



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



## Implementasi Manajemen Risiko pada Cold Room Penyimpanan Bahan Baku Produk Biologi Farmasi Sebagai Langkah Penjaminan Kualitas

Luthfi Ihsan Sulaeman<sup>\*1</sup>, Mas Rahman Roestan<sup>2</sup>, Evi Sylvia Nurrasjid<sup>2</sup>,

Iwa Kustiyawan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran\*

<sup>2</sup>Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

<sup>3</sup>PT. Bio Farma Persero, Bandung, Indonesia

\*E-mail: [luthfi19005@mail.unpad.ac.id](mailto:luthfi19005@mail.unpad.ac.id)

(Submit 14/02/2024, Revisi 25/02/2024, Diterima 15/03/2024, Terbit 17/04/2024)

### Abstrak

Sebagai langkah awal penjaminan kualitas produk biologi farmasi, salah satu fokus utama adalah menjaga stabilitas bahan baku sejak proses penyimpanan. Suhu menjadi parameter lingkungan kritis yang berpotensi memengaruhi kualitas, sehingga kondisi penyimpanan dari mulai bahan baku harus dipastikan sesuai spesifikasi. Sebagai upaya mitigasi risiko, sangat esensial untuk menilai dan mengevaluasi kesesuaian suhu penyimpanan bahan baku produk. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan memastikan keberlanjutan kualitas bahan baku dan menilai risiko selama periode penyimpanan bahan baku pada *cold room*. Penelitian ini dilakukan dengan menempatkan sensor suhu secara representatif di berbagai area *cold room* I (CR I) penyimpanan bahan baku suhu beku -20°C dengan toleransi (-10°C sampai -25°C) dan *cold room* II (CR II) penyimpanan suhu dingin (2°C sampai 8°C). Pengukuran suhu dilakukan sepanjang hari selama satu bulan, dan data hasil pengukuran dicatat menggunakan sistem pencatatan terintegrasi untuk melihat tren perubahan suhu pada *cold room* sebagai pertimbangan evaluasi penilaian risiko. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tren suhu pada CR I terkesan fluktuatif di antara -24,9°C sampai dengan -13,3°C dikarenakan adanya kegiatan *defrost*. Sedangkan pada CR II terjadi penurunan suhu dari 4,2°C menuju 2,1°C dikarenakan terjadi penumpukan embun beku. Meskipun demikian berdasarkan penelitian yang telah dilakukan kondisi suhu penyimpanan pada CR I dan CR II masih sesuai dengan rentang spesifikasi. Akan tetapi, diperlukan kajian mengenai cara pengendalian kestabilan suhu yang optimal seperti optimasi metode *defrost* kombinasi kipas dan kompresor, penerapan sistem *dual fan*, dan Pemantauan suhu *real time* dengan sistem sensor terintegrasi *Internet of Things* (IoT) untuk mencegah risiko.

**Kata kunci** : Bahan Baku, Produk Biologi, Suhu, *Cold room*, Analisis Risiko, Penjaminan Kualitas

## Pendahuluan

Dalam era *Quality by Design* (QbD), perhatian difokuskan pada upaya membangun kualitas produk dari awal, bukan hanya mengandalkan pemeriksaan kualitas produk secara terpisah. Pendekatan ini menekankan pada perancangan produk dengan kualitas yang sudah terintegrasi sejak awal proses pengembangan, sehingga diharapkan dapat meningkatkan keandalan dan konsistensi produk secara keseluruhan [1]. Dalam hal ini, kualitas Bahan baku yang dipergunakan dalam awal proses pembuatan produk memiliki peran sentral dalam menentukan kualitas, efektivitas, keamanan, dan stabilitas akhir dari produk tersebut [2]. Sebagai langkah manajemen risiko mutu saat ini semua badan pemegang regulasi mengatur industri farmasi agar mematuhi pedoman yang berlaku secara ketat. Hal ini mencakup pemantauan terhadap kondisi penyimpanan bahan baku untuk mencegah penyimpangan suhu yang dapat berdampak pada kualitas [3]. Pada regulasi yang berlaku di Indonesia dicantumkan bahwa bahan baku yang dapat rusak karena terpapar panas seperti produk biologi hendaklah disimpan pada area penyimpanan yang tepat, area penyimpanan hendaklah didesain untuk dapat menjamin kondisi penyimpanan yang baik serta dapat mempertahankan suhu dalam batas yang ditetapkan [4].

Selama pengembangan produk biologi farmasi sangat penting untuk mengetahui sifat dan kondisi penyimpanan dari bahan baku yang akan digunakan [5]. Hal tersebut dikarenakan kualitas produk sangat bergantung pada kondisi lingkungan penyimpanan. Parameter lingkungan yang paling penting dan memiliki potensi signifikan untuk memengaruhi kualitas produk farmasi adalah suhu [3]. Bahan baku produk biologi farmasi sebagian besar merupakan produk rantai dingin yang disimpan pada suhu yang harus terkendali [6]. Sehingga menjaga suhu pada saat penyimpanan adalah langkah penting untuk memastikan integritas dan kualitas bahan baku [7].

