REKUALIFIKASI KINERJA ISOLATOR DI INDUSTRI FARMASI X DI JAKARTA

Putri Nur Azizah*, Aliya Nur Hasanah
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
Email korespondensi: putri20022@mail.unpad.ac.id
diserahkan 15/10/2024, diterima 25/11/2024

ABSTRAK

Kualifikasi merupakan proses dalam membuktikan bahwa alat, fasilitas, dan sistem penunjang telah dipasang dengan benar, beroperasi sesuai desain yang telah ditetapkan dan memberikan hasil yang konsisten dalam menjaga kualitas produk sesuai spesifikasi yang telah ditentukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kesesuaian antara prosedur pengujian dan hasil parameter rekualifikasi kinerja isolator dengan regulasi. Parameter yang diperiksa mencakup *air velocity*, air *flow smoke test*, integrity testing filter, suhu, kelembaban, jumlah partikel udara, uji mikrobiologi dengan *air sampler*, uji mikrobiologi dengan *settle plate*, dan uji mikrobiologi dengan *contact plate*. Hasil pemeriksaan *air velocity*, suhu, dan kelembaban TC (*Transfer Chamber*) kondisi *at rest* masing-masing 0,382±0,011 m/s; 22,26±0,691^{o}C; 43,92±2,351%. *Air velocity*, suhu, dan kelembaban OC (*Operation Chamber)* kondisi *at rest* masing-masing 0,392±0,011 m/s; 22,94±0,378^{o}C; 41,64±2,384%. *Air velocity*, suhu, dan kelembaban TC kondisi *in operation* masing-masing 0,378±0,0084 m/s; 23,16±1,113^{o}C; 43,98±2,449%. *Air velocity*, suhu, dan kelembaban OC kondisi *in operation* masing-masing 0,388±0,011 m/s; 23,70±0,748^{o}C; 41,96±1,797%. Hasil *smoke test* menunjukkan aliran udara laminar. Hasil pengukuran *integrity testing filter* pada filter 1, 2, dan 3 masing-masing 0,00137±2,5459x10-5%; 0,00012±0,00021%; 0,00098±3,3333x10-5%. Jumlah partikel udara ≥ 0.5 µm dan ≥ 5 µm paling tinggi masing-masing 79 dan 2 partikel. Hasil uji mikrobiologi metode air *sampler, settle plate*, dan *contact plate* tidak menunjukkan pertumbuhan mikroba. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, sistem isolator dapat digunakan kembali karena semua parameter telah memenuhi syarat dan prosedur pengujian telah sesuai regulasi internasional maupun nasional.
Kata kunci: isolator, rekualifkasi kinerja, obat kanker

ABSTRACT

Qualification is proving that the equipment, facilities, and supporting sistems have been installed correctly, operate according to the established design, and provide consistent results in maintaining product quality according to the specified specifications. This study was conducted to determine the suitability between the testing procedures and the results of the isolator performance requalification parameters with regulations. The parameters examined include air velocity, air flow smoke tests, integrity testing filters, temperature, humidity, number of air particles, microbiological tests with air samplers, microbiological tests with settle plates, and microbiological tests with contact plates. The results of the examination of air velocity, temperature, and humidity TC (Transfer Chamber) at rest conditions were 0.382 ± 0.011 m/s; 22.26 ± 0.691°C; 43.92 ± 2.351%. Air velocity, temperature, and humidity OC (Operation Chamber) at rest conditions were 0.392 ± 0.011 m/s; 22.94 ± 0.378°C; 41.64 ± 2.384%. Air velocity, temperature, and humidity TC in operation conditions are 0.378±0.0084 m/s; 23.16±1.113°C, and 43.98±2.449%, respectively. Air velocity, temperature, and humidity OC in operation conditions are 0.388±0.011 m/s, 23.70±0.748°C, and 41.96±1.797%. The smoke test results show laminar airflow. The results of filter integrity testing measurements on filters 1, 2, and 3 are 0.00137±2.5459x10^{-5}; 0.00012±0.00021%; 0.00098±3.3333x10^{-5}, respectively. The number of air particles ≥ 0.5 µm and ≥ 5 µm was the highest at 79 and 2 particles, respectively. The results of microbiological tests using the air sampler, settle plate, and contact plate methods did not show microbial growth. Based on the results of the study, the isolator sistem can be reused because all parameters have met the requirements and the testing procedures have complied with international and national regulations.
Keywords: isolator, performance qualification, cancer drug

PENDAHULUAN

Obat merupakan campuran bahan yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi dalam menetapkan diagnosis, mencegah, menyembuhkan, memulihkan, dan meningkatkan kesehatan serta kontrasepsi untuk manusia (Kemenkes, 2016). Kualitas suatu obat harus dijaga dari awal perancangan sampai digunakan oleh pasien (Parshuramkar et al., 2023). Salah satu hal yang perlu dikendalikan untuk menjaga kualitas obat yaitu kondisi lingkungan. Kondisi lingkungan yang harus ditinjau yaitu suhu, kelembaban, tekanan udara, jumlah partikel udara, dan jumlah mikroba (BPOM, 2024).

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali dan terdistribusi ke bagian tubuh lainnya (Brown et al., 2023). Obat kanker merupakan obat yang dapat membunuh sel kanker, tetapi obat ini juga dapat membunuh sel sehat (Ferreira, 2024). Oleh karena itu personil yang akan melakukan kontak langsung dengan obat kanker harus menggunakan Alat Pelindung Diri (APD) yang lengkap. Selain itu, personil harus bekerja di dalam isolator.

