

KUALIFIKASI KINERJA MESIN *DRY HEAT STERILIZER* DI PT.XY

Nadiya Widda Mawaddah^{1*}, Dionisius Laffyanto², Aliya Nur Hasanah³

^{1,3}Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

²PT. Global Onkolab Farma, Jl. Rawagatel Blok III-S Kavling 36, Jatinegara, Jakarta Timur 13930

nadiya24002@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 25/10/2024, diterima 21/11/2024

ABSTRAK

Kualifikasi dalam produksi di Industri farmasi adalah proses terdokumentasi yang memastikan peralatan dan sistem pendukung dipasang dengan benar, berfungsi sesuai spesifikasi teknis dan menghasilkan produk yang konsisten serta memenuhi standar regulatori. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hasil kualifikasi kinerja mesin *dry heat sterilizer* di fasilitas produksi PT. XY. Jenis penelitian ini adalah kuantitatif deskriptif menggunakan data sekunder dari hasil kualifikasi kinerja mesin *dry heat sterilizer* yang dilakukan pada tanggal 29-31 Agustus 2024 di industri farmasi PT. XY. Hasil pengujian menunjukkan bahwa kecepatan aliran udara pada filter *High-Efficiency Particulate Air* (HEPA) berada pada kisaran 0,40–0,53 m/s, dan uji integritas filter HEPA menunjukkan nilai 0,0000–0,0008%. Jumlah partikel untuk *Grade A* pada ukuran 0,5 μm adalah 136–227 partikel/ m^3 , dan pada ukuran 5 μm sebanyak 7–17 partikel/ m^3 . Pengujian suhu menunjukkan hasil 248,7–254,8°C untuk *empty chamber*, 242,7–257,8°C untuk *loaded chamber*, dan 247,6–257,2°C untuk *minimum load chamber*. Sementara itu, hasil *heat penetration* pada *loaded chamber* berkisar antara 217,05–373,69 menit, dan pada *minimum load chamber* berkisar antara 288,20–365,78 menit. Uji endotoksin menunjukkan nilai reduksi log sebesar 4,204. Berdasarkan data yang diperoleh, kualifikasi kinerja mesin *dry heat sterilizer* memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Kata kunci: *dry heat sterilizer*, filter HEPA, kualifikasi kinerja, partikel.

ABSTRACT

Qualification in production in the pharmaceutical industry is a documented process that ensures equipment and support systems are installed correctly, function according to technical specifications and produce consistent products and meet regulatory standards. This study aims to evaluate the results of the qualification of the performance of the dry heat sterilizer machine at the PT XY production facility. This type of research is descriptive quantitative using secondary data from the results of the dry heat sterilizer machine performance qualification conducted on August 29-31, 2024 in the pharmaceutical industry of PT XY. The test results show that the airflow velocity on the High-Efficiency Particulate Air (HEPA) filter is in the range of 0.40-0.53 m/s, and the HEPA filter integrity test shows a value of 0.0000-0.0008%. The particle count for Grade A at 0.5 μm was 136-227 particles/ m^3 , and at 5 μm was 7-17 particles/ m^3 . Temperature testing showed results of 248.7-254.8°C for the empty chamber, 242.7-257.8°C for the loaded chamber, and 247.6-257.2°C for the minimum load chamber. Meanwhile, the results of heat penetration in the loaded chamber ranged from 217.05-373.69 minutes, and in the minimum load chamber ranged from 288.20-365.78 minutes. The endotoxin test showed a log reduction value of 4.204. Based on the data obtained, the performance qualification of the dry heat sterilizer machine meets the established acceptance criteria. Keywords: dry heat sterilizer, HEPA filter, qualification, particles.

PENDAHULUAN

Pedagang Besar Farmasi (PBF) merupakan perusaPT. XY merupakan perusahaan farmasi yang memproduksi obat-obatan steril dan non-steril dengan memanfaatkan bahan baku, material, peralatan produksi, serta fasilitas yang telah memenuhi standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (BPOM RI, 2024). Sebagai produk yang sering dikonsumsi masyarakat, obat-obatan harus diproduksi dengan standar mutu yang jelas untuk menjamin kualitasnya (Priyandari, 2016). Berdasarkan pedoman CPOB (2024), industri farmasi diwajibkan untuk mengendalikan aspek-aspek kritis dari kegiatan produksinya melalui pelaksanaan kualifikasi dan validasi selama siklus hidup produk dan proses.