Syarat kondisi penyimpanan bagi bahan dan produk biologi farmasi sebaiknya sesuai dengan petunjuk yang tercantum pada label atau kemasan dan juga *Material Safety Data Sheet* (MSDS) Untuk menjamin keberlanjutan kualitas bahan atau produk yang disimpan [8]. Kondisi penyimpanan dibedakan berdasarkan instruksi kondisi, meliputi penyimpanan suhu beku pada temperatur  $-25^{\circ}\text{C}$  sampai  $-10^{\circ}\text{C}$ , penyimpanan suhu dingin pada temperatur  $-2^{\circ}\text{C}$  sampai  $-8^{\circ}\text{C}$ , penyimpanan suhu sejuk pada temperatur  $8^{\circ}\text{C}$  sampai  $15^{\circ}\text{C}$ , dan penyimpanan suhu ruang pada temperatur  $20^{\circ}\text{C}$  sampai  $25^{\circ}\text{C}$  dengan toleransi antara  $15^{\circ}\text{C}$  sampai dengan  $30^{\circ}\text{C}$  [9]. Pemantauan dan dokumentasi yang baik terhadap catatan suhu penyimpanan harus dilakukan sebagai data evaluasi. Jika evaluasi risiko penyimpangan suhu tidak diatasi secara sistematis dan segera, akan terjadi dampak buruk pada kualitas produk [3].

Sebagai mitigasi risiko penurunan mutu sejak dini, sangat esensial untuk menilai kesesuaian suhu sistem penyimpanan sehingga pemilihan strategi penanganan risiko yang tepat dapat memberikan kontrol yang baik [10]. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan memastikan keberlanjutan kualitas bahan baku produk biologi farmasi selama periode penyimpanan. Fokus utama penelitian ini adalah mengevaluasi kesesuaian suhu penyimpanan Cold Room sebagai tahap awal dalam penjaminan kualitas, serta membuat mitigasi dan penilaian risiko penyimpanan bahan baku yang memberikan kontribusi positif terhadap mutu dan kualitas produk biologi farmasi.

## Metode

### Alat

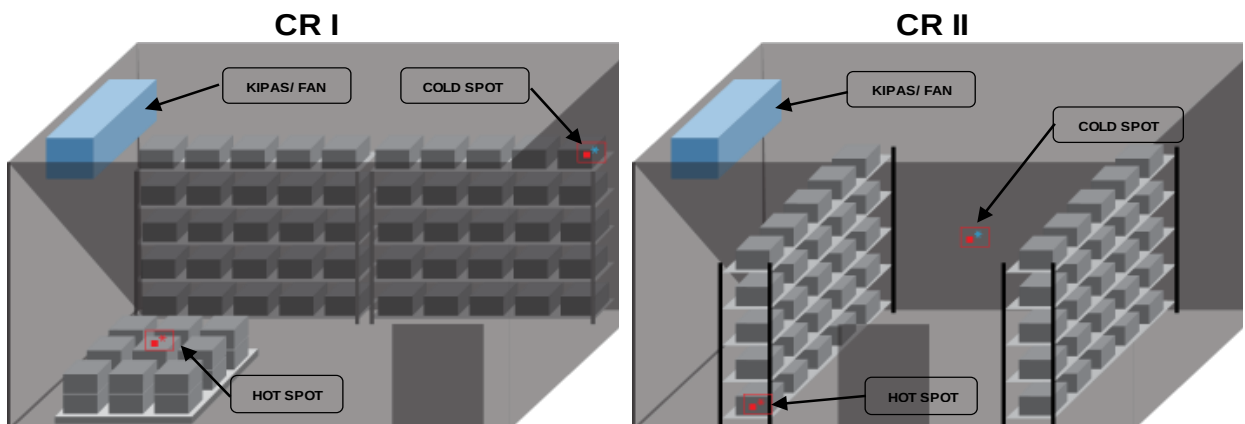
Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah sensor suhu X, Alat perekam suhu terintegrasi Y, *Cold Room I* (CR I) penyimpanan bahan baku suhu beku  $-20^{\circ}\text{C}$  dengan toleransi ( $-10^{\circ}\text{C}$  sampai  $-25^{\circ}\text{C}$ ) dan *cold room II* (CR II) penyimpanan suhu dingin ( $2^{\circ}\text{C}$  sampai  $8^{\circ}\text{C}$ ).

### Analisis Manajemen Risiko

Analisis manajemen risiko pada *cold room* melibatkan metode *Fishbone* dan *Failure Metode Effect Analysis* (FMEA). Sebelum dilakukan pemantauan suhu dilakukan identifikasi faktor risiko penyebab penurunan stabilitas suhu pada *cold room* dengan membuat diagram *fishbone* dengan faktor risiko material, operasional, lingkungan dan personel. Setelah dilakukan pemantauan suhu, moda kegagalan diidentifikasi dan dinilai probabilitas (P), deteksi (D) dan tingkat keparahan (S) dengan analisis FMEA untuk menentukan *Risk Priority Number* (RPN). Selanjutnya, direkomendasikan tindakan perbaikan berdasarkan hasil analisis untuk mengurangi timbulnya risiko.