Isolator merupakan sistem yang dibuat untuk melindungi produk farmasi dari kontaminasi mikroba dan melindungi operator dari bahan berbahaya yang digunakan selama produksi (FDA, 2004). Oleh karena itu, isolator merupakan sistem yang sangat kritis dalam pembuatan obat kanker. Dalam memastikan kualitas produk dan keamanan personil, semua alat yang digunakan termasuk isolator harus terkualifikasi (BPOM, 2024).

Kualifikasi adalah proses untuk membuktikan dan mendokumentasikan bahwa alat, fasilitas, dan sistem penunjang dipasang dengan benar, bekerja sesuai dengan parameter yang telah ditentukan untuk memberikan hasil yang diharapkan (Budiyono & Parjono, 2019). Tahap kualifikasi terdiri dari 7 tahap yaitu menentukan Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP), Kualifikasi Desain (KD), *Factory Acceptance Testing* (FAT)/*Site Acceptance Testing* (SAT), Kualifikasi Instalasi (KI), Kualifikasi Operasional (KO), Kualifikasi Kinerja (KK), dan Kualifikasi Ulang (BPOM, 2024).

Pada umumnya KO dilakukan setelah KI, tetapi KI dan KO dapat dilakukan secara bersama jika alat tidak terlalu kompleks (BPOM, 2024). KK perlu dilakukan untuk memberikan bukti bahwa alat atau sistem mencapai spesifikasi yang telah ditentukan menggunakan produk yang akan dipasarkan. Kualifikasi ulang dilakukan secara berkala pada periode tertentu untuk memastikan bahwa alat atau sistem memberikan hasil yang konsisten sesuai spesifikasi. Jika alat mengalami masalah selama produksi rutin, maka kualifikasi dapat diulang mulai dari tahap awal. Jika alat tidak ada masalah, maka kualifikasi dapat dimulai dari KK.

Industri farmasi PT X yang memproduksi obat kanker harus memastikan bahwa sistem isolator yang digunakan yang telah digunakan selama bertahun-tahun masih dapat memberikan perlindungan terhadap produk maupun personilnya. Suhu dan kelembaban yang tidak sesuai akan merusak zat aktif dalam produk sehingga efektifitas menurun. Kebocoran pada isolator dapat membahayakan operator dan produk karena zat berbahaya dapat terpapar langsung ke lingkungan luar serta meningkatkan resiko kontaminasi produk dari lingkungan luar. Oleh karena itu, penting dilakukan rekualifikasi kinerja pada sistem isolator mencakup pemantauan lingkungan dan kebocoran pada isolator.

Rekualifikasi kinerja dapat memberikan gambaran yang sebenarnya selama aktivitas produksi berlangsung. Penelitian ini bertujuan untuk memeriksa kesesuaian antara hasil dan

prosedur pengujian rekualifikasi kinerja dengan regulasi internasional maupun nasional. Penulisan artikel ini menjadi inovasi baru karena belum ada artikel yang membahas terkait rekualifikasi kinerja pada sistem isolator. Artikel ini tidak hanya berfokus pada hasil pemeriksaan teknis isolator, tetapi juga akan dibahas dampak dan solusi dalam mengatasi masalah yang mungkin terjadi pada isolator.

BAHAN DAN METODE

Alat yang digunakan meliputi Isolator (Shinva), *integrity tester, anemometer,* benang, *velocity* meter, *smoke tester*, *portable particle counter,* MAS-100, *thermohygrometer,* dan inkubator. Penelitian ini dilakukan di industri farmasi yang berfokus pada produk obat kanker PT X di daerah Jakarta. Metode pengambilan data dilakukan secara aktual di lapangan.

Tahap pertama penelitian dimulai dengan penentuan objek penelitian. Objek penelitian yang dipilih adalah isolator yang berada di ruang kelas C di salah satu industri farmasi onkologi daerah Jakarta. Alat ukur harus dipastikan sudah dikalibrasi. Pastikan ruangan sudah difumigasi dengan H_2O_2 35% selama 4 jam. Pastikan *utility* kebutuhan mesin tersedia.

Pemantauan dilakukan pada 2 kondisi yaitu *at rest* dan *in operation* masing-masing selama 5 hari (European Union, 2022). Pemantauan dilakukan di transfer *chamber* dan *operation chamber*. Kemudian, pengambilan data dilakukan untuk mendapatkan hasil dari parameter kritis kualifikasi kinerja. Parameter kritis yang diperiksa meliputi air *velocity, airflow smoke test*, suhu, kelembaban, jumlah partikel, jumlah mikroba, dan *integrity testing filter.*

Data yang telah didapatkan selanjutnya dibandingkan dengan persyaratan yang tercantum pada standar regulasi di Indonesia yaitu Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) dan internasional yaitu *Good Manufacturing Practice* (GMP). Berikutnya, hasil parameter kritis disimpulkan untuk menilai kinerja isolator dan kesesuaian prosedur pengujian dengan regulasi.

Pemeriksaan Air *Velocity*

Pemeriksaan air *velocity* dilakukan di Tengah filter *High Efficiency Particulate Absorbing* (HEPA) menggunakan anemometer pada jarak 15 cm dari HEPA filter. Jumlah HEPA filter yang periksa yaitu ada 3 masing-masing 1 HEPA di *transfer chamber* dan 2 HEPA di *operation chamber.* Hasilnya dicatat dan dibandingkan dengan nilai keberterimaan (European Union, 2022).

Pemeriksaan Air *Flow Smoke test*

Pemeriksaan air *flow smoke test* dilakukan dengan menggunakan *air trace smoke tester.* Kemudian, aliran udara didokumentasikan dengan video *recorder* (USP, 2019).

Pemeriksaan *Integrity Testing Filter*

Pemeriksaan *integrity testing filter* dilakukan dengan menggunakan *integrity tester.* Pemeriksaan ini dilaksanakan 6 bulan sekali untuk kelas A (European Union, 2022). Pengukuran dilakukan pada 9 titik (3 titik atas, 3 titik tengah, dan 3 titik bawah) untuk setiap filter. Setiap titik dilakukan 2 kali pengukuran.

