BAB II

TINJAUAN UMUM

2.1 Persyaratan Sertifikasi CPOTB

2.2.1 Persyaratan Pendaftaran Akun

Berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 14 Tahun 2021 tentang Sertifikasi Cara Pembuatan Obat Tradisional yang baik. IOT, IEBA, UKOT atau UMOT yang mengajukan permohonan sertifikasi baru harus melakukan pendaftaran akun. Adapun tahapannya sebagai berikut :

a. IOT, IEBA, UKOT atau UMOT yang mengajukan permohonan layanan sertifikasi CPOTB terlebih dahulu melakukan pendaftaran akun untuk mendapatkan nama pengguna dan kata sandi.
b. Pendaftaran akun dilaksanakan dengan mengisi data dan mengunggah dokumen pendukung melalui laman resmi pelayanan e-sertifikasi BPOM dengan mengakses http://www.esertifikasi.pom.go.id.
c. BPOM melakukan verifikasi terhadap data dan dokumen pendukung dalam jangka waktu paling lama 3 (tiga) hari sejak tanggal pengisian data dan pengunggahan dokumen pendukung sertifikasi CPOTB.
d. Dalam hal hasil verifikasi dinyatakan lengkap dan benar, IOT, IEBA, UKOT, atau UMOT diberikan nama pengguna dan kata sandi.

2.2.2 Persyaratan Sertifikasi Baru

Berdasarkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 14 Tahun 2021 tentang Sertifikasi Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik. IOT, IEBA, UKOT atau UMOT yang mengajukan permohonan sertifikasi baru harus mengunggah dokumen teknis berupa :

a. Surat pernyataan komitmen untuk permohonan sertifikat CPOTB
b. Dokumen induk, IOT, IEBA, UKOT atau UMOT

c. Surat persetujuan penggunaan fasilitas bersama yang masih berlaku dengan bentuk sediaan sesuai dengan permohonan untuk sarana produksi yang menggunakan fasilitas bersama dengan obat
d. Sertifikat cara pembuatan obat yang baik yang masih berlaku untuk bentuk sediaan sesuai dengan permohonan jika menggunakan fasilitas bersama dengan obat.

Setelah itu, BPOM menerbitkan surat pemberitahuan perintah bayar jika berdasarkan verifikasi dokumen dinyatakan lengkap dan benar. Setiap Industri yang bergerak di bidang obat tradisional juga wajib memenuhi ketentuan sebagaimana diatur dalam peraturan perundang-undangan di bidang tata ruang dan lingkungan hidup, dimana Industri Obat Tradisional wajib memenuhi persyaratan CPOTB yang dibuktikan dengan sertifikat CPOTB. Sertifikat CPOTB memiliki masa berlaku selama 5 tahun sejak diterbitkan.

2.2 Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB)

Menurut Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 25 Tahun 2021, Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik yang selanjutnya disingkat CPOTB adalah seluruh aspek kegiatan pembuatan obat tradisional yang bertujuan untuk menjamin agar produk yang dihasilakan senantiasa memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOTB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu serta pengembangan produk dan Manajemen Risiko Mutu (MRM). Produksi dan proses awal memiliki pengaruh langsung pada kualitas obat tradisional. Oleh sebab itu, penerapan CPOTB dalam pembuatan obat tradisional adalah suatu piranti yang essensial untuk memastikan mutunya. Pada pedoman ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan, dan distribusi obat serta pengawasan terkait (CPOTB, 2021).

2.3 Struktur Organisasi

Struktur organisasi Industri Obat Tradisional secara umum mencakup beberapa fungsi utama, seperti direktur, bagian pengawasan mutu (*Quality Control*), bagian pemastian mutu (*Quality Assurance*), bagian produksi, bagian penelitian dan pengembangan (R&D), bagian pemasaran dan penjualan, serta bagian keuangan. Masing-masing personil diberi wewenang penuh dan sarana yang memadai yang diperlukan untuk dapat melaksanakan tugasnya secara efektif.