Salah satu langkah strategis yang dilakukan PT. XY untuk memastikan mutu produk adalah melalui kegiatan kualifikasi. Kualifikasi merupakan proses pembuktian yang terdokumentasi untuk memastikan bahwa suatu peralatan atau sistem pendukung telah dipasang dengan benar, berfungsi sebagaimana mestinya, dan mampu menghasilkan luaran yang konsisten sesuai dengan harapan (Vamsi and Kumar, 2020; Krisanti et al., 2022).

Pelaksanaan kualifikasi harus memperhatikan seluruh tahap dari pengembangan awal, sesuai dengan spesifikasi kebutuhan pengguna, hingga masa akhir penggunaan peralatan, fasilitas, atau sistem. Tahapan kualifikasi mencakup spesifikasi kebutuhan pengguna (SKP), kualifikasi desain (KD), *factory acceptance testing* (FAT) atau *site acceptance testing* (SAT), kualifikasi instalasi (KI), kualifikasi operasional (KO), kualifikasi kinerja (KK), hingga kualifikasi ulang (BPOM RI, 2024).

Tahap kualifikasi kinerja (KK) merupakan salah satu bagian dari kualifikasi yang berfungsi untuk memverifikasi bahwa mesin atau sistem

yang telah dipasang dapat bekerja secara efektif dan konsisten menghasilkan produk sesuai metode dan spesifikasi yang ditetapkan (Jain and Bharkatiya, 2018). Salah satu mesin yang mendukung produksi sediaan steril di PT. XY adalah *dry heat sterilizer*.

Dry heat sterilizer adalah mesin sterilisasi yang menggunakan metode panas kering untuk mensterilkan material yang digunakan dalam produk steril. Proses sterilisasi dilakukan pada suhu $\geq 250^{\circ}\text{C}$. Metode ini didasarkan pada prinsip konduksi, dimana panas diserap oleh permukaan luar material dan diteruskan ke lapisan-lapisan berikutnya hingga seluruh sistem mencapai keseimbangan (Gazizov and Shamsetdinov, 2019). Menurut Shyam (2023), metode panas kering ini sangat efektif untuk menginaktivasi spora, kontaminan, dan pirogen, dengan rentang suhu antara $105\text{-}190^{\circ}\text{C}$ selama minimal 30 menit dalam kondisi dehidrasi. Pirogen adalah zat hasil metabolisme mikroorganisme dari dinding sel bakteri gram negatif yang dapat memicu demam, sehingga pada sediaan steril harus bebas dari kontaminan seperti pirogen (Lachman and Lieberman, 2009; Seltsmann and Holst, 2013).

Penggunaan *dry heat sterilizer* dapat mencegah terjadinya kontaminasi pada sediaan steril. Oleh karena itu, diperlukan pelaksanaan kualifikasi kinerja pada mesin *dry heat sterilizer* untuk memastikan mesin dapat berfungsi sesuai spesifikasi. Selain itu, penting dilakukan kualifikasi kinerja pada mesin *dry heat sterilizer* di PT.XY untuk membuktikan mesin dapat bekerja secara efektif untuk memenuhi mutu produk sediaan.

BAHAN DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif dengan metode deskriptif menggunakan data sekunder dari hasil kualifikasi

kinerja mesin *dry heat sterilizer* pada tanggal 29 - 31 Agustus 2024 di Industri Farmasi PT. XY. Data yang digunakan mencakup parameter *velocity*, *integrity test HEPA filter*, jumlah partikel *Grade A*, suhu, *heat penetration* dan uji endotoksin yang diukur selama proses validasi mesin. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan standar yang ditetapkan seperti CPOB 2024, ISO 14644-1. ISO 14644-3, *Parenteral Drug Association* (PDA) dan *United States Pharmacopeia* (USP).

VELOCITY

Pengukuran *velocity* (m/detik) pada HEPA filter dilakukan di dalam chamber mesin *dry heat sterilizer* menggunakan alat ukur *air velocity meter*. Mesin dioperasikan dalam mode manual dengan menyalakan fan. Pengambilan data dilakukan pada lima titik sampling di area filter (PDA, 2007; CPOB, 2024). Hasil pengukuran kemudian dibandingkan dengan kriteria penerimaan yang telah ditetapkan (CPOB, 2024).