Pemantauan Suhu dan Kelembaban

Pemantauan suhu dan kelembaban menggunakan thermohygrometer. Satuan suhu dan kelembaban masing-masing ^oC dan RH. Terdapat 2 titik sampling masing-masing berjumlah 1 titik di *transfer chamber* dan *operation chamber*. Alat diletakkan di sampling point yang telah ditentukan selama 15 menit sampai stabil. Hasilnya dicatat

dan dibandingkan dengan nilai keberterimaan (European Union, 2022).

Pemeriksaan Jumlah Partikel Udara

Pemeriksaan jumlah partikel udara menggunakan *particle counter.* Titik yang disampling berjumlah 2 titik masing-masing 1 titik di *transfer chamber* dan *operation chamber.* Alat diletakkan di beberapa titik sampling di dalam isolator. Alat akan mengambil udara melalui selang yang terhubung dengan alat selama 10 menit setiap titik sampling. Ukuran partikel yang dihitung yaitu berukuran ≥ 0,5 µm dan ≥ 5 µm (BPOM, 2024; ISO, 2015). Pengukuran setiap titik sampling dilakukan 3 kali.

Uji Mikrobiologi dengan Air Sampler

Jumlah titik sampling metode air sampler masing-masing 1 titik di *transfer chamber* dan *operation chamber*. Cawan petri dalam kondisi terbuka yang telah berisi media dimasukkan ke dalam air sampler MAS-100. Tutup cawan petri dengan penutup alat. Atur volume udara yang akan disampling sesuai kelas ruangan yang dilakukan pemantauan. Setelah alat selesai melakukan pemaparan, cawan dikeluarkan dari alat, lalu cawan petri dan alat ditutup kembali (European Union, 2022).

Cawan petri diserahkan ke laboratorium QC melalui *passbox*. Inkubasi pada suhu 20-25^{o}C selama 5 hari, lalu dilanjutkan 30-35^{o}C selama 2 hari. Kemudian, jumlah mikroba dihitung (BPOM RI, 2013).

Uji Mikrobiologi dengan *Settle plate*

Jumlah titik sampling metode air sampler yaitu 1 titik di *transfer chamber* dan 3 titik di *operation chamber. Settle plate* berisi media agar trypticase 90 mm dibuka dengan keadaan tutup petri masih menempel pada bagian pinggir cawan petri. *Settle plate* diletakkan pada titik yang sudah ditentukan di dudukan yang telah disediakan yaitu berjarak 0,8-1,5 meter dari lantai dan sedikit lebih tinggi dari meja kerja. Pemaparan dilakukan selama 4 jam selama isolator digunakan (BPOM, 2024).

Settle plate diserahkan ke laboratorium *Quality Control* (QC) melalui *passbox*. Inkubasi pada suhu 20-25oC selama 5 hari, lalu dilanjutkan 30-35oC selama 2 hari. Kemudian, jumlah mikroba dihitung (BPOM RI, 2013).

Uji Mikrobiologi dengan *Contact Plate*

Jumlah titik sampling metode air sampler masing-masing 4 titik di *transfer chamber* dan *operation chamber. Contact plate* berisi media agar trypticase 55 mm dibuka. Pastikan area yang diuji dalam keadaan kering. Tempelkan permukaan media pada titik sampling selama 30 detik. Kemudian, tutup *contact plate* setelah dipapar. Area yang telah disampling dibersihkan dengan alkohol 70% (BPOM RI, 2013).

Cawan petri diserahkan ke laboratorium QC melalui *passbox*. Inkubasi pada suhu 20-25^{o}C selama 5 hari, lalu dilanjutkan 30-35^{o}C selama 2 hari. Kemudian, jumlah mikroba dihitung (BPOM RI, 2013)

Analisis Data

Data yang diukur sebanyak 3 kali atau lebih dalam satu waktu harus dibuat dalam bentuk rata-rata plus minus standar deviasi terlebih dahulu. Sedangkan, data yang hanya diukur 1 kali dalam satu waktu dapat langsung dibandingkan dengan standar regulasi di Indonesia yaitu CPOB 2024 maupun internasional yaitu *Good Manufacturing Practice* (GMP). Berikutnya, dilakukan pengambilan kesimpulan untuk menilai kinerja isolator dan kesesuaian prosedur pengujian dengan regulasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan Air *Velocity*

Air *velocity* merupakan kecepatan udara yang bergerak di dalam ruangan (Skilling & Munro, 2016). Kecepatan aliran udara diatur dengan sistem *Heating, Ventilation,* and Air *Conditioning* (HVAC) (Tomasoa et al., 2022). Kecepatan aliran udara harus terkontrol untuk mencegah partikel dan mikroorganisme terkumpul pada satu titik serta mengontrol suhu dan kelembaban ruangan (Hefnita et al., 2023). Gambar isolator dapat dilihat pada Gambar 1.

Menurut European Union (2022) Annex 1 disebutkan bahwa syarat air *velocity* ruang kelas A yaitu 0,36-0,54 m/s . Aliran udara yang terbentuk merupakan aliran udara laminar sehingga kontaminan akan dikeluarkan melalui *supply out* untuk mencegah penumpukan partikel atau mikroba di dalam ruangan yang dapat membahayakan produk dan personil (Farkhani & Musfiroh, 2024). Kecepatan aliran udara yang terlalu tinggi dapat menyebabkan turbulensi sehingga kontaminan menyebar ke seluruh ruangan (Sutiono & Lubis, 2024). Sedangkan aliran udara yang terlalu rendah menyebabkan terkumpulnya partikel dan mikroorganisme pada satu titik (Hefnita et al., 2023). Hal ini membahayakan karena dapat beresiko tinggi mencemari produk.