Kepala Produksi, Kepala *Quality Control* (QC), dan Kepala *Quality Assurance* (QA) dalam industri obat tradisional umumnya dijabat oleh Apoteker yang memiliki peran krusial dalam menjamin mutu, keamanan, dan efektivitas produk. Sebagai kepala bagian produksi, bertanggung jawab memastikan seluruh proses produksi berjalan sesuai dengan prosedur Cara Pembuatan Obat Tradisional yang Baik (CPOTB), mulai dari pelatihan personel, kualifikasi fasilitas dan peralatan, hingga evaluasi catatan produksi dan validasi proses produksi. Kepala bagian QC bertanggung jawab mengawasi dan mengendalikan mutu bahan baku, proses produksi, dan produk akhir melalui pengujian dan inspeksi untuk memastikan kesesuaian dengan spesifikasi mutu. Sementara itu, Kepala bagian QA bertanggung jawab atas sistem pemastian mutu secara keseluruhan, termasuk pengembangan, implementasi, dan pemeliharaan prosedur mutu serta kepatuhan terhadap regulasi yang berlaku dalam industri obat tradisional.

Kepala bagian produksi, kepala bagian, dan kepala bagian QC tidak diperbolehkan mempunyai kepentingan lain di luar organisasi yang dapat menghambat atau membatasi kewajibannya dalam melaksanakan tanggung jawab. Hal ini dapat menimbulkan konflik kepentingan pribadi atau finansial (CPOTB, 2021). Penempatan apoteker pada bagian tersebut dipastikan telah terdaftar dan terkualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dalam bidang pembuatan obat tradisional dan keterampilan manajerial (CPOTB, 2021).

2.4 Aspek CPOTB

2.4.1 Manajemen Mutu

Manajemen mutu dalam CPOTB merupakan fondasi utama untuk menghasilkan obat tradisional yang aman, efektif, dan berkualitas secara konsisten. Sistem manajemen mutu yang baik mencakup seluruh aspek produksi, mulai dari pemilihan bahan baku, proses pembuatan, pengemasan, hingga penyimpanan dan distribusi. Penerapan aspek ini mengharuskan adanya dokumentasi yang lengkap dan akurat, prosedur yang jelas, serta pengendalian yang ketat terhadap setiap tahapan produksi. Selain itu, manajemen mutu juga menekankan pentingnya pelatihan yang memadai bagi seluruh personel yang terlibat, serta audit internal (inspeksi diri) secara berkala untuk memastikan kepatuhan terhadap standar CPOTB. Dengan implementasi manajemen mutu yang efektif, produsen obat tradisional dapat meminimalkan risiko kesalahan, menjaga kualitas produk, dan meningkatkan kepercayaan konsumen (CPOTB, 2021).

2.4.2 Personel

Dalam CPOTB, aspek personel memegang peranan krusial dalam menjamin mutu produk obat tradisional. Kualifikasi personel menjadi fondasi utama, di mana setiap individu yang terlibat dalam proses produksi harus memiliki pelatihan, serta pengalaman yang sesuai dengan tugas dan tanggung jawabnya. Hal ini mencakup pemahaman mendalam tentang prinsip-prinsip CPOTB, yaitu sanitasi, higiene, serta potensi risiko kontaminasi. Struktur organisasi yang jelas dengan uraian tugas yang terdokumentasi juga penting untuk memastikan akuntabilitas dan efisiensi. Selain itu, program pelatihan berkelanjutan harus diterapkan untuk meningkatkan kompetensi personel seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi.

Higiene perorangan merupakan aspek penting lainnya dalam CPOTB. Setiap personel harus menjaga kebersihan diri dan mengikuti prosedur higiene yang ketat untuk mencegah kontaminasi produk, meliputi mencuci tangan secara teratur, menggunakan pakaian kerja yang bersih dan sesuai, serta tidak mengenakan perhiasan atau kosmetik

yang berpotensi menjadi sumber kontaminasi. Penggunaan konsultan yang kompeten juga dapat memberikan nilai tambah dalam implementasi CPOTB. Konsultan dapat memberikan saran ahli, melakukan audit independen, serta membantu dalam penyelesaian masalah yang kompleks. Oleh sebab itu, aspek personel dalam CPOTB tidak hanya berfokus pada kualifikasi formal, tetapi juga pada perilaku dan praktik sehari-hari yang mendukung terciptanya produk obat tradisional yang aman, efektif, dan berkualitas (CPOTB, 2021).