INTEGRITY TEST HEPA FILTER

Uji integritas bertujuan untuk mendeteksi kebocoran pada HEPA filter. Prosedur dilakukan dengan menempatkan alat ukur *photometer* pada 17 titik yang tersebar di seluruh sisi filter. Pengukuran dilakukan dengan memindai area sekitar 5 cm/detik, dengan jarak antara alat ukur dan filter adalah 1 inci (ISO, 2019). Hasil pengukuran selanjutnya dibandingkan dengan kriteria penerimaan yang berlaku (ISO, 2019; IEST, 2002).

JUMLAH PARTIKEL GRADE A

Jumlah partikel pada area Grade A dihitung menggunakan *particle counter*. Pengukuran dilakukan pada tiga titik yang telah ditentukan, dengan masing-masing titik dipantau selama 10 menit (ISO, 2015). Data hasil kualifikasi dicatat,

dianalisis, dan dibandingkan dengan kriteria penerimaan yakni ISO 14644-1.

SUHU

Pengukuran suhu dalam *dry heat sterilizer* dilakukan menggunakan alat ukur *thermocouple*. Terdapat tiga tipe pengujian, yaitu *empty chamber*, *load chamber*, dan *minimum chamber* yang masing-masing diulang sebanyak tiga kali. Pada pengujian *empty chamber*, *thermocouple* dipasang di tiap rak mesin tanpa adanya material, dengan tujuan mengetahui titik dingin (*cold spot*) pada rak mesin. Pada pengujian *minimum chamber*, satu material dimasukkan, sementara pada *loading chamber*, dimasukkan sepuluh material. Mesin dioperasikan sesuai *recipe* yang telah ditetapkan. Kemudian suhu di tiap tipe pengujian dicatat menggunakan *mobile recorder* (PDA, 2007). Hasil pengukuran dievaluasi dan dibandingkan dengan kriteria penerimaan (USP, 2024).

HEAT PENETRATION

Uji *heat penetration* dilakukan berdasarkan hasil pengukuran suhu menggunakan *thermocouple*. *Thermocouple* ditempatkan pada *cold spot* dalam *retort* untuk memastikan seluruh area mencapai suhu steril yang diperlukan dalam waktu yang ditentukan. Proses *depirogenasi* dilakukan dengan suhu minimal 250°C selama 30 menit (USP, 2024).

UJI ENDOTOKSIN

Uji endotoksin dilakukan dengan menempatkan *control standard endotoxin* (CSE) *Eschericia coli* sebesar 2000 EU pada lima titik dari rak mesin *dry heat sterilizer* yang memiliki suhu terendah saat pengujian *empty chamber*. Pengujian ini dilaksanakan pada kondisi *loading chamber*, *minimum chamber*, dan *worst case*

chamber. Sampel diinkubasi dalam *waterbath* pada suhu $37 \pm 1^\circ\text{C}$ selama 60 ± 2 menit, dengan dua kali replikasi untuk setiap kontrol. Hasil endotoksin dari setiap kondisi dianalisis dan dibandingkan dengan kontrol positif dan negatif. Data hasil pengujian kemudian dihitung menggunakan rumus perhitungan pada uji endotoksin dan dievaluasi terhadap kriteria penerimaan (Rashed et al, 2020).

Rumus Perhitungan Pada Uji Endotoksin

Log Reduksi

=log (Jumlah Endotoksin awal)

-log (Jumlah Endotoksin akhir)

HASIL DAN PEMBAHASAN

VELOCITY

Uji kecepatan aliran udara atau *velocity test* merupakan langkah awal yang harus dilakukan sebelum melaksanakan *integrity test pada HEPA filter*. Pengujian ini bertujuan untuk memastikan kecepatan aliran udara berada dalam rentang yang ditentukan, aliran udara yang tidak optimal dapat memengaruhi *efisiensi filtrasi partikel pada HEPA filter* (IEST, 2022). Oleh karena itu, uji ini penting dalam rangka kualifikasi kinerja mesin *dry heat sterilizer* guna memastikan *HEPA filter* bekerja sesuai standar.

