasi Sistem	15
8.1 Kualifikasi Instalasi (KI)	15
8.2 Kualifikasi Operasional (KO)	16
8.3 Kualifikasi Kinerja (KK)	16
9. Manajemen Risiko Mutu	16
10. Definisi dan Singkatan	16
11. Rujukan	17

1. LATAR BELAKANG

Udara bertekanan, sama seperti sistem penunjang lain, seperti Sistem Tata Udara, Air Murni ataupun Air untuk Injeksi berdampak langsung pada kualitas produk, oleh sebab itu termasuk kriteria kritis dalam industri farmasi. Adalah sangat penting mengendalikan kualitas dari Sistem Udara Bertekanan yang digunakan dalam pembuatan produk farmasi, terutama udara bertekanan yang berkontak langsung dengan produk, agar mutu obat yang diterima oleh pasien terjaga. Udara bertekanan dan gas lain seperti nitrogen yang digunakan dalam proses pembuatan bahan aktif dan pembuatan obat, jika tidak ditangani dengan tepat, akan mengontaminasi produk.

Kualitas udara bertekanan yang dihasilkan dari suatu Sistem Udara Bertekanan bervariasi; ada beberapa standar yang mengatur udara bertekanan, antara lain ISO 8573, ISPE. Petunjuk Teknis ini mencoba memberikan kesamaan persepsi antara industri farmasi dan inspektor dalam menginterpretasikan Pedoman CPOB.

2. TUJUAN

- Memberikan informasi kepada komunitas industri farmasi (praktisi dan otoritas pengawasan) dengan bahasa dan pemahaman yang sama mengenai kekritisannya udara bertekanan.
- Sebagai acuan dalam desain Sistem Udara Bertekanan.

3. RUANG LINGKUP

Petunjuk Teknis ini tidak memberikan baik persyaratan desain Sistem Udara Bertekanan yang terbaik atau yang harus diimplementasikan di industri farmasi maupun memberikan parameter untuk desain, tetapi memberikan pertimbangan yang perlu diambil pada saat mendesain atau melakukan kajian desain Sistem Udara Bertekanan.

Petunjuk Teknis ini ditujukan terutama pada udara bertekanan yang berkontak langsung dengan produk.

4. KONSEP DASAR DAN PERTIMBANGAN DESAIN

Rancangan Sistem Udara Bertekanan untuk industri farmasi berbeda dengan untuk industri lain, karena persyaratan/ spesifikasi udara bertekanan terutama untuk yang berkontak langsung dengan produk tidak sama. Ada 3 (tiga) parameter utama yang hendaklah ditetapkan dahulu, sebelum mendesain Sistem Udara Bertekanan:

- Kualitas udara bertekanan;
- Penggunaan udara bertekanan; dan
- Volume udara bertekanan yang dibutuhkan/ kapasitas.

Udara bertekanan yang keluar dari sebuah kompresor dapat mengandung semua atau sebagian dari kontaminan berikut:

- Partikel debu;
- Air dan uap air;
- Aerosol oli dan uap oli;
- Partikel (akibat gesekan); dan
- Mikroorganisme.

Sistem hendaklah didesain untuk menghilangkan kontaminan dan hendaklah dapat dikendalikan sampai ke hilir terhadap semua parameter di atas, begitu udara bertekanan dihasilkan. Pemantauan secara rutin hendaklah dilakukan sebelum didistribusikan, untuk memastikan kebersihan baik secara fisis maupun mikrobiologi.

Mikroorganisme yang tidak diinginkan hendaklah ditetapkan berdasarkan pada :

- Kegunaan produk;
- Sifat produk; dan
- Bahaya potensial terhadap konsumen.

Mekanisme pengendalian mencakup :

- Penyaringan partikel debu dan serpihan;
- Pemisahan yang dilanjutkan dengan pengeringan terhadap air dan uap air; dan
- Pemisahan yang dilanjutkan dengan filter adsorpsi aerosol oli dan uap oli.