2.4.3 Bangunan dan Fasilitas

Bangunan dan fasilitas harus didesain dan dikonstruksi sedemikian rupa untuk meminimalkan risiko kontaminasi, memudahkan pembersihan dan sanitasi, serta memastikan kondisi lingkungan yang sesuai untuk proses produksi obat tradisional. Desain harus mempertimbangkan alur kerja yang logis, pemisahan area yang berbeda (seperti area penyimpanan bahan baku, area produksi, dan area pengemasan), serta pencegahan penumpukan debu dan kotoran. Konstruksi bangunan harus menggunakan bahan yang mudah dibersihkan, tahan terhadap bahan kimia, dan tidak melepaskan partikel yang dapat mencemari produk. Sarana penunjang seperti sistem ventilasi, sistem pengolahan air, dan sistem pembuangan limbah juga harus dirancang dan dipelihara dengan baik untuk mendukung operasional yang efisien dan aman.

Air yang digunakan dalam produksi obat tradisional harus memenuhi standar yang ditetapkan dan dipantau secara berkala. Sistem pengolahan air harus mampu menghilangkan kontaminan seperti mikroorganisme, partikel, dan bahan kimia yang dapat mempengaruhi mutu produk. Konsep *containment* (pengendalian) sangat penting untuk mencegah penyebaran bahan berbahaya atau alergen ke area lain dalam fasilitas produksi. Hal ini dapat dicapai dengan menggunakan sistem ventilasi yang tepat, peralatan yang tertutup, dan prosedur penanganan yang aman. Pencahayaan yang memadai juga diperlukan untuk memastikan visualisasi yang baik selama proses produksi dan inspeksi.

Penanganan limbah harus dilakukan dengan cara yang aman dan sesuai dengan peraturan lingkungan yang berlaku. Sistem pembuangan limbah harus dirancang untuk mencegah kontaminasi lingkungan dan memastikan kesehatan masyarakat. Sanitasi dan perawatan bangunan serta fasilitas harus dilakukan secara teratur untuk menjaga kebersihan dan mencegah pertumbuhan mikroorganisme. Prosedur sanitasi harus mencakup penggunaan disinfektan yang efektif dan aman, serta pemantauan kebersihan secara berkala. Dengan demikian, aspek bangunan dan fasilitas dalam CPOTB tidak hanya berfokus pada estetika, tetapi juga pada fungsionalitas dan keamanan untuk menghasilkan produk obat tradisional yang berkualitas (CPOTB, 2021).

2.4.4 Peralatan Proses

Peralatan proses memegang peranan penting dalam menghasilkan produk obat tradisional yang berkualitas. Desain dan konstruksi peralatan harus memenuhi persyaratan sanitasi dan higiene, mudah dibersihkan, serta tidak bereaksi dengan bahan yang diproses. Material yang digunakan harus *inert*, tidak korosif, dan tidak melepaskan partikel yang dapat mencemari produk. Perawatan dan pembersihan peralatan harus dilakukan secara teratur sesuai dengan prosedur yang terdokumentasi. Prosedur ini harus mencakup metode pembersihan yang efektif untuk menghilangkan residu bahan, disinfeksi untuk membunuh mikroorganisme, serta inspeksi *visual* untuk memastikan tidak ada kerusakan atau kontaminasi.

Kalibrasi peralatan yang digunakan untuk pengukuran dan pengendalian proses (seperti timbangan) harus dilakukan secara berkala untuk memastikan akurasi dan keandalannya. Sistem komputerisasi yang digunakan untuk mengendalikan atau memantau proses produksi harus divalidasi untuk memastikan bahwa sistem tersebut berfungsi sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan. Validasi ini harus mencakup pengujian terhadap perangkat lunak dan perangkat keras, serta dokumentasi yang lengkap. Selain itu, akses ke sistem komputerisasi harus dibatasi hanya untuk personel yang berwenang, dan harus ada

sistem audit trial yang mencatat semua perubahan yang dilakukan pada data. Data dapat dicatata dengan cara lain sebagai cadangan terhadap sistem komputer (CPOTB, 2021).

2.4.5 Dokumentasi dan Catatan

Dokumentasi dan catatan mencerminkan seluruh aktivitas produksi dan pengendalian mutu obat tradisional, memastikan ketertelusuran dan akuntabilitas. Spesifikasi yang jelas harus ditetapkan untuk semua bahan awal, produk antara, produk ruahan, label, dan bahan pengemas, serta didokumentasikan secara sistematis dalam sistem dokumentasi yang terstruktur. Catatan penggunaan dan pembersihan peralatan harus rinci, mencatat setiap penggunaan dan prosedur pembersihan yang dilakukan.