Berdasarkan hasil pengukuran kecepatan aliran udara pada mesin *dry heat sterilizer* di PT. XY pada Tabel 1, diperoleh rentang nilai kecepatan antara 0,40 - 0,53 m/s. Berdasarkan pedoman CPOB (2024), kecepatan aliran udara pada sistem laminar yang disyaratkan adalah 0,36 - 0,54 m/s. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kecepatan aliran udara pada *HEPA filter* mesin *dry heat sterilizer* telah memenuhi persyaratan yang berlaku.

INTEGRITY TEST HEPA FILTER

Uji integritas *HEPA filter* adalah salah satu parameter penting dalam kualifikasi kinerja mesin *dry heat sterilizer*. Uji ini bertujuan untuk memastikan *HEPA filter* tidak mengalami kebocoran yang dapat mengakibatkan area tidak steril (Widiana, 2019). Untuk industri farmasi yang memproduksi sediaan steril, FDA mewajibkan pelaksanaan uji integritas *HEPA filter*. Pengujian ini berlaku untuk semua *HEPA filter* yang terdapat di ruang bersih, termasuk mesin *dry heat sterilizer* (IEST, 2022).

Hasil pengujian integritas *HEPA filter* pada mesin *dry heat sterilizer* yang disajikan dalam Tabel 2, yang menunjukkan bahwa penetrasi aerosol berkisar antara 0,0000% - 0,0008% pada 17 titik pengukuran. Berdasarkan kriteria penerimaan uji integritas, nilai penetrasi aerosol tidak boleh melebihi 0,01% (ISO, 2019; IEST, 2002). Hasil ini menunjukkan bahwa *HEPA filter* pada mesin *dry heat sterilizer* telah memenuhi kriteria penerimaan.

JUMLAH PARTIKEL GRADE A

Kelas kebersihan dalam industri farmasi diklasifikasikan berdasarkan jumlah partikel dengan ukuran 0,5 μm dan 5 μm , baik dalam kondisi operasional maupun non-operasional (ISO, 2015; BPOM RI, 2024).

Berdasarkan hasil pengukuran jumlah partikel pada mesin *dry heat sterilizer* pada Tabel 3, untuk partikel berukuran 0,5 μm , jumlah partikel yang terdeteksi berada dalam rentang 136 - 227 partikel/ m^3 . Sementara itu, untuk partikel berukuran 5 μm , jumlah partikel berkisar antara 7 - 17 partikel/ m^3 .

Menurut standar ISO 14644-1, batas maksimum jumlah partikel yang diperbolehkan di area *Grade A* adalah 3520 partikel/ m^3 untuk ukuran 0,5 μm dan 20 partikel/ m^3 untuk ukuran 5 μm . Hasil pengujian menunjukkan bahwa

jumlah partikel yang terukur pada mesin *dry heat sterilizer* memenuhi batas yang dipersyaratkan.

SUHU

Sterilisasi dengan metode panas kering bertujuan untuk proses depirogenasi pada suhu minimum yang umum digunakan untuk menghilangkan endotoksin yaitu 250°C (USP, 2024). Berdasarkan hasil pengukuran suhu pada mesin *dry heat sterilizer*, diperoleh data pada *empty chamber* adalah 248,7 - 254,8°C, suhu

pada *loaded chamber* adalah 242,7 - 257,8°C, dan suhu pada minimum *load chamber* adalah 247,6 - 257,2°C (Tabel 4).

Berdasarkan syarat penerimaan, suhu untuk *empty chamber* berada dalam rentang 245 - 255°C, sedangkan untuk *loaded chamber* dan minimum *load chamber* berada dalam rentang 235 - 265°C.. Hasil pengujian suhu menunjukkan bahwa mesin *dry heat sterilizer* telah memenuhi persyaratan suhu yang ditetapkan.