Komposisi udara kering adalah sebagai berikut :

- | | |
|-------------|--------|
| • Nitrogen | 78 % |
| • Oksigen | 21 % |
| • Gas inert | 0,94 % |

- Karbon dioksida 0,03 %
- Lain-lain* 0,03 %

5. PERSYARATAN KUALITAS

5.1 Persyaratan

Spesifikasi kualitas udara ditentukan oleh 3 (tiga) komponen yang demi kepraktisan dikenal sebagai *PWO*:

- **P** (*Particle*);
- **W** (*Water*)/ *moisture content*; dan
- **O** (*Oil*)/ *oil vapor*.

Tabel 1. Kelas Kualitas Udara menurut ISO 8573-1:2010

Kelas Kualitas	Partikulat Jumlah Maksimum Partikel per m ³			Air <i>Titik Pengembunan Tekanan</i> (<i>Pressure Dew Point [PDP]</i>) (pada tekanan atmosfer)		Oli dan Uap Oli
	0,1 - 0,5 µm	0,5 – 1,0 µm	1,0 – 5,0 µm	°F	°C	mg/m ³
0	Sesuai Spesifikasi Kebutuhan Pengguna atau pembuat alat dan lebih ketat daripada Kelas 1					
1	≤ 20.000	≤ 400	≤ 10	-100	-70	≤ 0,01
2	≤ 400.000	≤ 6.000	≤ 100	-40	-40	≤ 0,1
3	-	≤ 90.000	≤ 1.000	-4	-20	≤ 1
4	-	-	≤ 10.000	37,5	3	≤ 5
5	-	-	≤ 100.000	44,6	7	> 5
6	-	-	-	50	10	> 5

* Termasuk karbon dioksida, debu, uap air bervariasi tergantung area

Tabel 1 menunjukkan klasifikasi udara bertekanan menurut ISO 8573-1:2010 yang memperlihatkan persyaratan kontaminan utama yang ada pada pasokan udara bertekanan sesuai dengan Kelasnya. ISO 8573-1:2010 tidak membedakan antara partikel viabel dan nonviabel.

Cara pembacaannya sebagai berikut:

Contoh Kelas 1.2.1 pada ISO 8573-1:2010

Mengandung ≤ 20.000 partikel ukuran $0,1 - 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$

Mengandung ≤ 400 partikel ukuran $0,5 - 1 \mu\text{m}/\text{m}^3$

Mengandung ≤ 10 partikel ukuran $1,0 - 5,0 \mu\text{m}/\text{m}^3$

Mengandung uap air PDP -40°C

Mengandung oli total (aerosol, cairan dan uap) $0,01 \text{ mg}/\text{m}^3$

ISO 8573 tentang Kualitas Udara bertekanan terdiri dari:

1. Part 1 : *Contaminants and Purity Classes*
2. Part 2 : *Test Methods for Aerosol Oil Content*
3. Part 3 : *Test Methods for Measurement of Humidity*
4. Part 4 : *Test Methods for Solid Particle Content*
5. Part 5 : *Determination of Oil Vapour and Organic Solvent Content*
6. Part 6 : *Determination of Content of Gases Contaminants*
7. Part 7 : *Test Methods for Viable Microbiological Contaminant Content*
8. Part 8 : *Contaminants and Purity Classes (By Mass Concentration of Solid Particle)*

Karena terlalu ketat, metode uji yang ada pada ISO secara umum belum dapat diterima oleh industri farmasi, sebab klasifikasi ISO tidak dibuat khusus untuk industri farmasi dan kemungkinan tidak dapat dijadikan pedoman yang terbaik dalam menetapkan kualitas udara bertekanan yang dibutuhkan (industri farmasi). Pedoman ISO lebih cocok untuk industri semikonduktor, karena sejumlah kecil partikel dengan ukuran kecil saja sudah dapat merusak IC atau prosesor. Dibandingkan dengan persyaratan lingkungan untuk pembuatan tablet yaitu 100.000 partikel ukuran $\leq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ dan 29.000 partikel ukuran $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ pada kondisi nonoperasional, maka akan sangat berlebihan bila persyaratan partikel pada udara bertekanan dimasukkan ke Kelas 1 atau 2 (ISO 8573).