Catatan bahan awal harus mencakup informasi lengkap mengenai asal, kualitas, dan tanggal penerimaan. Prosedur Produksi Induk (PPI) atau Catatan Produksi dan Pengawasan Induk (CPPI) menjadi panduan utama dalam proses produksi, sementara Catatan Bets Produksi (CBP) atau Catatan Produksi dan Pengendalian Bets (CPPB) merekam setiap langkah produksi secara detail, termasuk hasil pengujian laboratorium. Catatan Pengendalian Laboratorium mencatat semua pengujian yang dilakukan terhadap bahan awal, produk antara, dan produk jadi. Pengkajian Catatan Bets Produksi (CBP) dilakukan untuk memastikan bahwa semua tahapan produksi telah dilaksanakan sesuai dengan PPI dan spesifikasi yang ditetapkan, serta untuk mengidentifikasi potensi masalah atau penyimpangan yang perlu ditindaklanjuti (CPOTB, 2021).

2.4.6 Pengelolaan Bahan

Aspek pengelolaan bahan dalam CPOTB mencakup pengendalian terhadap seluruh tahapan bahan baku sejak diterima hingga digunakan dalam proses produksi. Pengendalian secara umum menekankan pentingnya prosedur terdokumentasi untuk menjamin bahwa bahan yang digunakan memenuhi spesfikasi yang disetujui. Penerimaan bahan harus disertai pemeriksaan administrasi dan fisik, serta setiap bahan yang masuk wajib melalui proses karantina untuk mencegah

penggunaannya sebelum dinyatakan memenuhi syarat. Area karantina harus terpisah dan diberi penandaan yang jelas, serta tidak dapat diakses bebas oleh personel yang tidak berwenang.

Prosedur pengambilan sampel dan pengujian bahan produksi yang masuk dilakukan oleh personel yang berwenang dan menggunakan metode yang telah divalidasi. Pengambilan sampel harus dilakukan dengan teknik yang mencegah kontaminasi, dan setiap sampel wajib diuji untuk memastikan kesesuaian dengan spesifikasi mutu. Bahan yang lolos uji kemudian disimpan sedemikian rupa untuk mencegah degradasi, kontaminasi, dan kontaminasi silang. Re-evaluasi bahan dilakukan jika bahan disimpan dalam jangka waktu lebih lama dari yang telah ditentukan, untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih memenuhi persyaratan mutu sebelum digunakan dalam produksi. Proses re-evaluasi ini penting untuk menjaga stabilitas mutu produk akhir dan mencegah potensi risiko terhadap keamanan dan efektivitas obat tradisional (CPOTB, 2021).

2.4.7 Produksi dan Pengawasan Selama Proses

Apek produksi dan pengawasan selama proses merupakan bagian penting untuk menjamin mutu, keamanan, dan konsistensi produk obat tradisional. Kegiatan produksi harus mengikuti prosedur tertulis yang terdokumentasi, mulai dari penimbangan bahan, pencampuran, hingga pengemasan akhir. Setiap tahap produksi harus dilakukan oleh personel yang kompeten dan di bawah pengawasan ketat. Penetapan batas waktu antara tahapan proses produksi bertujuan memastikan mutu produk antara dan BAOT. Produk antara yang digunakan untuk pengolahan lebih lanjut hendaklah disimpan pada kondisi yang sesuai untuk memastikan kesesuaian penggunaannya.

Pengambilan sampel selama proses dan pengawasan selama proses dilakukan untuk memantau dan mengontrol parameter kritis yang dapat mempengaruhi mutu produk akhir. Pengambilan sampel ini dilakukan pada titik-titik tertentu di sepanjang jalur produksi untuk memastikan keseragaman, konsistensi, dan kesesuaian produk antara.

Hasil pengawasan selama proses menjadi dasar keputusan untuk melanjutkan proses ke tahap berikutnya atau melakukan perbaikan. Data ini juga harus dicatat secara *real-time* untuk menjamin ketertelusuran dan validitas proses produksi. Semua deviasi harus ditangani sesuai prosedur, dengan dokumentasi lengkap dan penilaian dampaknya terhadap mutu produk.