Berdasarkan hasil yang dapat dilihat pada Tabel 1 menunjukkan bahwa sistem HVAC bekerja dengan baik karena air *velocity* berada pada rentang 0,36 sampai 0,54 m/s. Sistem HVAC yang baik pada isolator dapat menciptakan kebersihan yang optimal di dalam ruangan sehingga dapat mencegah kontaminasi ke dalam

Gambar 1. Isolator Shinva

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Air *Velocity*

Kondisi	Nama *Chamber*	Rata-Rata (m/s)	Disposisi	Kriteria Keberterimaan
At Rest	TC	0,382±0,011	MS	0,36-0,54 m/s
	OC	0,392±0,011	MS	
In Operation	TC	0,378±0,0084	MS	
	OC	0,388±0,011	MS	

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat; OC: *Operation Chamber*; TC: *Transfer Chamber*

Tabel 2. Hasil *Smoke Test* Kondisi *In Operation*

Hari Ke-	Hasil	Disposisi
5	Asap (smoke) segera turun ke arah bawah dengan lancar	MS

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat

produk (European Union, 2022).

Pemeriksaan *Air Flow Smoke test*

Air flow *smoke test* adalah metode yang digunakan untuk memverifikasi arah aliran udara. Pola pergerakan asap yang disemprotkan ke beberapa titik dalam ruangan dapat menggambarkan arah aliran udara. Area yang diperiksa yaitu sekitar perimeter, *gloves*, dan posisi tengah *chamber*. Asap yang turun ke arah bawah dengan lancar menunjukkan bahwa aliran udara memiliki aliran laminar (Borgonje et al., 2022).

Pola turbulensi dapat terlihat jika asap bergerak secara acak dan tidak teratur (Muthia et al., 2018). Pengujian arah aliran udara dapat digunakan untuk menilai kemungkinan adanya masalah pada sistem ventilasi atau HVAC seperti kebocoran yang mungkin tidak terlihat dengan cara lain. Jika turbulensi terdeteksi, maka perlu segera dilakukan perbaikan ventilasi segera oleh teknisi.

Pengujian dilakukan hanya 1 hari yaitu pada hari ke-5 kondisi *in operation* karena kondisi tersebut dapat memberikan Gambaran yang akurat terkait aliran udara yang bergerak dalam ruangan selama aktivitas produksi berlangsung. Sedangkan pada kondisi *at rest* tidak ada aktivitas manusia yang dapat menyebabkan perubahan aliran udara. Berdasarkan Tabel 2 menyatakan bahwa hasil memenuhi syarat karena asap segera turun ke arah bawah dengan lancar setelah disemprotkan. Hal ini menunjukkan bahwa arah aliran udara di dalam isolator merupakan aliran laminar. Aliran laminar pada kelas A dapat menyediakan lingkungan yang bersih pada ruangan. Aliran laminar dapat menghasilkan aliran udara yang bergerak teratur dengan kecepatan yang stabil dan mendorong partikel di udara menuju ventilasi untuk dikeluarkan dari ruangan.

Pemeriksaan *Integrity Testing Filter*

Pemeriksaan integrity *testing filter* digunakan untuk memeriksa potensi kebocoran pada filter HVAC menggunakan *integrity tester* (Widiana & Hermanto, 2019). Hasil pemeriksaan *Integrity Testing Filter* dapat dilihat pada Tabel 3 Pemeriksaan ini dilakukan 1 hari sebelum pemantauan suhu, kelembaban, jumlah partikel, dan mikrobiologi kondisi *at rest*. Pemeriksaan kebocoran pada filter HVAC yang dideteksi dari awal sebelum pengujian tahap berikutnya dapat mencegah kontaminasi produk. Hal ini dapat mengurangi resiko kegagalan proses kualifikasi kinerja isolator.

Tipe HEPA *filter* kelas A yang digunakan yaitu H14 karena memiliki efektivitas yang tinggi dalam menyaring partikel dan mikroorganisme dibanding dengan tipe lainnya (Diao & Yang, 2021). Filter HVAC berfungsi untuk menyaring debu, kotoran, dan partikel kecil dari udara sebelum didistribusikan ke ruangan (Kusnadi et al., 2024). Filter HVAC yang mengalami kebocoran dapat menyebabkan partikel masuk ke dalam ruangan. Selain itu, *filter* yang bocor dapat menyebabkan kelembaban atau air masuk ke dalam sistem HVAC sehingga jamur dan bakteri dapat tumbuh pada kondisi tersebut. *Filter* HVAC yang bocor dapat menyebabkan tekanan udara yang lebih besar ke dalam ruangan sehingga udara terdorong lebih cepat melalui celah yang bocor. Hal ini menimbulkan suara bising yang dapat mengganggu operator.

Tabel 3 menyatakan bahwa ke-3 filter memenuhi syarat dengan efisiensi yang sangat tinggi karena nilainya kurang dari 0,005% sesuai dengan syarat yang telah ditetapkan oleh ISO 29463-3 (2011). Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada kebocoran pada HEPA filter. Oleh karena itu, dapat diasumsikan bahwa tidak ada

Tabel 3. Hasil Pengukuran *Integrity Testing Filter*

Filter Ke-	Tipe Filter	Dimensi Filter	Efisiensi	Syarat	Rata-Rata (%)	Disposisi
1	H14	61,2 x 61,2 cm	99,99	0,005%	0,00137±2,5459 x 10-5	MS
2	H14		99,99		0,00012±0,00021	MS
3	H14		99,99		0,00098±3,3333 x 10-5	MS

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat

kerusakan pada filter HVAC.