Ada beberapa pendapat bahwa jumlah partikel dalam udara bertekanan minimal sama dengan persyaratan jumlah partikel di Kelas kebersihan ruang tersebut.

ISPE dalam pedoman udara bertekanan (*ISPE Good Practice Guide Processed Gases*) mengusulkan atribut kualitas untuk gas tergantung dari persyaratan produk atau proses, pada tabel berikut:

Tabel 2. Atribut Kualitas untuk Gas/ Udara Bertekanan

1. Kemurnian Gas	Dapat digunakan untuk gas inert seperti Nitrogen, menurut Monografi <i>USP/EU</i>
2. Kelembaban (aerosol atau uap air)	Aplikasi nonsteril atau steril $\leq 2,5$ g/kg (<i>dew point</i> - 40°C)
3. Hidrokarbon (kandungan oli)	$\leq 0,5$ mg/m ³
4. Impuritas Kimiawi Lain (hanya bila dapat diterapkan)	Berdasarkan teknologi generasi dan/ atau Monografi <i>USP/EU</i>
5. Bilangan Mikroba (aplikasi pada nonsteril)	Pedoman ambang batas hendaklah ditetapkan berdasarkan ambang batas <i>bioburden</i> produk. Tingkat yang umum ≤ 5 cfu/m ³
6. Bilangan Mikroba (aplikasi pada steril)	Sesuai persyaratan partikel viabel berdasarkan ambang batas <i>bioburden</i> area di mana produk terpapar terhadap gas bertekanan (misal, Kelas A, Kelas A/B, atau Kelas C)
7. Partikel (bilangan viabel dan nonviabel)	Biasanya sama dengan kondisi nonoperasional dari area yang dilayani

Di bawah ini adalah tabel persyaratan lingkungan pembuatan obat steril menurut proses pembuatannya, yang diambil dari Pedoman CPOB 2012:

Ukuran Partikel Kelas	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partikel/m ² yang diperbolehkan			
	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

Di mana untuk Kelas A/B klasifikasi partikel udara adalah ISO 14644 Kelas 5 nonoperasional, Kelas C adalah ISO Kelas 7, Kelas D adalah ISO Kelas 8 nonoperasional.

Dengan pertimbangan di atas dan tidak ada standar resmi CPOB/ GMP baik dari PIC/S, TGA, maupun FDA, maka disarankan penggunaan standar menurut pedoman ISPE.

5.2 Metode Pengujian Udara Bertekanan

Di bawah diuraikan metode pengujian untuk 3 (tiga) atribut penting udara bertekanan, yaitu:

- Kelembaban (*moisture content*);
- Kandungan hidrokarbon/ oli; dan
- Kandungan partikel dan mikroba (viabel).

5.2.1 Kelembaban

Walaupun secara umum metode uji ISO belum dapat diterima oleh industri farmasi, metode-metode di bawah ini tetap diambil dari ISO 8573 dengan tambahan dari beberapa sumber yang biasa digunakan di industri farmasi, yaitu:

- Spektroskopis;
- Kondensasi;
- Kimiawi;
- Elektris; dan
- Psikrometris.

Dalam praktek sehari-hari alat yang sering digunakan antara lain: *Dew Point Meter* (Gambar 1, 2 dan 3) dan *Hygrometer*. Cara kerja alat sederhana, hasil dapat dibaca langsung dengan menghubungkan ke alat. Uji ini mengukur kadar air udara bertekanan kering secara tidak langsung melalui pengukuran sampel.



Gambar 1.
Dew Point Meter



Gambar 2.
Dew Point Meter



Gambar 3.
Dew Point Meter

5.2.2 Kandungan Oli

ISO 8573 – 2 membagi pemeriksaan aerosol oli berdasarkan tingkat kontaminasi oli dalam udara bertekanan yaitu: uji aerosol oli A dan B.

ISO 8573 – 5 uji untuk uap oli dengan menggunakan pelarut organik (pada gas kromatografi).

