

RINGKASAN HASIL INSPEKSI CPOB
INSPEKSI PT BIO FARMA
FASILITAS PRODUKSI BULK TETANUS GEDUNG 43 LANTAI 5, FASILITAS PRODUKSI BULK
HIB DAN TIFOID KONJUGAT GEDUNG 36 LANTAI 4, DAN FASILITAS PRODUKSI BULK TOXOID
DIFTERI GEDUNG 23 DAN GEDUNG 15

Nomor Inspeksi	LI/01/25/014
Tanggal Inspeksi	24 - 26 Februari 2025
Ruang Lingkup Inspeksi	Inspeksi dalam rangka: 1. Sertifikasi fasilitas produksi Bulk Tetanus Gedung 43 lantai 5 2. Pendalaman pemenuhan CPOB fasilitas produksi Bulk Hib dan Tifoid Gedung 36 lantai 4 3. Pendalaman pemenuhan CPOB fasilitas produksi Bulk Toxoid Difteri Gedung 23 dan Gedung 15
Cakupan Inspeksi	Area yang diinspeksi: 1. Fasilitas produksi Bulk Tetanus Gedung 43 lantai 5 : Fasilitas Produksi bulk termasuk ruang fermentasi dan persiapan media, panen dan filtrasi, pemekatan, detoksifikasi, fraksionasi dan pemurnian akhir dan filling DS, Looping system air murni dan WFI Lantai 5, sistem udara bertekanan Lantai 5, sistem tata udara Lantai 5 2. Fasilitas produksi Bulk Hib dan Tifoid Gedung 36 lantai 4 : Fasilitas Produksi bulk termasuk ruang pembuatan working seed, subculture, kultivasi, inaktivasi dan pemanenan, purifikasi single harvest, aktivasi konjugat, konjugasi dan filtrasi steril 3. Fasilitas produksi Bulk Toxoid Difteri Gedung 23 dan 15 : <i>Fermentor Room</i> Gedung 23 dan <i>Purification Room</i> Gedung 15 diamati melalui <i>viewing gallery</i>. Ruangan lainnya di Gedung 23 diamati melalui CCTV seperti <i>Seed Preparation Room</i> dan <i>Filtration Room</i>. 4. Laboratorium Pengujian Mutu Vaksin Bakteri (PMVB), Pengujian Mutu Kimia Fisika (PMKF) dan Pengujian Mutu Mikrobiologi (PMM) (Gedung 19 Lantai 3 dan Gedung 3 Lantai 3) 5. Gudang Bahan Baku dan Gudang Bahan Kemas (Gedung 20) Inspeksi mencakup semua aspek CPOB antara lain sistem mutu, manajemen risiko mutu dan <i>contamination control strategy</i>, pengendalian perubahan, penanganan penyimpangan, pengkajian mutu produk, sistem CAPA, personalia, bangunan dan fasilitas, sarana penunjang, peralatan, produksi, cara penyimpanan dan pengiriman obat yang baik, pengawasan mutu, keluhan dan penarikan produk, inspeksi diri dan audit pemasok, dokumentasi, kegiatan alih daya, serta kualifikasi dan validasi. Catatan: Untuk sistem pelulusan produk, audit pemasok, serta kegiatan alih daya mengacu pada hasil inspeksi 27-30 Agustus 2024.
Ringkasan Observasi	PT Bio Farma memiliki sistem mutu yang baik dan telah diimplementasikan dengan baik antara lain QRM, CCS, PQR, penanganan penyimpangan, pengendalian perubahan, penanganan keluhan dan sistem recall, internal audit dan eksternal audit, sistem CAPA, personalia dll. Secara umum, peralatan di area produksi dan laboratorium telah dilengkapi dengan prosedur pengoperasian dan pemeliharaan. Peralatan kritis dan sarana penunjang kritis telah dikualifikasi. Validasi transfer media, validasi proses, validasi metode analisis, validasi pembersihan, dan validasi desinfeksi telah didesain dan dilakukan.