Pemantauan Suhu dan Kelembaban

Suhu dan kelembaban di dalam isolator sangat penting dalam melindungi produk dan alat. Suhu yang terlalu rendah atau terlalu tinggi dapat merusak struktur beberapa zat aktif seperti terbentuknya kristal atau perubahan warna sediaan sehingga menurunkan efektifitas obat (Kim et al., 2023; Tan et al., 2021).

Kelembaban yang tinggi dapat menjadi lingkungan yang menguntungkan bagi mikroorganisme seperti jamur dan bakteri untuk tumbuh sehingga beresiko mencemari produk (Purnowo et al., 2024). Beberapa material isolasi seperti busa bisa menyerap kelembaban yang dapat mengurangi daya isolasi serta menjadi tempat pertubuhan jamur dan bakteri. Kelembapan yang terlalu tinggi juga dapat menyebabkan bahan logam dari isolator mengalami korosi (Zaffora et al., 2021).

Sedangkan suhu yang terlalu tinggi dapat menyebabkan zat aktif terdegradasi sehingga obat menjadi tidak efektif (Iswandi, 2022). Suhu panas dapat merubah sifat fisik material isolator sehingga mengurangi kemampuannya dalam mengisolasi zat zat berbahaya. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengaturan dan pengendalian suhu yang sesuai untuk isolator dan produk. Syarat penerimaan suhu untuk bekerja di dalam isolator yaitu maksimal 25^{o}C dan kelembapan maksimal 55%.

Hasil pemantauan suhu dan kelembaban dalam isolator yang dapat dilihat pada Tabel 4 menyatakan bahwa suhu dan kelembapan isolator kondisi *at rest* dan *in operation* memenuhi syarat. Hasil pengukuran suhu dan kelembaban isolator menunjukkan kurang dari batas maksimal yang ditetapkan. Kondisi ini membuktikan bahwa sistem pengendali suhu dan kelembaban pada isolator bekerja dengan baik.

Pemeriksaan Jumlah Partikel Udara

Partikel udara berasal dari berbagai sumber alami dan buatan manusia seperti debu, *pollen*, uap air, mikrooganisme dan polutan lain (Bonassi et

Tabel 4. Hasil Pemantauan Suhu dan Kelembaban Kondisi *At Rest* dan *In Operation*

Kondisi	Nama *Chamber*	Rata-Rata T (OC)	Rata-Rata RH (%)	Disposisi	Kriteria Keberterimaan
At Rest	TC	22,26±0,691	43,92±2,351	MS	T (OC): Max 25^{O}C RH (%): Max 55
	OC	22,94±0,378	41,64±2,383	MS	
In Operation	TC	23,16±1,113	43,98±2,449	MS	
	OC	23,70±0,748	41,96±1,797	MS	

Keterangan: Max: Maksimal; MS: Memenuhi Syarat; OC: *Operation Chamber*; RH (%): Kelembaban; T (OC): Suhu; TC: *Transfer Chamber*

al., 2016). Partikel ini tersebar di dalam udara dan sangat kecil sehingga sulit untuk menghilangkan sepenuhnya di dalam ruangan. Meskipun telah digunakan *filter* untuk menyaring udara, tidak ada sistem penyaring yang dapat menghilangkan semua partikel karena beberapa partikel sangat kecil dan bisa menembus *filter* (Hammond et al., 2021). Oleh karena itu, BPOM (2024) mengatur bahwa jumlah partikel udara untuk ruang kelas A kondisi operasional dengan ukuran partikel ≥ 0,5 µm maksimal 3.520 partikel dan ukuran partikel ≥ 5 µm maksimal 20 partikel.

Jumlah partikel udara yang melebihi syarat akan menyebabkan produk terkontaminasi partikel. Jika partikel udara mengandung mikroorganisme seperti jamur dan bakteri dapat menyebabkan infeksi pada pasien yang menggunakan produk tersebut. Paparan jangka Panjang dengan jumlah partikel udara yang berlebihan dapat menyebabkan gangguan pernapasan bagi operator yang memproduksi obat tersebut (Ikhtiar et al., 2024). Selain itu, partikel yang terdapat pada sediaan injeksi dapat menyebabkan pleubitis bahkan kematian pada pasien (Liu & Hutchinson, 2024).

Berdasarkan hasil pemeriksaan jumlah partikel udara pada Tabel 5 menyatakan bahwa jumlah partikel udara isolator kondisi *at rest* dan in operation kurang dari batas maksimal yang telah ditetapkan. Hasil ini membuktikan bahwa sistem ventilasi dan filter tata udara bekerja dengan baik.

Uji Mikrobiologi dengan *Air Sampler*

Uji mikrobiologi dengan metode air sampler dalam isolator perlu dilakukan untuk menilai kualitas udara isolator. Lingkungan yang terkontaminasi mikroba dapat menyebabkan kerusakan material isolator sehingga mengalami penurunan kinerja. Uji mikrobiologi penting untuk memastikan lingkungan isolator terbebas dari kontaminasi mikroba yang dapat membahayakan produk dan kesehatan manusia (Ikhtiar et al., 2024). Selain itu, pengukuran jumlah mikroba dapat memberikan gambaran kinerja sistem filter pada sistem ventilasi. Jika jumlah mikroba meningkat, maka artinya filter pada sistem ventilasi bermasalah sehingga perlu diperbaiki.

Uji mikrobiologi dengan metode *air sampler* hanya dapat memberikan informasi tentang jenis dan jumlah mikroba yang ada di udara, tetapi tidak bisa mendeteksi mikroorganisme yang menempel pada permukaan fasilitas atau peralatan (Trsan et al., 2019). Jumlah mikroba dengan metode air sampler pada kondisi *at rest* dan in operation dibatasi yaitu harus kurang dari 1 cfu/m^3 (BPOM, 2024).