Pada praktek sehari-hari, yang sering dipakai adalah alat pemantau model tube dengan standar pengukuran 0,1 – 10 mg/m³ (Gambar 4 dan 5), gas kromatografi dan filtrasi atau alat lain yang sesuai.



Gambar 4.
Draeger Tube



Gambar 5.
Draeger Multitest for Gases

5.2.3 Kandungan Partikel dan Mikroba (Viabel)

ISO 8573 – 7 menguraikan metode uji kandungan mikroba dengan menggunakan *slit sampler*, di mana udara dialirkan ke pelat agar. Mengenai partikel padat diuraikan pada ISO 8573 - 4, yang penerapannya tergantung dari batas konsentrasi dan ukuran dari partikel padat yang terdapat dalam udara bertekanan.

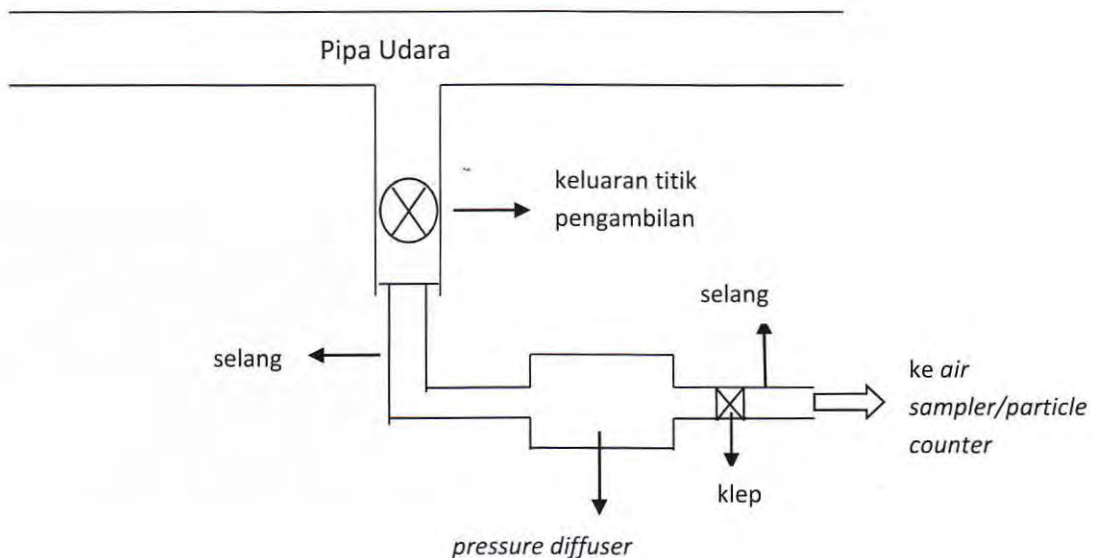


Gambar 6. *Handheld Particle Counter*



Gambar 7. *Desk Particle Counter*

Biasanya industri farmasi memerlukan alat *high pressure diffuser* untuk mengurangi tekanan udara bertekanan sebelum dihubungkan dengan *air sampler* atau penghitung partikel (*particle counter*), yang susunan hubungannya dilakukan menurut skematika sebagai berikut:



Gambar 8. Pengatur Tekanan

Pengukuran bisa juga dilakukan secara tidak langsung dengan mengalirkan udara bertekanan, yang sudah dikurangi tekanannya, ke dalam air yang sudah disaring kemudian partikel dihitung dengan alat penghitung partikel jika tanpa alat *Diffuser*.

Hasil pengukuran/ penghitungan partikel nonviabel dapat langsung dibaca, sedangkan untuk partikel viabel pembacaan dilakukan setelah pembiakan agar/ inkubasi.



Gambar 9. *Handheld Microbe Air Sampler*



Gambar 10. *Air Sampler*

5.2.4 Bahan Konstruksi Alat

Pemilihan jenis bahan untuk sistem gas, tergantung dari ada atau tidak ada risiko interaksi antara gas dan bahan yang digunakan.