### Prosedur Pemantauan Suhu

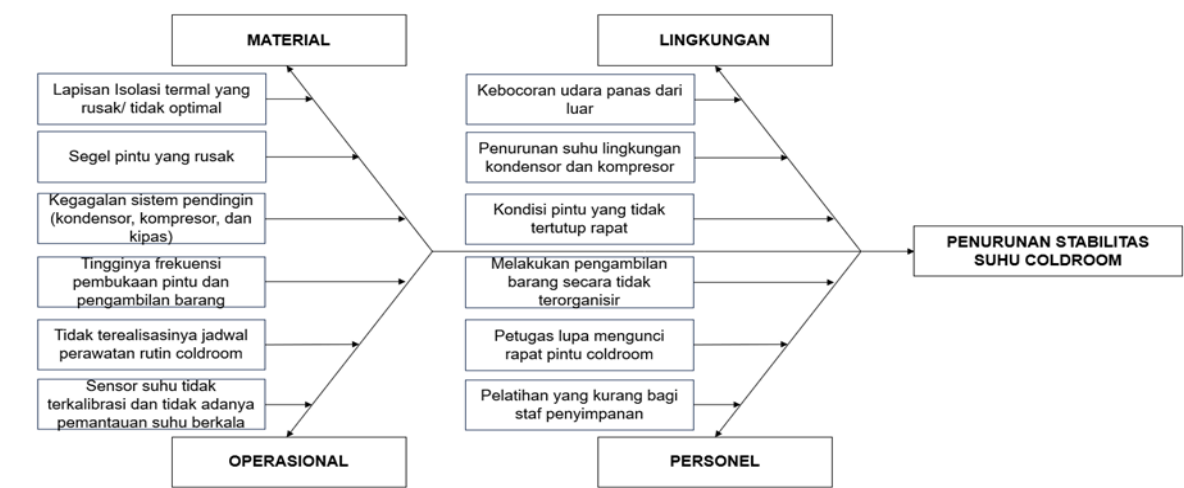
Sensor suhu X ditempatkan secara representatif di area *hot spot* dan juga *cold spot* CR I dan CR II yang dapat dilihat pada **Gambar 1**, dengan memastikan perlindungan sensor dari kontak langsung dengan bahan baku dan faktor eksternal. Pengukuran suhu dilakukan sepanjang hari selama satu bulan, dan data hasil pengukuran dicatat secara sistematis menggunakan sistem pencatatan elektronik yang terdapat pada alat perekam suhu terintegrasi untuk melihat tren perubahan suhu pada *cold room*.



**Gambar 1.** Denah Peletakan Sensor Suhu CR I dan CR II

Hasil

Dari penelitian ini didapatkan hasil identifikasi risiko penyebab penurunan stabilitas suhu pada *cold room* dengan metode *fishbone* pada **Gambar 2**. Selain itu, dari hasil pemantauan suhu yang dilakukan selama satu bulan terhadap CR I dan CR II, terdapat tabel data suhu maksimal, suhu minimal dan juga suhu rata-rata pada **Tabel 1**. Grafik tren suhu digambarkan dibagi menjadi empat grafik dengan data sepuluh hari pada minggu pertama dan grafik selanjutnya menunjukkan data tujuh hari berikutnya. Selanjutnya dengan menilai tren grafik yang dihasilkan didapatkan hasil analisis penilaian risiko dengan metode FMEA yang mencakup penilaian risiko dan penilaian perbaikan yang terdapat pada **Tabel 2**.

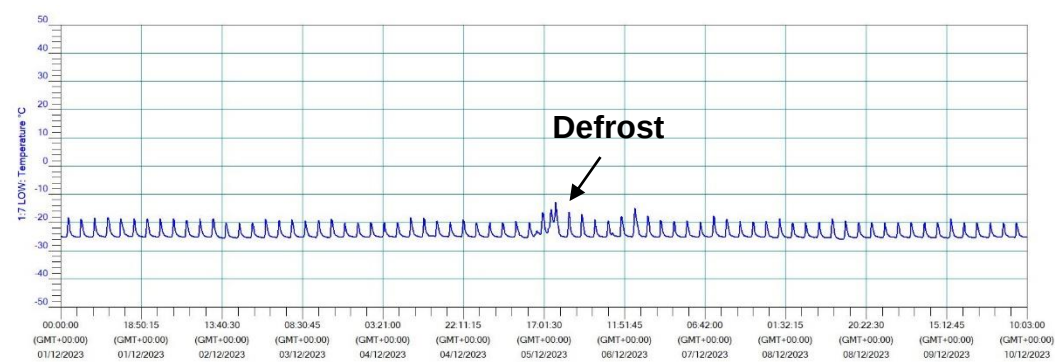


Gambar 2. Analisis *Fishbone*

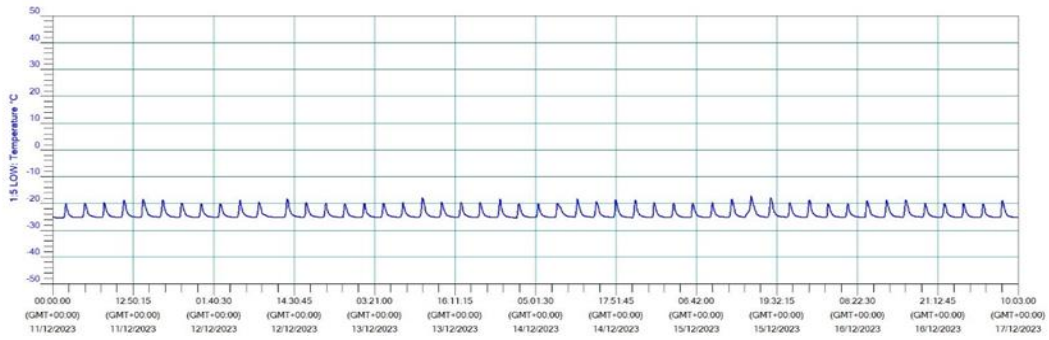
Tabel 1. Data Pemantauan Suhu *Cold Room*

| Cold room | Parameter    |               |                |
|-----------|--------------|---------------|----------------|
|           | Suhu Minimal | Suhu Maksimal | Suhu Rata-rata |
| CR I      | -24,9°C      | -13,3°C       | -22,75°C       |
| CR II     | 2,1          | 4,1           | 3,65°C         |