Pencampuran antar bets produk antara atau BAOT didefinisikan sebagai proses penggabungan bahan dengan spesifikasi yang sama untukmenghasilkan produk antara atau BAOT yang homogen. Proses ini harus didasarkan pada evaluasi risiko dan dikendalikan dengan baik untuk mencegah kontaminasi silang atau perubahan sifat produk. Pengendalian kontaminasi, baik kontaminasi silang antar produk, kontaminasi mikrobiologis, maupun kontaminasi dari lingkungan, menjadi prioritas utama dalam seluruh proses produksi. Oleh karena itu, desain fasilitas, alur personel dan bahan, serta sanitasi lingkungan kerja harus memenuhi standar higienis dan didukung dengan pelatihan personel secara berkala (CPOTB, 2021).

2.4.8 Pengemasan dan Pemberian Penandaan BAOT dan Produk Antara

Aspek pengemasan dan pemberian penandaan BAOT dan produk antara bertujuan untuk menjamin mutu, identitas, dan ketertelusuran produk selama tahap penyimpanan maupun sebelum diproses lebih lanjut. Secara umum, pengemasan dan pelabelan harus tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, pengkarantinaan, pengambilan sampel, pemeriksaan dan/atau pengujian dan pelulusan serta penanganan bahan pengemas dan penandaan. Proses ini hendaklah memberikan perlindungan yang memadai terhadap kerusakan atau kontaminasi produk antara atau BAOT yang mungkin terjadi selama transportasi. Bahan pengemas tidak boleh bereaksi dengan isinya dan harus mampu melindungi produk dari degradasi mutu selama masa penyimpanan.

Pengendalian label dan kegiatan pelabelan merupakan bagian kritis dari proses pengemasan. Label harus dikeluarkan hanya oleh

personel berwenang untuk mencegah kesalahan atau penyalahgunaan. Setiap kemasan BAOT atau produk antara wajib diberi label yang mencantumkan informasi penting seperti nama bahan/produk, nomor *batch*, status (misalnya karantina, lulus uji, atau ditolak), serta tanggal pengemasan atau pembuatan. Kegiatan pengemasan dan pelabelan harus dilakukan oleh personel terlatih dan diawasi dengan ketat untuk memastikan bahwa tidak terjadi pertukaran produk atau kekeliruan informasi, karena kesalahan dalam tahap ini dapat berdampak besar terhadap keamanan dan mutu produk akhir. Kegiatan pelabelan harus dirancang untuk mencegah kecampurbauran, sehingga harus tersedia ruang atau pemisahan fisik bagi kegiatan penanganan produk antara atau BAOT yang berbeda (CPOTB, 2021).

2.4.9 Penyimpanan dan Distribusi

Aspek penyimpanan dan distribusi BAOT dan produk antara diatur untuk menjamin mutu, keamanan, dan ketertelusuran selama proses penyimpanan internal maupun distribusi antar unit produksi. Prosedur penyimpanan harus memastikan bahwa bahan disimpan dalam kondisi yang sesuai dengan karakteristik fisiknya seperti suhu, kelembaban, dan perlindungan dari cahaya, serta ditempatkan dalam area yang bersih, berventilasi baik, dan memiliki sistem penandaan yang jelas berdasarkan status karantina, lulus uji, atau ditolak untuk mencegah penggunaan yang tidak sesuai peruntukannya atau tidak terotorisasi dari bahan-bahan yang dikarantina, ditolak, dikembalikan atau ditarik kembali, hendaklah tersedia area penyimpanan terpisah untuk penyimpanan sementara sampai diambil keputusan terhadap penggunaan selanjutnya, kecuali ada suatu sistem alternatif. Prosedur distribusi mengatur pengeluaran bahan atau produk antara dari gudang ke area produksi, memastikan bahwa hanya bahan yang telah disetujui dan diberi label dengan informasi yang tepat yang boleh didistribusikan. Pengeluaran ini harus terdokumentasi, dilakukan oleh personel yang berwenang, dan berdasarkan prinsip FIFO (*First In First*

Out) atau FEFO (*First Expired First Out*), sesuai dengan jenis bahan dan ketentuan mutu yang berlaku (CPOTB, 2021).