- Baja tahan karat (*stainless steel*)
Baja tahan karat biasanya digunakan di area produksi:
 - ASTM 304 *stainless steel*, biasanya digunakan untuk produksi nonsteril.
 - ASTM 316 *stainless steel* untuk produksi steril.
- Tembaga *medical grade*
Biasanya disambung dengan baja tahan karat di area produksi.
- Plastik (contohnya *high density polyethylene*)
- Aluminium
- Baja karbon
Biasanya baja karbon galvanisasi dapat melindungi produk/ gas terhadap korosi.

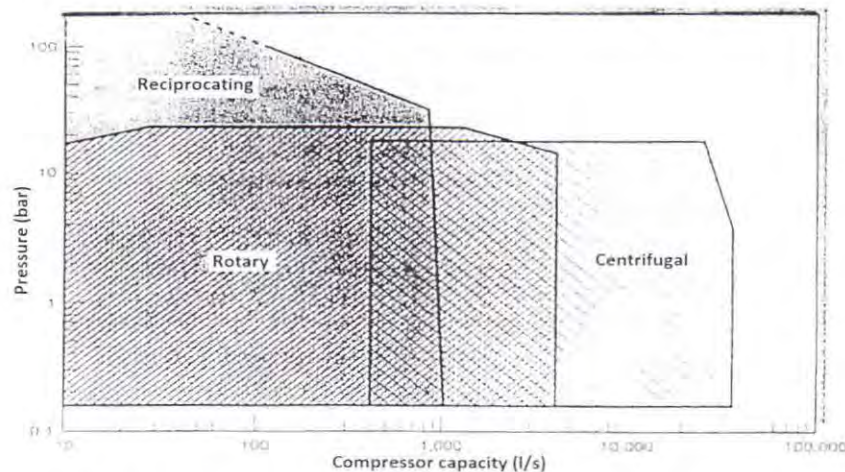
6. KONFIGURASI SISTEM UDARA BERTEKANAN DAN CONTOH APLIKASI

Sistem Udara Bertekanan untuk industri farmasi secara umum terdiri dari:

- Kompresor: berfungsi sebagai penghasil udara bertekanan, dalam hal ini lebih diutamakan menggunakan *oilfree lubricated compressor*. *Oilfree* bermakna tidak ada oli di area kompresi, tapi kompresor sendiri tetap memerlukan oli untuk melumas area gigi (*gear*) yang dipisahkan dengan menggunakan segel.
- Tangki udara digunakan untuk menyediakan kapasitas lonjakan (*surge*) untuk memenuhi kebutuhan proses puncak dan meminimalkan perubahan tekanan sistem selama periode permintaan puncak. Tangki ini juga berfungsi sebagai pendingin.
- Pengering: menghilangkan uap air.
- Filter: menghilangkan uap oli dan partikulat.
- Pipa distribusi: mendistribusikan udara ke titik pengguna pada tekanan dan kecepatan alir yang ditetapkan tanpa penurunan kualitasnya.
- Pengatur tekanan: mengurangi tekanan udara sampai ke batas yang ditetapkan untuk pengguna akhir.
- Perangkat kondensat: menguras akumulasi kondensat dari pipa.

6.1 Memilih Kompresor

Di bawah ini ditampilkan grafik sebagai pedoman untuk memilih jenis kompresor yang mempertimbangkan volume dan tekanan yang dibutuhkan.



Gambar 11. Kapasitas Kompresor dan Batas Tekanan

Kriteria utama dalam memilih kompresor adalah sebagai berikut :

- Tekanan udara yang dibutuhkan pada titik pengguna;
- Kapasitas volume yang dibutuhkan;
- Kualitas udara bertekanan yang diinginkan pada titik pengguna; dan
- Suhu maksimum di ruangan.

Untuk pemakaian yang berbeda dibutuhkan tipe kompresor yang berbeda.

6.2 Memilih Filter

Semua pasokan udara bertekanan membutuhkan filter untuk mengendalikan kadar oli dan jumlah partikulat.