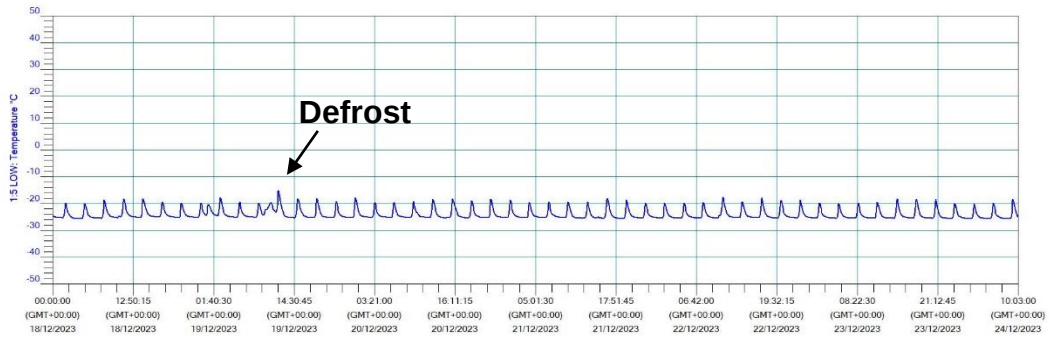
Grafik Perekaman Suhu CR I



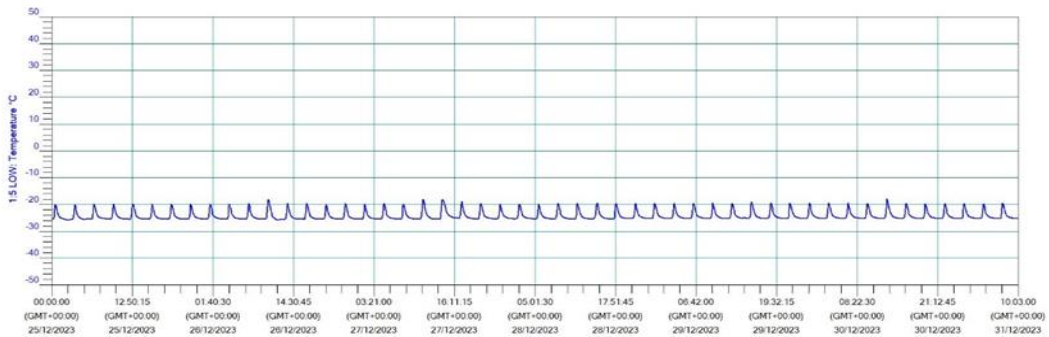
Gambar 3. Tren Suhu CR I Minggu Pertama



**Gambar 4.** Tren Suhu CR I Minggu Kedua

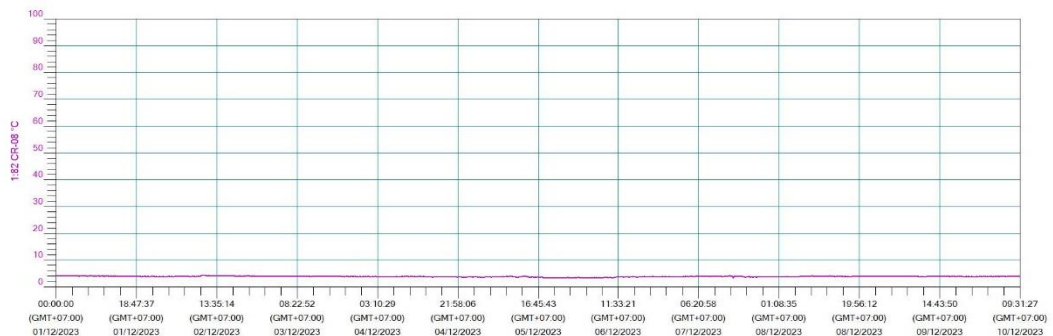


**Gambar 5.** Tren Suhu CR I Minggu Ketiga

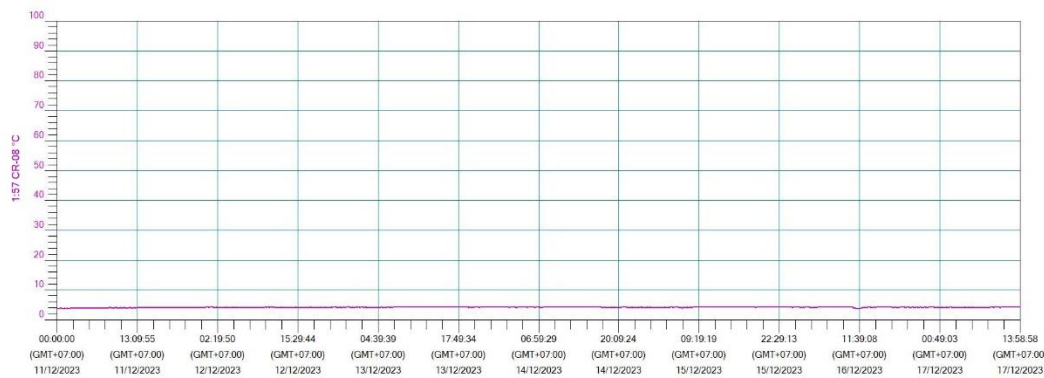


**Gambar 6.** Tren Suhu CR I Minggu Keempat

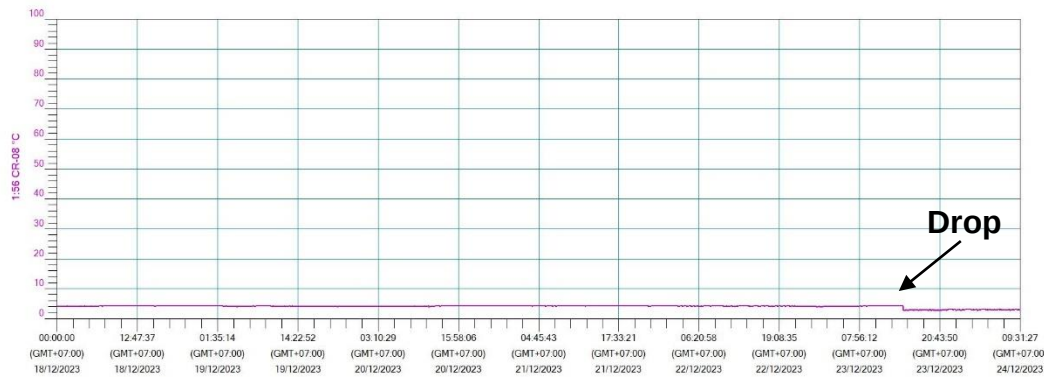
### Grafik Perekaman Suhu CR II



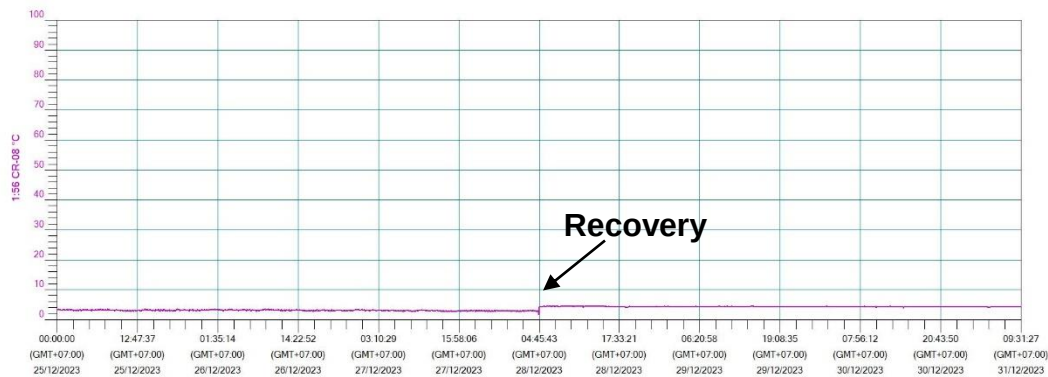
**Gambar 7.** Tren Suhu CR II Minggu Pertama



**Gambar 8.** Tren Suhu CR II Minggu Kedua



**Gambar 9.** Tren Suhu CR II Minggu Ketiga



**Gambar 10.** Tren Suhu CR II Minggu Keempat

**Tabel 2.** Analisis Risiko dengan FMEA

| Penilaian Risiko                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |   |     |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|-----|------------|
| Masalah                                                                          | Penyebab                                                                                                                                                                                                                        | P | D | S | RPN | Keterangan |
| Penurunan stabilitas suhu <i>cold room</i>                                       | 1. Kondisi lingkungan<br>2. Pembentukan embun beku<br>3. Kegiatan <i>defrost</i>                                                                                                                                                | 6 | 2 | 6 | 72  | Mayor      |
| Penilaian Perbaikan                                                              |                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |   |     |            |
| Penyebab                                                                         | Solusi                                                                                                                                                                                                                          | P | D | S | RPN | Keterangan |
| 1. Kondisi lingkungan<br>2. Pembentukan embun beku<br>3. Kegiatan <i>defrost</i> | 1. Optimasi metode <i>defrost</i> dengan kombinasi kinerja kipas dan kompresor<br>2. Penggunaan sistem <i>dual fan</i><br>3. Pemantauan suhu <i>real time</i> dengan sistem sensor terintegrasi <i>Internet of Things</i> (IoT) | 2 | 2 | 6 | 24  | Minor      |