2.4.10 Pengawasan Mutu

Pengawasan mutu merupakan aspek krusial yang mencakup seluruh tahapan proses produksi obat tradisional, termasuk terhadap BAOT dan produk antara. Pengawasan mutu secara umum meliputi pemantauan terpadu terhadap semua aktivitas produksi untuk memastikan bahwa produk memenuhi spesifikasi mutu yang telah ditetapkan. Pengujian terhadap BAOT dan produk antara dilakukan dengan metode yang tervalidasi guna memastikan identitas, kemurnian, dan potensi bahan. Sertifikat hendaklah diberi tanggal dan ditandatangani oleh personel unit mutu yang berwenang dan hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pembuat. Jika analisis dilakukan olehpengemas ulang atau pemroses ulang, Sertifikat Analisis hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pengemas ulang/pemroses ulang dan referensi nama pembuat asli.

Selain pengujian awal, pemantauan stabilitas BAOT dilakukan secara periodik untuk memastikan bahwa bahan tetap stabil dan memenuhi persyaratan mutu selama masa penyimpanan. Hasil pemantauan ini menjadi acuan dalam penentuan kedaluwarsa dan jadwal uji ulang bahan yang penting untuk menjamin bahwa hanya bahan yang masih layak digunakan dalam proses produksi. Sampel pertiggal (*retained sample*) dari setiap *batch* BAOT dan produk antara wajib disimpan dalam kondisi yang sesuai untuk keperluan pengujian ulang atau penelusuran jika terjadi keluhan atau investigasi mutu. Semua aktivitas pengawasan mutu ini harus terdokumentasi secara lengkap dan menjadi bagian integral dari sistem jaminan mutu dalam industri obat tradisional (CPOTB, 2021).

2.4.11 Validasi

Validasi merupakan komponen penting dari sistem jaminan mutu yang bertujuan untuk memberikan bukti tertulis bahwa setiap proses, metode, dan peralatan secara konsisten mampu menghasilkan hasil

sesuai dengan spesifikasi dan mutu yang telah ditetapkan. Seluruh kegiatan validasi wajib terdokumentasi dengan baik dalam bentuk protokol dan laporan validasi yang ditandatangani oleh pihak yang berwenang. Tiap variasi terhadap protokol validasi harus didokumentasikan dengan justifikasi yang tepat. Sebelum memulai kegiatan validasi proses, kualifikasi yang tepat terhadap peralatan kritis dan sistem penunjang hendaklah dilengkapi.

Validasi proses adalah bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa proses yang dioperasikan dalam parameter yang ditetapkan dapat terlaksana secara efektif dan reprodusibel untuk memproduksi produk antara atau BAOT yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang telah ditetapkan sebelumnya. Program validasi proses harus direncanakan secara sistematis, dilaksanakan oleh personel yang kompeten, dan didasarkan pada pendekatan berbasis risiko. Selain itu, sistem validasi harus dikaji ulang secara berkala untuk menilai efektivitas dan keperluannya terhadap perubahan dalam proses, peralatan, atau bahan baku. Validasi pembersihan dilakukan untuk menjamin tidak terjadi kontaminasi silang antar produk yang dapat membahayakan mutu dan keamanan produk berikutnya. Sementara itu, validasi metode analisis diperlukan untuk memastikan keandalan, sensitivitas, spesifisitas, dan konsistensi metode pengujian yang digunakan dalam pengawasan mutu (CPOTB, 2021).

2.4.12 Pengendalian Perubahan

Pengendalian perubahan merupakan sistem yang dirancang untuk memastikan bahwa setiap perubahan yang terjadi pada fasilitas, peralatan, proses, prosedur, bahan, atau sistem mutu dievaluasi secara menyeluruh sebelum diimplementasikan. Sistem pengendalian perubahan formal harus ditetapkan untuk mengevaluasi semua perubahan yang mungkin memengaruhi produksi dan pengendalian produk antara atau BAOT. Tiap pengajuan perubahan yang relevan dengan CPBAOTB harus disiapkan, dikaji, dan disetujui oleh unit organisasi yang terkait dengan perubahan tersebut, serta dikaji dan

disetujui oleh unit mutu. Proses ini mencakup analisis risiko, penyesuaian dokumen pendukung, dan bila diperlukan, pelaksanaan validasi ulang. Pengendalian perubahan yang sistematis dan terdokumentasi dengan baik merupakan bagian penting dari sistem manajemen mutu yang berkelanjutan di industri obat tradisional (CPOTB, 2021).