Fasilitas Produksi Bulk Tetanus Toksoid

Bangunan dan fasilitas produksi vaksin tetanus di Gedung #43 PT Bio Farma dirancang sesuai dengan ketentuan CPOB untuk meminimalkan risiko kontaminasi mikroba dan partikulat, kontaminasi silang, risiko kesalahan, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat. Fasilitas ini memiliki area terbatas dengan sistem kontrol akses yang ketat, termasuk pengaturan alur personel dan material melalui airlock (PAL dan MAL) serta sistem interlock pada pintu untuk mencegah kontaminasi silang. Ruangan produksi diklasifikasikan mulai dari area umum hingga kelas A untuk proses aseptis, dengan desain bangunan menggunakan material tahan korosi, mudah dibersihkan, dan kedap udara guna menjaga kebersihan dan kualitas produk. Sistem alarm dan kontrol lingkungan diterapkan untuk memastikan tekanan udara dan aliran udara tetap sesuai standar.

Fasilitas produksi telah dilengkapi dengan berbagai peralatan utama untuk fermentasi, purnian, dan penyimpanan. Terdapat utilitas pendukung antara lain CIP/SIP system, freeze dryer, inkubator, freezer, dan refrigerator. Peralatan yang digunakan untuk memproses produk steril sudah terpasang dan sudah di kualifikasi sampai kualifikasi operasional. Desain peralatan sudah dipilih supaya dapat disterilisasi secara efektif dengan menggunakan uap, atau panas kering atau metode lain. Peralatan, fitting dan sarana lain sudah dirancang dan dipasang sedemikian rupa sehingga kegiatan, perawatan dan perbaikan dapat dilaksanakan dari luar area bersih. Sebagian besar proses sterilisasi sudah dilakukan setelah perakitan kembali selesai. validasi dan perawatan terencana termasuk uji integritas terhadap semua peralatan seperti sterilisator, sistem penanganan dan penyaringan udara (HEPA Filter), ventilasi udara dan filter gas sudah dilakukan.

Sarana penunjang kritis antara lain mencakup looping air murni, looping WFI, sistem tata udara, user point untuk clean steam, user point compressed air untuk area bionegatif, Sistem tata udara yang memadai untuk memisahkan area biopositif dan bionegatif telah tersedia namun perlu perbaikan dalam sistem penyangga udara yang berupa pass box. Sebagian besar sarana penunjang telah di kualifikasi hingga kualifikasi kinerja dengan hasil memenuhi syarat.

Fasilitas Produksi Bulk Hib dan Tifoid Konjugat

Fasilitas produksi terdiri dari area biopositif, area potensi biopositif dan area bionegatif. fasilitas terdiri dari area CNC, kelas D, kelas C dan kelas A/B. Area biopositif terdiri dari area Seed preparation, Fermentor, Staging. Area Biopositif dikungkung dengan memadai antara lain dengan desain bubble baik pada alur personel dan alur material, sehingga tekanan dari area dalam tidak mengkontaminasi area luar dan sebaliknya. Alur masuk dan keluar personel ke area biopositif juga telah menggunakan jalur yang berbeda. Sedangkan alur waste sebelum ke area bionegatif (ruang pencucian) terlebih dahulu akan melalui otoklaf disinfeksi.

Peralatan yang digunakan untuk proses produksi dan pengujian, serta peralatan penunjangnya telah tersedia dengan memadai. Adapun peralatan yang tersedia antara lain medium preparation vessel, inkubator, inokulum fermenter, cultivation fermenter, continuous separator, harvest tank, slurry vessel, TFF system, cold room, otoklaf untuk sterilisasi dan otoklaf untuk disinfeksi. Meskipun proses produksi Bulk Hib dan Tifoid dilakukan pada *shared*

facility, terdapat beberapa peralatan yang dedicated dan hanya digunakan pada proses produksi bulk Hib saja misal continuous separator dan harvest tank. Secara umum peralatan di area biopositif didesain *closed system*.