## Pembahasan

Kualitas produk biologi farmasi sangat bergantung pada pengendalian lingkungan selama penyimpanan dan penanganannya. Dalam era QbD pemantauan siklus produk dimulai bahkan dari kondisi penyimpanan bahan baku sebelum produksi. Industri farmasi sudah seharusnya menjaga faktor kritis yang mempengaruhi parameter kualitas dari produk yang akan dibuat [3]. Stabilitas suhu merupakan faktor kritis yang harus dipertahankan selama proses penyimpanan, kondisi suhu penyimpanan yang tidak tepat dapat menyebabkan perubahan stabilitas dan mutu dari bahan baku [11]. Suhu penyimpanan yang tidak tepat dapat menyebabkan kerugian finansial karena berkurangnya waktu simpan, sehingga menyebabkan bahan baku tidak lulus uji kualitas untuk diproduksi [12].

Pelanggaran terhadap kondisi penyimpanan merupakan salah satu pelanggaran yang paling sering dideteksi oleh otoritas regulasi dalam industri farmasi selama inspeksi fasilitas penyimpanan. Ketidaksesuaian yang paling umum terkait dengan kondisi lingkungan penyimpanan, yaitu suhu [13]. Oleh karena itu, sebagai langkah dalam mematuhi regulasi dan menjamin kualitas dan keamanan dari produk, sistem penyimpanan bahan baku harus dipastikan dapat menjaga suhu penyimpanan sesuai spesifikasi [14]. Selain itu, efektivitas praktik pemantauan suhu dan manajemen risiko juga harus diperhatikan. Saat ini, penelitian yang sudah ada menemukan bahwa praktik pemantauan sering kali tidak memadai, yang umumnya mengakibatkan paparan produk pada suhu yang ekstrem [15]. Sebelum dilakukan pengukuran suhu pada CR I dan CR II untuk mengidentifikasi risiko penyebab penurunan stabilitas suhu dibuat diagram

*fishbone* pada **Gambar 2**. diagram ini biasanya digunakan untuk menganalisis penyebab suatu masalah dengan mengidentifikasi faktor-faktor yang mungkin berkontribusi terhadap masalah tersebut [16]. Diagram *fishbone* membagi masalah menjadi berbagai faktor seperti material, metode, lingkungan, dan personel [17]. Metode ini membantu dalam pemahaman yang lebih baik tentang sumber potensial risiko dalam operasi *cold room* penyimpanan bahan baku.