6.2.1 Filter Sebelum Pengering

Biasanya terdiri dari :

- Filter serbaguna untuk mengurangi partikel; dan
- Filter berefisiensi tinggi untuk menghilangkan oli.

Filter ini akan mengurangi kandungan mikroba, air dan aerosol oli. Kualitas penurunan kandungan oli sama baik dengan yang dihasilkan oleh *non-oil lubricated compressor*.

6.2.2 Filter Setelah Pengering

Biasanya terdiri dari:

- Filter untuk menghilangkan debu;
- Filter karbon aktif;
- *Polishing filter* untuk mengurangi risiko sisa oli, jika menggunakan *oil-lubricated compressor*; dan
- Filter pada titik pengguna.

Sistem Udara Bertekanan secara umum tidak didesain untuk menghasilkan udara bertekanan yang steril; sterilisasi dicapai melalui filter final. Untuk titik pengguna kritis di mana terjadi kontak dengan produk, secara umum digunakan filter 0,22 μm dengan sambungan *nonshedding stainless steel* setelah filter.

Ada juga yang membagi filter pada titik pengguna sebagai berikut :

- Untuk partikulat viabel digunakan filter 0,22 μm (filter steril) hidrofobis, sedangkan untuk partikulat nonviabel digunakan filter 0,45-5 μm , tergantung dari desain dan persyaratan kualitas udara bertekanan. Untuk penggunaan nonsteril, bisa dipakai filter 0,45, 1 atau 1,2 μm .

- Khusus untuk pengisian aseptis, digunakan 2 (dua) filter steril ($0,22\ \mu\text{m}$) secara serial, di mana filter pertama dipasang di luar area pengisian aseptis, filter ke-2 dipasang sedekat mungkin dengan titik pengguna.

6.3 Tangki Penampung

Tangki penampung hendaklah memenuhi minimum persyaratan berikut:

- Terbuat dari *stainless steel* atau *mild steel*;
- Dilengkapi pelat yang mencantumkan tekanan operasional maksimum dan desain suhu;
- Dilengkapi dengan *safety valve pressure* yang diset pada angka tekanan masuk maksimum;
- Dilengkapi dengan manometer;
- Dilengkapi dengan drainase untuk kondensat; dan
- Lubang akses untuk inspeksi dan pembersihan.

6.4 Pemilihan Pengering

Pressure Dew Point (PDP) sangat tergantung dari tipe pengering yang dipasang. Ada 3 (tiga) tipe pengering yang penggunaannya tergantung dari spesifikasi yang diinginkan.

6.4.1 *Refrigeration dryers*

Umumnya dapat mencapai PDP +3 C

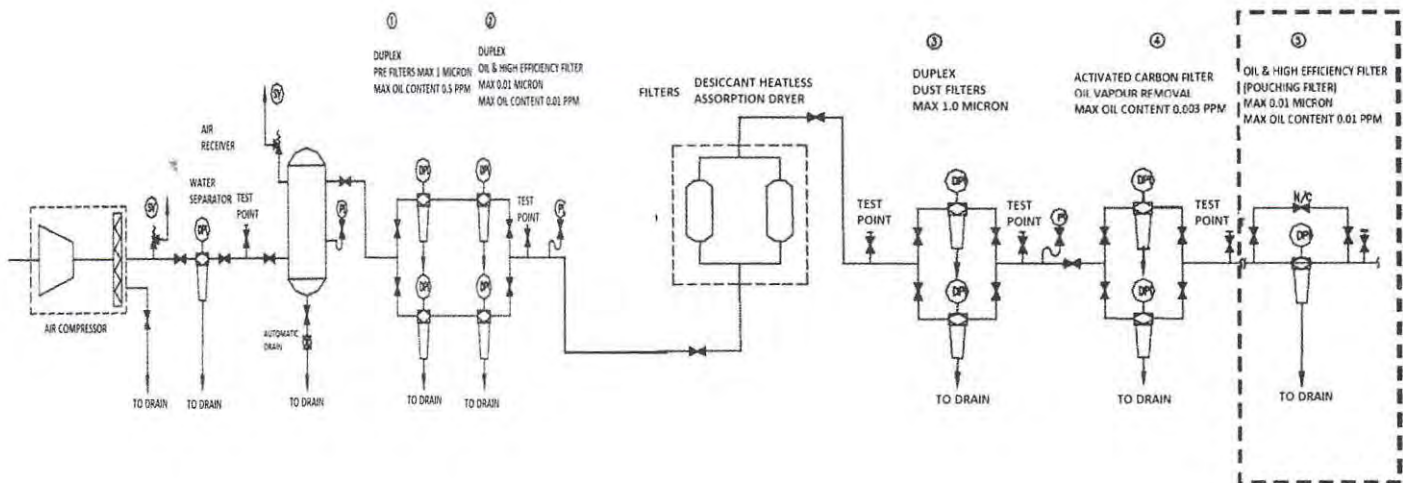
6.4.2 *Deliquescent (or absorption) dryers*