Tabel 1. Hasil Velocity Test

Total Titik Sampling	Hasil		Kriteria Penerimaan	Kesimpulan
	Min	Max		
5	0,40 m/s	0,53 m/s	0,36-0,54 m/s	MS

Keterangan :
MS : Memenuhi Syarat

Tabel 2. Hasil Integrity Test HEPA Filter

Total Titik Sampling	Hasil		Kriteria Penerimaan	Kesimpulan
	Min	Max		
17	0,0000%	0,0008%	Max 0,01%	MS

Keterangan :
MS : Memenuhi Syarat

Tabel 3. Jumlah Partikel Grade A

Total Titik Sampling	Ukuran Partikel	Hasil		Kriteria Penerimaan (ISO 14644-1)	Kesimpulan
		Min	Max		
3	0,5 µm	136 partikel/m³	227 partikel/m³	0,5 µm = 3520 partikel/m³	MS
3	5 µm	7 partikel/m³	17 partikel/m³	5 µm = 20 partikel/m³	MS

Keterangan :
MS : Memenuhi Syarat

Tabel 4. Hasil Pengujian Suhu

Tipe Pengujian	Hasil		Kriteria Penerimaan (ISO 14644-1)	Kesimpulan
	Min	Max		
Empty Chamber	248,7 °C	254,8 °C	245 – 255 °C	MS
Load Chamber	242,7 °C	257,8 °C	235 – 265 °C	MS
Minimum Load Chamber	247,6 °C	256,3 °C	235 – 265 °C	MS

Keterangan :
MS : Memenuhi Syarat

Tabel 5. Hasil Pengujian Heat Penetration

Tipe Pengujian	Hasil		Kriteria Penerimaan (ISO 14644-1)	Kesimpulan
	Min	Max		
Load Chamber	217,05 min	373,69 min	Fh $\geq$ 30 min	MS
Minimum Load Chamber	288,20 min	365,78 min		MS

Keterangan :
MS : Memenuhi Syarat

Tabel 6. Hasil Uji Endotoksin

Tipe Pengujian	Tabung	Hasil	Kriteria Penerimaan	Kesimpulan
Load Chamber	Kontrol negatif	negatif	negatif	MS
	Kontrol Positif	Positif	Positif	
	Endotoksin	4,204 log reduksi	3 log reduksi	
Minimum Load Chamber	Kontrol negatif	negatif	negatif	MS
	Kontrol positif	Positif	Positif	
	Endotoksin	4,204 log reduksi	3 log reduksi	
Worst Case	Kontrol negatif	negatif	negatif	MS
	Kontrol positif	Positif	Positif	
		4,204 log reduksi	3 log reduksi	

Keterangan :
MS : Memenuhi Syarat

HEAT PENETRATION

Uji *heat penetration* bertujuan untuk memastikan perambatan panas merata pada material, khususnya di area yang memiliki suhu terendah dalam retort (BPOM RI, 2019). Parameter utama dalam pengujian ini adalah faktor penetrasi panas (Fh) yang menunjukkan waktu yang dibutuhkan pada suhu tertentu untuk mencapai tingkat sterilisasi yang efektif terhadap mikroorganisme (Rouweler, 2014). Standar Fh yang dipersyaratkan untuk mesin *dry heat sterilizer* adalah $\geq$ 30 menit.

Berdasarkan hasil pengujian pada Tabel 5, nilai penetrasi panas pada *load chamber* adalah 217,05 - 373,69 menit, sedangkan pada *minimum chamber* adalah 288,2 - 365,78 menit. Hasil ini menunjukkan bahwa pengujian penetrasi panas pada mesin *dry heat sterilizer* telah memenuhi persyaratan yang ditetapkan.

UJI ENDOTOKSIN

Uji endotoksin dilakukan untuk memastikan efektivitas depirogenasi pada mesin *dry heat sterilizer*. Depirogenasi adalah proses penghilang atau inaktivasi semua zat pirogenik termasuk endotoksin bakteri (Havlik and Trupp, 2016). Reduksi endotoksin setelah pengujian dihitung menggunakan persamaan berikut:

Rumus Perhitungan Pada Uji Endotoksin

$$\begin{aligned} \text{Log Reduksi} &= \log(2000 \text{ EU/mg}) \\ &- \log(0,125 \text{ EU/mg}) \\ &= 4,204 \text{ Log Reduksi} \end{aligned}$$