Alert limit merupakan batas peringatan awal yang menunjukkan potensi masalah. Batas ini untuk memberikan gambaran bahwa sistem atau alat mengalami penurunan kualitas sehingga perlu dilakukan pemantauan lebih lanjut untuk memastikan bahwa Sedangkan *Action Limit* merupakan batas peringatan yang menunjukkan terdapat masalah serius yang membutuhkan tindakan (Roesti & Goverde, 2020).

Berdasarkan data yang telah didapatkan pada Tabel 6 menyatakan bahwa hasil uji mikrobiologi metode *air sampler* memenuhi syarat karena kurang dari 1 cfu/m^3. Hal ini membuktikan bahwa tidak ada bakteri di udara ruangan isolator. Data ini dapat menunjukkan bahwa udara yang masuk ke dalam ruang isolator merupakan udara yang bersih bebas dari mikroba. Kondisi ini memberikan gambaran kinerja HVAC yang bekerja dengan baik.

Uji Mikrobiologi dengan *Settle Plate*

Uji mikrobiologi isolator dengan settle plate digunakan untuk memonitor dan mengevaluasi jumlah mikroba yang terbawa

Tabel 5. Jumlah Partikel Udara Kondisi *At Rest* dan *In Operation*

Kondisi	Hari Ke-	Nama *Chamber*	Jumlah Partikel/m3		Nilai Maksimal		Disposisi		Kriteria Keberterimaan
			≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	
At Rest	1	TC	3	0	3	0	MS	MS	≥ 0,5 µm: 3520 partikel ≥ 5 µm: 20 partikel
			0	0					
			0	0					
		OC	0	0	0	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
	2	TC	0	0	0	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	0	0	0	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
	3	TC	1	0	1	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	1	0	1	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
	4	TC	79	0	79	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	1	0	1	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
	5	TC	51	1	51	1	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	0	0	1	0	MS	MS	
			0	0					
			1	0					
In Operation	1	TC	0	0	0	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	0	0	0	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
	2	TC	0	0	0	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	10	0	10	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
	3	TC	0	0	0	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	12	0	12	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
	4	TC	0	0	0	0	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	0	0	3	0	MS	MS	
			3	0					
			0	0					
	5	TC	0	2	0	2	MS	MS	
			0	0					
			0	0					
		OC	17	1	17	1	MS	MS	
			0	0					
			0	0					

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat; OC: *Operation Chamber*; TC: *Transfer Chamber*

Tabel 6. Hasil Uji Mikrobiologi Metode Air Sampler

Kondisi	Hari Ke-	Nama *Chamber*	Hasil			Disposisi	Syarat (cfu/m3)	
			Bakteri	Jamur	Total		*Alert*	*Action*
At Rest	1	TC	0	0	0	MS	<1	<1
		OC	0	0	0	MS		
	2	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		
	3	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		
	4	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		
	5	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		
In Operation	1	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		
	2	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		
	3	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		
	4	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		
	5	TC	0	0	0	MS		
		OC	0	0	0	MS		

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat; OC: *Operation Chamber;* TC: *Transfer Chamber*

oleh udara di dalam isolator. Metode ini memanfaatkan gaya gavitasi untuk menangkap mikroorganisme yang ada di udara (Tršan et al., 2019). Mikroorganisme yang jatuh ke permukaan plate selama periode waktu tertentu akan tumbuh pada media tersebut. Metode ini sederhana karena tidak memerlukan alat yang canggih seperti metode air sampler. Namun, metode ini tidak dapat memberikan gambaran jumlah mikroba yang melayang di udara.

Syarat keberterimaan untuk metode *setle plate* pada kondisi *at rest* dan *in operation* yaitu kurang dari 1 cfu/4 jam (BPOM, 2024). Hasil pemantauan mikrobiologi menggunakan *settle plate* yang ditunjukkan pada Tabel 7 membuktikan bahwa tidak ada mikroba di dalam ruang isolator karena jumlahnya kurang dari 1 cfu/4 jam. Hasil ini memberikan gambaran bahwa filter pada sistem ventilasi bekerja dengan baik.

Uji Mikrobiologi dengan *Contact Plate*

Uji mikrobiologi dengan metode *contact plate* merupakan metode untuk mengambil sampel mikrobiologi dengan cara menyentuhkan *plate* yang berisi media ke permukaan yang diuji (Tršan et al., 2019). Metode ini hanya dapat memantau jumlah mikroba yang ada pada permukaan benda saja. Metode ini tidak mampu mengambil mikroba yang berada di udara

Syarat keberterimaan untuk metode contact plate pada kondisi *at rest* dan *in operation* yaitu kurang dari 1 cfu/plate (BPOM, 2024). Hasil pemantauan mikrobiologi menggunakan contact plate yang ditunjukkan pada Tabel 8 dan Tabel 9 membuktikan bahwa tidak ada mikroba yang tumbuh atau melewati batas *alert limit* dan *action limit*. Hal ini menunjukkan bahwa permukaan benda di dalam isolator bebas dari mikroba.