2.4.13 Penolakan dan Penggunaan Ulang Bahan

Aspek penolakan dan penggunaan ulang bahan bertujuan untuk memastikan bahwa hanya bahan yang memenuhi persyaratan mutu yang digunakan dalam proses produksi, serta bahwa penanganan terhadap bahan yang ditolak dilakukan secara aman dan terdokumentasi. Bahan yang tidak memenuhi spesifikasi mutu harus ditolak dan disimpan terpisah dengan penandaan yang jelas untuk menghindari penggunaannya secara tidak sengaja. Prosedur penolakan harus mencakup analisis penyebab ketidaksesuaian, dokumentasi lengkap, dan keputusan akhir mengenai pemusnahan atau kemungkinan pengolahan ulang berdasarkan evaluasi mutu dan risiko. Dalam hal bahan dikembalikan oleh pihak luar atau ditemukan tidak sesuai setelah masuk gudang, maka harus dilakukan evaluasi menyeluruh sebelum diputuskan untuk digunakan kembali, dimusnahkan, atau dikembalikan ke pemasok.

Pengolahan ulang merupakan proses pengulangan sebagian atau seluruh tahapan produksi untuk menghasilkan produk yang sesuai spesifikasi, sementara sebelum keputusan diambil terhadap pengerjaan ulang bets yang tidak sesuai standar atau spesifikasi yang ditetapkan, hendaklah dilakukan investigasi terhadap alasan ketidaksesuaian. Pengerjaan ulang melibatkan metode alternatif untuk mengatasi penyimpangan mutu. Perolehan kembali pelarut juga diterima, jika menggunakan prosedur yang disetujui untuk proses perolehan kembali dan bahan perolehan tersebut memenuhi spesifikasi yang sesuai tujuan penggunaannya. Sedangkan, produk antara atau BAOT yang

dikembalikan hendaklah diberi identitas status yang sesuai dan dikarantina (CPOTB, 2021).

2.4.14 Keluhan dan Penarikan

Aspek keluhan dan penarikan produk merupakan bagian penting dari sistem jaminan mutu yang bertujuan untuk melindungi konsumen dari produk yang tidak memenuhi standar mutu atau membahayakan kesehatan. Setiap keluhan yang diterima harus dicatat, diselidiki, dan dievaluasi untuk menentukan apakah ada hubungan dengan cacat mutu atau potensi bahaya terhadap pengguna. Catatan keluhan hendaklah disimpan untuk mengevaluasi tren, frekuensi keluhan produk terkait dan tingkat keparahan dengan pertimbangan untuk mengambil tindakan tambahan dan jika perlu, tindakan perbaikan secepatnya. Prosedur penarikan hendaklah menetapkan siapa yang dilibatkan dalam mengevaluasi informasi, bagaimana penarikan dimulai, siapa yang diinformasikan tentang penarikan dan bagaimana bahan yang ditarik diperlakukan. Pada situasi yang serius atau berpotensi mengancam kehidupan, Badan POM dan/atau otoritas internasional hendaklah diinformasikan dan dimintakan sarannya. Evaluasi penyebab akar masalah juga harus dilakukan sebagai dasar untuk tindakan perbaikan dan pencegahan agar kejadian serupa tidak terulang (CPOTB, 2021).

2.4.15 Pabrik (Termasuk Laboratorium) Penerima Kontrak

Aspek pabrik (termasuk laboratorium) penerima kontrak menekankan bahwa pabrik yang menerima kontrak pembuatan sebagian atau seluruh tahapan proses produksi atau pengujian mutu obat tradisional harus memenuhi persyaratan CPOTB secara menyeluruh. Pabrik penerima kontrak wajib memiliki fasilitas, peralatan, sistem dokumentasi, serta sumber daya manusia yang memadai dan kompeten untuk menjamin bahwa hasil pekerjaan yang dilakukan memenuhi standar mutu yang ditetapkan oleh pihak pemberi kontrak. Perjanjian kontrak antara kedua pihak harus dibuat secara tertulis, menjelaskan tanggung jawab masing-masing pihak, jenis pekerjaan yang

dikontrakkan, serta mekanisme pelaporan, inspeksi, dan pengawasan mutu.