Uji endotoksin menggunakan *Control Standard Endotoxin (CSE)* dari *E. coli* dengan kadar awal sebesar 2000 EU/mg. Menurut FDA (2020), pengurangan endotoksin minimum setelah depirogenasi adalah 3 log reduksi

atau 99,9%. Hasil uji endotoksin pada Tabel 6 menunjukkan bahwa jumlah endotoksin akhir setelah proses depirogenasi adalah 0,125 EU/mg, dengan nilai reduksi sebesar 4,204 log. Selain itu, kontrol negatif (*aqua steril*) menunjukkan hasil negatif, sedangkan kontrol positif (*aqua steril* dengan CSE) menghasilkan hasil positif, yang menegaskan validitas pengujian. Berdasarkan hasil tersebut, uji endotoksin pada mesin *dry heat sterilizer* memenuhi syarat untuk efektivitas depirogenasi, baik pada kondisi *load chamber*, minimum *chamber* maupun *worst case chamber*.

SIMPULAN

Seluruh parameter kritis yang diuji dalam kualifikasi kinerja mesin *dry heat sterilizer* di PT.XY menunjukkan hasil yang sesuai dengan kriteria penerimaan. Dengan demikian, mesin *dry heat sterilizer* dinyatakan memenuhi persyaratan dan layak dioperasikan untuk mendukung proses sterilisasi material pada produk steril di industri farmasi PT.XY.

DAFTAR PUSTAKA

- BPOM RI. 2019. Protokol Validasi Kecukupan Panas Proses Pangan Steril Komersial yang Disterilisasi Setelah Dikemas. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- BPOM RI. 2024. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 7 Tahun 2024 tentang Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Gazizov, R., Shamsetdinov, F.. Methods of sterilizing medical products. Biological sciences, 2019, 38.
- Havlik, D., Trupp, K. Dry heat depyrogenation and sterilization. In Pharmaceutical Dosage Forms-Parenteral Medications 2016, (pp. 269-281). CRC Press.
- Institute of Environmental Sciences and Technology. 2022. HEPA and ULPA Filter Leak Tests (IEST-RP-CC034.5). IEST. <https://www.iest.org/>.
- International Organization for Standardization. 2015. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. Geneva: ISO.
- International Organization for Standardization. 2019. ISO 14644-3:2019 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 3: Test methods. Geneva: ISO.
- Jain, K., Bharkatiya, M. 2018. Ualification of Equipments : A Systematic Approach. International Journal of Pharmaceutical Sciences. 8: 7-14.
- Krisanti, K,V., Abdulah, A,S., Nugraha, D. 2022. Review: Kualifikasi Peralatan dan Mesin di Industri Farmasi. Farmaka. 20(3): 27-35.
- Lachman, L. and Lieberman, H.A. , Industrial Pharmacy. Gilbet S., Banker, Neil, R. and Anderson, Tablets Special Indian edition, 2009: p. 293-342.
- Parenteral Drug Association. Validation of moist heat sterilization processes: cycle design, development, qualification and ongoing control. PDA J Pharm Sci Technol. 2007;61(1 Suppl TR1):2-51
- Priyandari, Y., Masud, A., dan Prasetyo, Y. 2016. Implementasi Validasi dan Kualifikasi sebagai Salah Satu Metode Penjaminan Mutu di PT. XYZ. In Seminar Internasional dan Konferensi Nasional IDEC, Surakarta.
- Rashed, A., Hamid, A, A., Hashem, Z, S., Mo'men, H. 2020. Validation of moist and dry heat processes used for sterilization and depyrogenation during ampoules manufacturing. Rouweler, Janwillem. 2014. How to Estimate the Heat Penetration

Factors f_h and f_c , and the Heating Lag Factors j_h and j_c , required for Calculating the Sterilization or Pasteurization Times of Packaged Foods

Seltmann, G., Holst, O. The bacterial cell wall.

Springer Science & Business Media, 2013.

Shyam R, Palaniappan A. 2023. Effect of sterilization techniques on biomaterial inks' properties and 3D bioprinting parameters. *Bioprinting*. 33: e00294.

United States Pharmacopeia. 2024. The United States Pharmacopeial Convention and National Formulary (USP-NF). Rockville.

U.S. Food and Drug Administration. 2020. Current Good Manufacturing Practice : Guidance For Human Drug Compounding Outsourcing Facilities Under Section 503B of The FD&C Act Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services.

Vamsi, B., and Kumar, H. (2020) . Vendor Qualification and Evaluation in Pharmaceutical Industry. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* 11(2).

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*. 1(3): 6-10.