Pada saat dilakukan pemantauan suhu, karena evaporator di dalam CR I beroperasi pada suhu di bawah titik embun, kelembapan dalam udara mengembun pada permukaan penukar panas dan membentuk lapisan embun. Lapisan embun ini tumbuh secara bertahap seiring bertambahnya waktu operasi dan menyebabkan hambatan termal dan aliran, serta mengurangi efisiensi dari seluruh siklus pendinginan. Oleh karena itu, diperlukan proses *defrosting* sebagai perawatan rutin untuk menghilangkan lapisan embun tersebut [18]. Tren suhu pada CR I terkesan fluktuatif di antara  $-24,9^{\circ}\text{C}$  sampai dengan  $-13,3^{\circ}\text{C}$  dikarenakan kegiatan *defrost* dilakukan pada suhu beku. Kegiatan *defrost* dapat dilakukan dengan berbagai metode di antaranya adalah dengan cara pengendalian dan penghilangan lapisan embun beku. Pengendalian embun beku dilakukan dengan mengubah karakteristik udara yang masuk melalui kipas dengan pengaturan kelembapan, aliran udara dan juga suhu, adapun penghilangan lapisan embun biasa dilakukan dengan mematikan kompresor, penghangat elektrik, aliran gas panas, dan getaran ultrasonik [19]. Pengendalian embun beku pada kegiatan *defrost* dilakukan secara aktif selama *cold room* digunakan, sedangkan kegiatan penghilangan embun beku dilakukan saat masa perawatan rutin *cold room*.

Sistem instalasi pendingin *cold room* terdiri dari kondensor yang di dalamnya terdapat kompresor untuk mengendalikan suhu. Pada malam hari terjadi penurunan suhu CR II dikarenakan kondisi di luar sekitar kondensor yang lebih dingin, sehingga terjadi penumpukan embun beku pada sayap kipas serta terjadi peningkatan resistensi termal sisi udaranya dan mengurangi efisiensi keseluruhan sistem yang membuat terjadinya drop suhu dari  $4,2^{\circ}\text{C}$  menuju  $2,1^{\circ}\text{C}$  pada **Gambar 9**. Pemulihan suhu terjadi setelah penanganan teknis pada **Gambar 10**. Meskipun suhu lingkungan CR II masih dalam batas aman, jika pembentukan embun dibiarkan terus berlanjut, efisiensi akan terus menurun bukan hanya karena peningkatan resistansi perpindahan panas, tetapi juga karena penyumbatan saluran udara di antara sirip-sirip yang dapat mengakibatkan penyumbatan total jika strategi *defrost* yang diterapkan kurang efektif [20]. Metode penghilangan embun beku bekerja pada embun yang terbentuk untuk menghapusnya dan mengembalikan kondisi kerja ke kondisi normal, oleh karena itu, idealnya hanya digunakan setelah embun terbentuk. Operasi *defrost* ini biasanya mengakibatkan fluktuasi suhu pada Cold room seperti yang terjadi pada CR I yang di tunjukan grafik pada **Gambar 3** dan **Gambar 5** [19].

Solusi metode *defrost* yang biasa digunakan adalah kombinasi daya kerja kipas dan juga kompresor, metode bisa menggunakan daya satu set kipas dan juga kompresor secara bersamaan yang beroperasi secara otomatis ketika suhu mencapai titik yang ditentukan. Selain itu, metode *defrost* lain yang biasa dilakukan adalah hanya



mengoperasikan salah satunya secara otomatis ketika suhu mencapai titik yang ditentukan seperti pada CR I dan CR II yang membutuhkan waktu pemulihan suhu yang lebih lama. Sebagai alternatif, metode yang bisa digunakan adalah menyalakan kipas dan juga kompresor tanpa memperhatikan suhu *cold room*, metode ini mempunyai kelebihan dalam mengurangi akumulasi embun dingin, akan tetapi meningkatkan konsumsi energi [21]. Adapun dari beberapa penelitian terbaru solusi lain yang dapat diterapkan pada instalasi *cold room* adalah sistem pendingin *Dual Fan Outdoor Coil* (DFOC) yang mengintegrasikan kinerja dua set kipas secara bersamaan atau bergantian [22]. Hasil studi eksperimental menunjukkan bahwa unit DFOC eksperimental dapat mencapai stabilitas suhu yang lebih merata sepanjang arah aliran udara, dengan durasi pembentukan embun yang lebih lama dan kinerja penyebaran aliran udara yang lebih baik dibandingkan dengan unit yang menggunakan satu set kipas [23].