Dari hasil pengujian yang telah dilakukan dapat disimpulkan pada Tabel 10. Tabel tersebut memberikan informasi bahwa hasil pengujian semua parameter meliputi air *velocity*, *smoke*

Tabel 7. Hasil Uji Mikrobiologi Metode *Settle Plate*

Kondisi	Hari Ke-	Nama *Chamber*	Titik Sampling	Hasil			Disposisi	Syarat (cfu/4 jam)	
				Bakteri	Jamur	Total		*Alert*	*Action*
At Rest	1	TC	1	0	0	0	MS	<1	<1
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
	2	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
	3	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
	4	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
	5	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
In Operation	1	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
	2	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
	3	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
	4	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
			3	0	0	0	MS		
	5	TC	1	0	0	0	MS		
		OC	1	0	0	0	MS		
			2	0	0	0	MS		
				0	0	0	MS		

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat; OC: *Operation Chamber*; TC: *Transfer Chamber*

Tabel 8. Hasil Uji Mikrobiologi Metode *Contact Plate* Kondisi *At Rest*

Hari Ke-	Nama *Chamber*	Titik Sampling	Hasil			Disposisi	Syarat (cfu/plate)	
			Bakteri	Jamur	Total		*Alert*	*Action*
1	TC	1	0	0	0	MS	<1	<1
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
2	TC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
3	TC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
4	TC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
5	TC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat; OC: *Operation Chamber*; TC: *Transfer Chamber*

Tabel 9. Hasil Uji Mikrobiologi Metode *Contact Plate* Kondisi *In Operation*

Hari Ke-	Nama *Chamber*	Titik Sampling	Hasil			Disposisi	Syarat (cfu/plate)	
			Bakteri	Jamur	Total		*Alert*	*Action*
1	TC	1	0	0	0	MS	<1	<1
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
2	TC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
3	TC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
4	TC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
5	TC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		
	OC	1	0	0	0	MS		
		2	0	0	0	MS		
		3	0	0	0	MS		
		4	0	0	0	MS		

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat; OC: *Operation Chamber*; TC: *Transfer Chamber*

Tabel 10. Ringkasan Hasil Pengujian

Parameter Pengujian	Hasil *At Rest*		Hasil *In Operation*		Syarat	Disposisi
	TC	OC	TC	OC		
Air *Velocity* (m/s)	0,382±0,011	0,392±0,011	0,378±0,0084	0,388±0,011	0,36-0,54	MS
Smoke test	-	-	Asap (smoke) segera turun ke arah bawah dengan lancar		Asap (smoke) segera turun ke arah bawah dengan lancar	MS
Integrity Testing Filter (%)	Filter 1: 0,00137±2,5459x10-5 Filter 2: 0,00012±0,00021 Filter 3: 0,00098±3,3333x10-5				Maksimal 0,005	MS
Suhu (°C)	22,26±0,691	22,94±0,378	23,16±1,113	23,70±0,748	Maksimal 25	MS
Kelembaban (%)	43,92±2,351	41,64±2,384	43,98 ±2,449	41,96±1,797	Maksimal 55	MS
Jumlah Partikel Udara (partikel)	≥0,5 µm: 79 ≥5 µm: 1	≥0,5 µm: 1 ≥5 µm: 0	≥0,5 µm: 0 ≥5 µm: 2	≥0,5 µm: 17 ≥5 µm: 1	≥0,5 µm: 3520 ≥5 µm: 20	MS
Uji Mikrobiologi dengan Air Sampler (cfu m^3)	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Alert: <1 Action: <1	MS
Uji Mikrobiologi dengan *Settle Plate* (cfu/4 jam)	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Alert: <1 Action: <1	MS
Uji Mikrobiologi dengan *Contact Plate* (cfu/plate)	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Bakteri: 0 Jamur: 0	Alert: <1 Action: <1	MS

Keterangan: MS: Memenuhi Syarat; OC: *Operation Chamber*; TC: *Transfer Chamber*

test, integrity testing filter, suhu, kelembaban, jumlah partikel udara, uji mikrobiologi dengan air sampler, uji mikrobiologi dengan *settle plate*, dan uji mikrobiologi dengan *contact plate* telah memenuhi syarat yang telah ditetapkan. Oleh karena itu, Isolator masih dapat memberikan hasil yang konsisten sesuai spesifikasi dan dapat digunakan kembali selama 6 bulan ke depan untuk produksi obat kanker. Alat ini akan dilakukan rekualifikasi kinerja kembali pada 6 bulan berikutnya.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil pemeriksaan parameter kritis isolator di ruang produksi kelas C dengan ruang kerja isolator kelas A secara keseluruhan memberikan hasil yang baik atau memenuhi syarat dari batas yang telah ditetapkan oleh regulasi. Hasil ini menunjukkan bahwa isolator bekerja dengan baik sehingga masih layak digunakan untuk kegiatan produksi obat kanker. Selain itu, prosedur pengujian yang digunakan selama rekualifikasi kinerja juga sudah sesuai

dengan regulasi yang ada baik secara internasional maupun nasional.

DAFTAR PUSTAKA

Bonassi, S., Milić, M., & Neri, M. (2016). Frequency of micronuclei and other biomarkers of DNA damage in populations exposed to dusts, asbestos and other fibers. A systematic review. Mutation Research - Reviews in Mutation Research, 770, 106–118. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.05.004

Borgonje, P. E., Wibier, L., Noordman, P., Woerdenbag, H. J., & Gareb, B. (2022). The Development and Implementation of Airflow Visualization Studies ("Smoke" Studies) as a Training Tool in Aseptic Hospital Compounding Facilities. Pharmacy, 10(5), 101. https://doi.org/10.3390/pharmacy10050101

BPOM. (2024). Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2024 Tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik.

BPOM RI. (2013). Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik 2012 (Jilid I). Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.

Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. Molecular Cancer Research, 21(11), 1142–1147. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411

Budiyono, & Parjono. (2019). Prosiding Hasil Penelitian dan Kegiatan Tahun 2018. Prosiding Hasil Penelitian Dan Kegiatan Tahun 2018 , 227–234.

Diao, Y., & Yang, H. (2021). Gas-cleaning technology. Industrial Ventilation Design Guidebook: Volume 2: Engineering Design and Applications, Second Edition, 279–371. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816673-4.00007-9

European Union. (2022). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. European Comission.