Laboratorium penerima kontrak pengujian juga harus memiliki sistem mutu laboratorium yang terdokumentasi dan tervalidasi, serta metode analisis yang sesuai dan diakui. Pemberi kontrak memiliki kewajiban untuk melakukan audit dan evaluasi berkala terhadap pabrik atau laboratorium penerima kontrak guna memastikan kepatuhan terhadap ketentuan CPOTB dan kesesuaian hasil kerja. Perubahan proses, peralatan, metode pengujian, spesifikasi atau persyaratan kontrak lain tidak boleh dilakukan kecuali pemberi kontrak diinformasikan dan menyetujui perubahan tersebut. Hasil pekerjaan dari pihak penerima kontrak, baik berupa produk maupun data pengujian, tetap menjadi tanggung jawab mutu dari pemberi kontrak (CPOTB, 2021).

2.4.16 Agen, Perantara, Pedagang, Distributor, Perusahaan Pengemasan Ulang dan Perusahaan Pelabelan Ulang

Aspek ini memiliki tanggung jawab penting dalam menjaga mutu, keamanan, dan integritas produk obat tradisional sepanjang rantai distribusi. Semua pihak ini harus memiliki sistem mutu yang terdokumentasi dan menjalankan kegiatan usahanya sesuai dengan prinsip Cara Distribusi Obat Tradisional yang Baik (CDOTB). Mereka wajib memastikan bahwa produk yang ditangani berasal dari sumber yang sah, disimpan dan didistribusikan dalam kondisi yang sesuai, serta tidak mengalami perubahan mutu akibat perlakuan yang tidak tepat. Penerapan sistem pelacakan dan dokumentasi yang akurat sangat penting untuk menjamin ketertelusuran produk dari produsen hingga pengguna akhir.

Perusahaan yang melakukan pengemasan ulang dan pelabelan ulang harus memiliki fasilitas dan prosedur yang memenuhi standar CPOTB, serta memperoleh persetujuan dari otoritas yang berwenang. Kegiatan ini hanya boleh dilakukan jika ada justifikasi yang kuat, seperti penyesuaian label sesuai ketentuan lokal, dan tidak boleh

mengubah informasi penting pada kemasan asli, seperti nomor *batch* dan tanggal kedaluwarsa. Semua aktivitas tersebut harus dilakukan oleh personel yang kompeten di lingkungan yang terkendali untuk menghindari risiko pencemaran atau kesalahan pelabelan. Selain itu, pengawasan mutu tetap diperlukan untuk memastikan bahwa produk yang telah dikemas atau diberi label ulang tetap memenuhi persyaratan mutu, keamanan, dan efektivitas sebelum dipasarkan kembali (CPOTB,2021).

2.4.17 Pedoman Spesifik untuk BAOT yang Dibuat dengan Cara Kultur Sel/Fermentasi

Dalam CPOTB tahun 2021 Aneks 2, terdapat pedoman spesifik untuk BAOT yang dibuat dengan cara kultur sel atau fermentasi. Proses ini melibatkan teknik bioteknologi yang berbeda dari pengolahan bahan alam konvensional. BAOT yang diperoleh melalui kultur sel atau fermentasi harus diproduksi dalam kondisi terkendali dan menggunakan mikroorganisme, sel tanaman, atau jaringan tanaman yang tervalidasi dan teridentifikasi secara genetik. Proses produksi harus dilakukan di fasilitas yang sesuai dengan prinsip CPOTB, termasuk pengendalian lingkungan, sistem sterilisasi, serta pemantauan terhadap parameter fermentasi seperti pH, suhu, aerasi, dan waktu inkubasi untuk menjamin konsistensi dan mutu hasil. Penggunaan media, bahan tambahan, dan nutrien juga harus dikendalikan dan dicatat secara rinci.

Semua peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan selayaknya, disanitasi setelah digunakan. Produksi sejumlah bets produk yang sama secara berurutan tanpa dilakukan pembersihan dapat diterapkan jika mutu produk antara atau BAOT tidak terpengaruh. Selain itu, pemurnian dan pengolahan lanjutan dari produk hasil fermentasi atau kultur sel harus dilakukan dengan metode yang telah tervalidasi untuk memastikan bahwa senyawa aktif utama tetap stabil, murni, dan bebas dari kontaminan, seperti endotoksin, mikroorganisme pengganggu, atau sisa media. Semua tahapan produksi wajib

terdokumentasi secara lengkap, termasuk identifikasi strain sel atau mikroorganisme, pengujian mutu, dan evaluasi risiko. Produk akhir harus memenuhi spesifikasi mutu yang telah ditetapkan, termasuk uji aktivitas biologis, kadar senyawa aktif, dan parameter keamanan lainnya (CPOTB,2021).