**Gambar 11.** Sistem Notifikasi Digital

Selain pemilihan metode *defrost* dan sistem pendingin yang sesuai, monitoring suhu secara berkelanjutan juga merupakan hal yang harus dilakukan untuk mempercepat pengambilan keputusan sebelum terjadi penurunan kualitas produk. Saat ini teknologi telah menawarkan berbagai solusi yang memungkinkan untuk mengatasi tantangan ini seperti *Internet of Things* (IoT) [24]. Dikarenakan operator tidak dapat bekerja secara terus menerus untuk melakukan monitoring terhadap *cold room* maka CR I dan CR II telah menerapkan integrasi data sensor suhu dengan penyimpanan awan sebagai realisasi dari monitoring secara *real time* [25]. Sistem pemantauan suhu berbasis sensor merupakan bagian penting dari kerangka kerja yang diusulkan untuk strategi pemantauan lingkungan yang optimal. Istilah IoT secara luas seperti pada **Gambar 11** digunakan untuk menggambarkan suatu kerangka kerja di mana sensor terhubung ke objek dan membantu objek tersebut berbagi “notifikasi digital” mereka dengan dunia luar melalui koneksi internet. Notifikasi diberikan pada operator yang bertanggung jawab bila terjadi perubahan suhu yang tidak normal [26]. Setelah mendapatkan notifikasi, selanjutnya operator akan segera melakukan tindakan investigasi dan perbaikan pada *cold room* yang bermasalah untuk mencegah penurunan efisiensi sistem *cold room*. Hal ini dilakukan untuk menjaga kualitas bahan baku produk biologi farmasi sejak awal penyimpanan sebagai penjaminan kualitas yang diterapkan dalam industri farmasi.

Penilaian risiko dilakukan sebagai langkah mitigasi untuk mencegah penurunan kualitas bahan baku akibat berkurangnya performa sistem *cold room*. [27]. Tujuan dari penilaian risiko adalah untuk mengevaluasi tingkat risiko dari semua potensi modus kegagalan proses yang diidentifikasi, kemudian mendapatkan peringkat risiko dari setiap modus kegagalan melalui penilaian risiko yang komprehensif, sehingga memudahkan tindakan korektif atau pencegahan yang perlu diambil. Salah satu alat yang biasa digunakan untuk menilai risiko adalah FMEA [28]. Tujuan dari teknik ini adalah untuk mengidentifikasi modus kegagalan beserta efeknya dan tindakan korektif untuk

menghilangkan atau mengurangi probabilitas kegagalan dan pengembangan sistem pemeliharaan yang efisien untuk mengurangi kemungkinan terjadinya skenario potensial [29]. Pendekatan ini memanfaatkan kriteria probabilitas (P), deteksi (D), dan tingkat keparahan (S) untuk mengembangkan angka Risk Priority Number (RPN) yang dapat dilihat pada **Tabel 2**. RPN digunakan sebagai parameter dalam menentukan kategori risiko seperti minor (<40), mayor (>40 dan <216), serta kritis (>216) dan tindakan korektif yang diperlukan selanjutnya yang akan diterapkan untuk menjaga stabilitas suhu *cold room* [30]. Berdasarkan RPN, penurunan stabilitas suhu cold room termasuk kedalam kategori risiko mayor, akan tetapi setelah dibuat rekomendasi perbaikan risiko, probabilitas kejadian dapat berkurang dan membuat peringkat risiko menurun menjadi minor. Adapun dalam tahap pelaksanaan, monitoring dan evaluasi berkelanjutan harus dilakukan untuk menjaga tindakan perbaikan dapat tetap menurunkan probabilitas, meningkatkan deteksi dini dan juga mengurangi tingkat keparahan yang dapat terjadi [31].

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil evaluasi yang dilakukan selama satu bulan, kondisi suhu penyimpanan pada CR I sudah sesuai dengan rentang penerimaan penyimpanan produk suhu beku (-10°C sampai -25°C), hal tersebut juga berlaku pada CR II yang masih sesuai dengan rentang penerimaan penyimpanan produk suhu dingin (2°C sampai 8°C). Akan tetapi, sempat terjadi fluktuasi suhu pada beberapa grafik pemantauan CR I dan CR II. Setelah dilakukan analisis risiko, diperlukan kajian lebih lanjut mengenai cara pengendalian kestabilan suhu yang optimal seperti optimasi metode defrost kombinasi kipas dan kompresor, penerapan sistem *dual fan*, serta pemantauan suhu *real time* dengan sistem sensor terintegrasi *Internet of Things* (IoT) untuk mencegah perkembangan risiko lebih lanjut.

## Daftar Pustaka

1. Yu LX, Amidon G, Khan MA, et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *AAPS J.* 2014;16(4):771-783. doi:10.1208/s12248-014-9598-3
2. De Paoli F, Bishara RH, van Asselt EJ. How to define the right ambient temperature range for storage and distribution of pharmaceutical raw materials. *Biologicals.* 2021;69:66-69. doi:https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2020.12.001
3. Kumar N, Jha A. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2017;25(2):176-183. doi:https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.07.001
4. BPOM RI. *Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik*. Badan Pengawas Obat dan Makanan; 2018.
5. Anacleto S da S, Borges MMC, de Oliveira HL, et al. Evaluation of physicochemical properties as supporting information on quality control of raw materials and veterinary pharmaceutical formulations. *J Pharm Anal.* 2018;8(3):168-175. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpha.2018.01.001