Farkhani, M. I., & Musfiroh, I. (2024). Gap Analysis Kualifikasi Kinerja HVAC dan Mesin Sterilisator Berdasarkan CPOB dan EU GMP Terhadap Protokol di Salah Satu Industri Farmasi. Majalah Farmasetika, 9(4), 339–350. https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v9i4.56399

FDA. (2004). Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice. Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htmorhttp://www.fda.gov/cber/guidelines.htm.

Ferreira, J. (2024). Treating cancer with a new smart drug delivery system. Lab Anim, 53, 355.

Hammond, A., Khalid, T., Thornton, H. V., Woodall, C. A., & Hay, A. D. (2021). Should homes and workplaces purchase portable air filters to reduce the transmission of SARS-CoV-2 and other respiratory infections? A systematic review. PLoS ONE, 16(4 April 2021). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251049

Hefnita, H., Budiyono, B., & Suhartono, S. (2023). Hubungan Antara Kualitas Udara dengan Gejala Sick Building Syndrome, Bagaimana Penanggulangannya?: Literature Review. Jurnal Riset Kesehatan Poltekkes Depkes Bandung, 15(2), 528–540. https://doi.org/10.34011/juriskesbdg.

v15i2.2395

Ikhtiar, M., Syad, N., & Puspitasari, A. (2024). Mikroorganisme di Udara dan Gangguan Kesehatan dalam Ruang. Eureka Media Aksara.

ISO. (2015). Cleanrooms and associated controlled environments-Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. International Organization for Standardization. www.iso.orgiTehSTANDARDPREVIEW

ISO 29463-3. (2011). High-efficiency filters and filter media for removing particles in air — Part 3: Testing flat sheet filter media.

Iswandi. (2022). PENGARUH SUHU TERHADAP PERURAIAN KADAR ASETOSAL PADA TABLET GENERIK DAN PATEN SECARA SPEKTROFOTOMETRI UV. 11(1), 1–8.

Kemenkes. (2016). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kim, J. J., Pritts, J. D., Ngo, M., Estoll, C. R., & Rao, V. A. (2023). Trends in Light and Temperature Sensitivity Recommendations among Licensed Biotechnology Drug Products. Pharmaceutical Research, 40(6), 1491–1505. https://doi.org/10.1007/s11095-023-03494-0

Kusnadi, Mayasari, H., & Hariyono, M. A. (2024). RANCANG BANGUN VERTICAL LAMINER AIR FLOW CABINET (LAFC) DILENGKAPI DUAL SYSTEM CONTROL (Design Vertical Laminer Air Flow Cabinet (LAFC) Equipped with Dual Control System). Jurnal Kajian Ilmiah Kesehatan Dan Teknologi, 32–42.

Liu, F., & Hutchinson, R. (2024). Visible particles in parenteral drug products: A review of current safety assessment practice. Current Research in Toxicology, 7. https://doi.org/10.1016/j.crtox.2024.100175

Muthia, N., Dan, S., & Gernowo, R. (2018). Analisis turbulensi pada pesawat Etihad Airways EY-474 tanggal 4 Mei 2016 dengan metode Weather Research and Forecasting. In Youngster Physics Journal (Vol. 07, Issue 1). http://flightradar24.com.

Parshuramkar, P., Khobragade, D., & Kashyap, P. (2023). Comprehension of Quality by Design in the Development of Oral Solid Dosage Forms. Journal of Young Pharmacists, 15(3), 406–418. https://doi.org/10.5530/jyp.2023.15.56

Purnowo, D., Setiawan, A., & Yusmaniar, Y. (2024). Pengaruh Faktor Suhu dan Kelembaban pada Lingkungan Kerja terhadap Pertumbuhan dan Perkembangan Mikroba. JRSKT - Jurnal Riset Sains Dan Kimia Terapan, 9(2), 45–54. https://doi.org/10.21009/jrskt.092.01

Roesti, D., & Goverde, M. (2020). Pharmaceutical Microbiological Quality Assurance and Control: Practical Guide for Non-Sterile Manufacturing, First Edition. Edited Calculating Alert Levels and Trending of Microbiological Data.

Skilling, E. J., & Munro, C. (2016). Environmental ergonomics. In Human Factors in the Chemical and Process Industries: Making it Work in Practice (pp. 271–290). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803806-2.00016-9

Sutiono, D. A., & Lubis, A. (2024). Pengaruh Desain Inlet Outlet terhadap Distribusi Partikel di Ruang Pencampuran Industri Farmasi : Studi CFD. Jurnal Sosial Dan Teknologi , 4(7), 425–440.

Tan, M., Mei, J., & Xie, J. (2021). The formation and control of ice crystal and its impact on the quality of frozen aquatic products: A review. In Crystals (Vol. 11, Issue 1, pp. 1–17). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/cryst11010068

Tomasoa, G. E., Gunardi, W. D., & Dharmawan, A. (2022). Pengaturan Sistem Heating Ventilation and Air Conditioner (HVAC) untuk Pencegahan Kontaminasi SARS-CoV-2 dalam Ruangan. Jurnal Kedokteran Meditek, 28(2), 227–236. https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v28i2.2379

Tršan, M., Seme, K., & Srčič, S. (2019). The environmental monitoring in hospital pharmacy cleanroom and microbiota catalogue preparation. Saudi Pharmaceutical Journal, 27(4), 455–462. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.01.007

USP. (2019). <797> Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations Type of Posting Revision Bulletin Posting Date.

Widiana, I. W., & Hermanto. (2019). Integrity Test for Hepa Filters in Cleanroom Preparation and Cleanroom Process of Labeled Compound. Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage, 3, 6–10. http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/

Zaffora, A., Di Franco, F., & Santamaria, M. (2021). Corrosion of stainless steel in food and pharmaceutical industry. Current Opinion in Electrochemistry, 29. https://doi.org/10.1016/j.coelec.2021.100760