Dapat mencapai PDP sekitar +10 C

6.4.3 Pengering dengan Desikan (*Desiccant dryer*)

Dapat mencapai PDP -40 sampai -70 C

Berikut ini adalah skematika Sistem Udara Bertekanan:



Gambar 12. Skematika Sistem Udara Bertekanan

Konfigurasi di atas hanya sebagai contoh, baik susunan maupun komponennya dapat berubah tergantung dari kualitas udara bertekanan yang diinginkan.

7. SISTEM PENGENDALIAN, PEMANTAUAN DAN PERAWATAN

Peran sistem pengendalian, pemantauan dan perawatan adalah sangat penting, karena udara bertekanan tidak seperti material lain, yang pengujian dan pelulusannya dilakukan berdasarkan bets. Kualitas udara bertekanan yang ke luar setiap membuka kran tergantung dari kehandalan sistem yang terpasang, karena udara bertekanan tidak memerlukan pengujian sebelum digunakan.

Kinerja Sistem Udara Bertekanan hendaklah dipantau dan merupakan bagian dari program peninjauan tahunan (*annual review*), karena termasuk kategori kritis, oleh karena itu perlu dibuat tren yang dapat mendeteksi secara dini kinerja Sistem Udara Bertekanan apakah selalu berada dalam batas spesifikasi yang ditetapkan.

Tujuan dari sistem pengendalian udara bertekanan adalah:

- Agar dapat memenuhi persyaratan udara bertekanan yang diinginkan, dan
- Untuk memantau parameter tertentu, dengan cara memasang *interlock* dan alarm agar peralatan terlindung dari kerusakan sebelum waktu yang diharapkan.

Pada Sistem Udara Bertekanan, pengendalian berdampak terhadap efisiensi, ketahanan dan tingkat kepercayaan dari sistem. Teknologi saat ini memungkinkan pemantauan beberapa parameter secara *on-line*.

PDP adalah hal yang fundamental untuk dipantau; biasanya sensor pengendalian dihubungkan dengan sistem alarm. Pemantauan tekanan dan *PDP* lebih sederhana, tetapi pemantauan kandungan oli lebih rumit dan lebih mahal. Sebab itu hendaklah dilakukan analisis risiko dan keuntungannya; mungkin diprioritaskan hanya untuk sistem yang menggunakan kompresor tipe *oil-lubricated*.

7.1 Sistem Pemantauan

7.1.1 Tekanan dan Jam Kerja

Building Management System (BMS) dapat memantau kedua hal di atas dan dibuatkan tren jangka panjangnya, sehingga dapat menjaga sistem terhadap kebocoran.

7.1.2 *PDP*

Penggantian pengering dipengaruhi oleh tipe pengering yang digunakan. Kalibrasi alat pemantau *PDP* yang teratur sangat penting. Jika tidak, pembacaan alat pemantauan *PDP* menjadi kacau.