Fasilitas Produksi Bulk Toksoid Difteri

Fasilitas produksi Gedung 23 digunakan untuk proses Persiapan Bibit, Kultivasi, Panen, Pemekatan Toksin dan Detoksifikasi. Fasilitas terdiri dari area biopositif yang mencakup seed preparation room, fermentor room, filtration room. Fasilitas memiliki ruangan kelas C untuk area yang berhubungan dengan proses produksi, pengujian dan penyimpanan material steril, kelas D untuk area preparasi dan penyimpanan peralatan, area pre-washing room dan general area. Terdapat pemisahan area biopositif dan bionegatif dengan suplai AHU yang terpisah, sesuai dengan Denah Fasilitas produksi Toksoid Difteri Gedung 23 pembagian Zona AHU.

Peralatan utama yang digunakan di gedung 23 antara lain: Fermentor Kultivasi, Continuous Centrifuge, Filtration System, Collecting Tank, Ultrafiltration System, Ruangan Inkubator, Cold Room, Autoklaf Sterilisasi dan Autoklaf Disinfeksi. Terdapat penambahan alat fermentor yang saat ini masih dalam proses kualifikasi kinerja. Fermentor tersebut identik dengan fermentor eksisting, yang kedepannya dapat digunakan bergantian. Selain itu, terdapat penggantian alat Autoklaf Sterilisasi dan Autoklaf Disinfeksi yang telah selesai dikualifikasi.

Perubahan bermakna sejak inspeksi terakhir antara lain:

1. Fasilitas produksi Bulk Hib dan Tifoid Gedung 36 lantai 4, antara lain:
 - 1.1. Penghentian proses Bulk RBD, antara lain dengan pengeluaran AKTA, fumigasi, pelaksanaan visualisasi pola aliran udara. Saat ini sedang dilakukan re-klasifikasi ruang purifikasi kelas C.
 - 1.2. Perubahan monitoring perbedaan tekanan ruang menjadi Room to Room.
2. Fasilitas produksi Bulk Toksoid Difteri Gedung 23 dan 15, antara lain:
 - 2.1. Penambahan Fermentor ID No. 118-Ferm011 di Gedung 23. Fermentor telah dikualifikasi Juli - Agt 2024. PQ menunggu proses validasi di TW4 2025
 - 2.2. Penggantian Autoklaf Sterilisasi No. 118-Otok-05 dengan No. 118-Otok-08 dan Autoklaf Disinfeksi No. 118-Otok-05 dengan No. 118-Otok-09 di Gedung 23. Otoklaf telah dikualifikasi bulan Oktober 2024 (No. 118-Otok-08) dan Desember 2024 (No. 118-Otok-09).
 - 2.3. Resetting tekanan dan mengubah monitoring menjadi Room to Room di Gedung 15. Tekanan menggunakan konsep cascade, dan menghilangkan monitoring Room to Room pada airlock dengan grade cleanroom yang sama sesuai ISPE 2011. Resetting tekanan ruangan sudah dilakukan pada 26 Januari 2025, dan kualifikasi ruangan akan selesai bulan Februari 2025.
 - 2.4. Penambahan PW Generator. Telah dilakukan kualifikasi hingga PQ fase 2, namun saat ini suplai PW masih menggunakan Generator lama. Implementasi perubahan akan dilakukan setelah Juni 2025 dan akan diverifikasi pada inspeksi selanjutnya.

	Namun demikian, masih diperlukan perbaikan yang berkesinambungan dan komprehensif terhadap semua defisiensi yang telah diuraikan di atas terutama terkait pelaksanaan kualifikasi dan validasi, monitoring pelaksanaan CAPA dan desain bangunan dan fasilitas, dan peralatan, utamanya terhadap fasilitas laboratorium.
Kesimpulan	Berdasarkan hasil inspeksi, dapat disimpulkan bahwa pemenuhan CPOB di fasilitas Produksi Bulk Tetanus Gedung 43 lantai 5, fasilitas produksi Bulk Hib, dan fasilitas produksi Bulk Toxoid Difteri Gedung 23 dan Gedung 15 tergolong baik .