6. Crommelin DJA, Anchordoquy TJ, Volkin DB, Jiskoot W, Mastrobattista E. Addressing the Cold Reality of mRNA Vaccine Stability. *J Pharm Sci*. 2021;110(3):997-1001. doi:<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.12.006>
7. Khuluza F, Chiumia FK, Nyirongo HM, Kateka C, Hosea RA, Mkwate W. Temperature variations in pharmaceutical storage facilities and knowledge, attitudes, and practices of personnel on proper storage conditions for medicines in southern Malawi. *Front Public Health*. 2023;11. doi:10.3389/fpubh.2023.1209903
8. lis K, Ida M. Review: Suhu Penyimpanan Material dan Produk Farmasetikal di Gudang Industri Farmasi. *Farmaka*. 2017;15(4):58-67.
9. USP. *USP 39–NF 34 <1079> Good Storage and Distribution Practices for Drug Products*. United States Pharmacopeial Convention; 2016.
10. Alt N, Zhang TY, Motchnik P, et al. Determination of critical quality attributes for monoclonal antibodies using quality by design principles. *Biologicals*. 2016;44(5):291-305. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.06.005>
11. Fadhilah F, Ghozali D. Mapping Suhu Gudang Narkotika pada Salah Satu Pedagang Besar Farmasi (PBF) di Kota Bandung. *Farmaka*. 2022;20(3):20-26.
12. Colberg L, Schmidt-Petersen L, Hansen MK, Larsen BS, Otnes S. Incorrect storage of medicines and potential for cost savings. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2017;24(3):167. doi:10.1136/ejhpharm-2015-000744
13. Tabašević I, Milanović DD, Brkić VS, Misita M. Temperature Mapping in Pharmaceutical Warehouse-Framework for Pharmacy 4.0. In: *X International Conference Industrial Engineering and Environmental Protection 2020*. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/346025002>; 2020:171-175.
14. Tabašević ID, Jovanović RD, Milanović DD. Experimental and Numerical Investigation of Thermal and Flow Conditions Inside a Large Pharmaceutical Storage after the Ventilation System Failure. *Thermal Science*. 2022;26(1):801-814. doi:10.2298/TSCI210522346T
15. Lutukai M, Bunde EA, Hatch B, et al. Using Data to Keep Vaccines Cold in Kenya: Remote Temperature Monitoring With Data Review Teams for Vaccine Management. *Glob Health Sci Pract*. 2019;7(4):585. doi:10.9745/GHSP-D-19-00157
16. Coccia M. The Fishbone Diagram to Identify, Systematize and Analyze the Sources of General Purpose Technologies. *Journal of Social and Administrative Sciences*. 2018;4(4):291-303.
17. Sangshetti JN, Deshpande M, Zaheer Z, Shinde DB, Arote R. Quality by design approach: Regulatory need. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;10:S3412-S3425. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.01.025>
18. Yoon Y, Jeong H, Lee KS. Adaptive defrost methods for improving defrosting efficiency of household refrigerator. *Energy Convers Manag*. 2018;157:511-516. doi:<https://doi.org/10.1016/j.enconman.2017.12.039>
19. Aguiar ML de, Gaspar PD, Silva PD da. Frost Measurement Methods for Demand Defrost Control Systems: A Review. *Proceedings of the World Congress on Engineering*. 2018;2.
20. da Silva DL, Melo C, Hermes CJL. Effect of frost morphology on the thermal-hydraulic performance of fan-supplied tube-fin evaporators. *Appl Therm Eng*. 2017;111:1060-1068. doi:<https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2016.09.165>

21. Maldonado JM, Zsembinszki G, de Gracia A, et al. Control strategies for defrost and evaporator fans operation in walk-in freezers. *International Journal of Refrigeration*. 2018;91:101-110. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijrefrig.2018.05.025>
22. Bai X, Liu S, Deng S, Zhang L, Wei M. A modelling study on the frosting characteristics of a novel dual-fan outdoor coil in an Air Source Heat Pump unit. *Appl Therm Eng*. 2023;222:119933. doi:<https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2022.119933>
23. Bai X, Liu S, Deng S, Zhang L, Wei M. An optimal control strategy for ASHP units with a novel dual-fan outdoor coil for even frost along airflow direction based on GRNN modelling. *Energy Build*. 2023;292:113136. doi:<https://doi.org/10.1016/j.enbuild.2023.113136>
24. Mohsin A, Yellampalli SS. IoT based cold chain logistics monitoring. In: *2017 IEEE International Conference on Power, Control, Signals and Instrumentation Engineering (ICPCSI)*. ; 2017:1971-1974. doi:10.1109/ICPCSI.2017.8392059
25. Tsang YP, Choy KL, Wu CH, Ho GTS, Lam CHY, Koo PS. An Internet of Things (IoT)-based risk monitoring system for managing cold supply chain risks. *Industrial Management & Data Systems*. 2018;118(7):1432-1462. doi:10.1108/IMDS-09-2017-0384
26. Saha S, Majumdar A. Data centre temperature monitoring with ESP8266 based Wireless Sensor Network and cloud based dashboard with real time alert system. In: *2017 Devices for Integrated Circuit (DevIC)*. ; 2017:307-310.
27. Damanab PS, Alizadeh SS, Rasoulzadeh Y, Moshashaie P, Varmazyar S. Failure modes and effects analysis (FMEA) technique: a literature review. *Scientific Journal of Review*. 2015;4(1):1-6.
28. Wu Z, Liu W, Nie W. Literature review and prospect of the development and application of FMEA in manufacturing industry. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. 2021;112(5):1409-1436. doi:10.1007/s00170-020-06425-0
29. Susendi N, Adrian, Sopyan I. Kajian Metode Root Cause Analysis yang Digunakan dalam Manajemen Risiko di Industri Farmasi. *Majalah Farmasetika*. 2021;6(4):310-321.
30. WHO. *Deviation Handling and Quality Risk Management*. World Health Organization; 2013.
31. Kania A, Roszak M, Spilka M. Evaluation of FMEA Methods Used in The Environmental Management. *International Scientific Journal*. 2014;65(1):37-44.