7.2 Perawatan

Seperti sistem perawatan rutin lain, hendaklah tersedia prosedur tetap untuk hal berikut:

- Ketersediaan oli;
- Penggantian filter;
Umur dari *coalescing filter* tidak hanya ditunjukkan oleh penurunan tekanan semata, tapi volume kontaminan yang diadsorpsi juga berpengaruh; sehingga frekuensi penggantian filter hendaklah ditetapkan.
- Pembuangan oli dan air/ uap air dari *line water trap* secara teratur;
- Tes kebocoran sepanjang jalur distribusi;
- Pemantauan kandungan oli; dan
- Program kalibrasi untuk sensor-sensor kritis.

Di samping perawatan, faktor keselamatan hendaklah diperhatikan, karena personil bekerja dengan udara bertekanan. Untuk itu spesifikasi bahan yang digunakan baik untuk tangki penampung maupun pipa hendaklah memenuhi persyaratan keselamatan kerja, begitu juga faktor kebisingan hendaklah jadi bahan pertimbangan. Tak kalah penting adalah kehandalan sistem; sistem hendaklah tetap dapat beroperasi, meskipun terjadi kegagalan pada komponen utama.

8. KUALIFIKASI DAN VALIDASI SISTEM

8.1 Kualifikasi Instalasi (KI)

KI hendaklah mencakup cek terhadap:

- Tipe dan kapasitas dari peralatan (kompresor, filter, dll.) secara rinci;
- Konfirmasi bahwa instalasi sesuai dengan spesifikasi;
- Spesifikasi material dengan sertifikatnya;
- Catatan pengelasan (*welding log*);
- Uji tekanan;
- Kalibrasi instrumen/ sensor;
- Kebersihan jaringan pipa atau "*blown clear*";
- Penandaan peralatan; dan
- Perawatan preventif.

8.2 Kualifikasi Operasional (KO)

KO meliputi :

- Uji kandungan parameter utama yaitu oli, air dan partikel (Particle, Water, Oil/ PWO); dan
- Pengujian instrumen pemantau.

8.3 Kualifikasi Kinerja (KK)

Bila hasil yang diperoleh sudah terpenuhi sesuai spesifikasi, maka uji viabel mikroorganisme dapat dilakukan.

KK juga mencakup pemantauan rutin pada titik pengguna, semua titik pengguna yang kritis hendaklah dicakup.

9. MANAJEMEN RISIKO MUTU

Pengkajian risiko hendaklah dilakukan untuk meminimalisasi risiko terhadap keamanan pasien dan kualitas produk.

Pengkajian risiko hendaklah mengidentifikasi risiko yang dihasilkan dalam:

- Aspek yang spesifik; dan
- Aspek yang kritikal.

dari desain yang diajukan.

Pendekatan manajemen risiko mutu hendaklah diterapkan terhadap seluruh siklus hidup (*life cycle*) dari Sistem Udara Bertekanan yang diuraikan sebagai berikut:

- Penyusunan Spesifikasi Kebutuhan Pengguna;
- Pembuatan dan pengkajian Sistem Udara Bertekanan;
- Penentuan cakupan uji verifikasi (*commissioning*, instalasi, uji fungsional dan kinerja);
- Penentuan batasan optimal dan skala program kalibrasi;
- Penyusunan program perawatan preventif yang sesuai;
- Penentuan cakupan dan frekuensi dari program pemantauan rutin; dan
- Memastikan asumsi yang dibuat pada kajian risiko terpenuhi saat sistem beroperasi.

10. DEFINISI DAN SINGKATAN

PDP : *Pressure Dew Point*

BMS : *Building Management System*

PWO : Particle, Water, Oil

URS : User Requirement Specifications, Spesifikasi Kebutuhan Pengguna

11. RUJUKAN

1. *ISO 8573*
2. *ISO 14644*
3. *ISPE, Good Practice Guide, Process Gases, 2011.*
4. *Kohan Anthony L, Plant Services & Operations Handbook, McGraw-Hill, Inc, 1995.*
5. *Gola Ed Dr, PhD, CIH, ISO Classes for Compressed Air Quality, TRI White Paper.*
6. *ISPE, PIC/s and ISPE workshop on Systems Approach to Quality Risk Management.*