

MEMO
PD/ANF/A-124/PD/VIII/2024

Kepada : Dept. Produksi Faratu, QA Faratu, QA Pharos
Dari : Dept. *Formulation Development* (FormDev)
Tanggal : 23 Agustus 2024
Perihal : Perubahan syarat yield Microlax NP
Lampiran : 2 Lampiran

Dengan hormat,

Sehubungan dengan adanya review BPO Microlax NP produksi Faratu, dimana ditemukan ketidaksesuaian formula terhadap NIE, maka dari itu dilakukan perubahan formula pada BPO menyesuaikan NIE dengan history sebagai berikut :

Bahan Baku	Batch Size yang tercantum di BPO : 150 kg ~ 17341 tube					
	< Apr '23		Apr-Nov '23		>Nov '23 (sesuai NIE)	
Polygol L4	15.000	kg	15.000	kg	13.530	kg
Hexinol A	105.000	kg	105.000	kg	96.660	kg
SLS acet	1.661	kg	1.661	kg	1.499	kg
PW	23.175	kg	17.410	kg	28.944	kg
Sorbic acid	120.000	g	120.000	g	149.807	g
Sodium sitras	10.800	kg	10.800	kg	9.742	kg
BOBOT TOTAL	155.76	kg	149.99	kg	150.52	kg

< April 2023 : Bobot total bahan baku (155.76 kg) lebih besar daripada batch size yang tercantum di BPO (150 kg)

April – Nov 2023 : PW dikurangi sebanyak 3,85%, menyesuaikan bobot total bahan baku (149.99 kg) terhadap batch size yang tercantum di BPO (150 kg)

November 2023 : Komposisi per item formula disesuaikan dengan NIE

Penyesuaian formula tersebut menyebabkan hasil rekonsiliasi produk TMS (LP Faratu No. 009/LPII/2024), dengan rata-rata perolehan yield kemas sekunder sebagai berikut :

	Avg	Min	Max	Sumber
Sebelum reformulasi	98.57%	97.13%	99.94%	PMP QA PI Des 2022 – Okt 2023
Setelah reformulasi	96.20%	91.25%	99.05%	Rekap QA PI Feb – Jun 2024

Setelah dilakukan investigasi dan kajian, diperoleh bahwa selama ini perhitungan hasil rekonsiliasi sebelum reformulasi dilakukan terhadap batch size yang tercantum di BPO (150 kg), bukan terhadap bobot total bahan baku (155.76 kg). Sehingga jika dihitung ulang diperoleh rata-rata yield aktual sebagai berikut :

Perolehan Yield	Avg	Total bahan baku	Perolehan bobot	Rata-rata yield aktual
Sebelum reformulasi	98.57 %	155.76 kg	$98.57/100 \times 150 \text{ kg} = 147.855 \text{ kg}$	$147.855/155.76 \times 100 = 94.92\%$
Setelah reformulasi	96,20 %	150.52 kg	$96.20/100 \times 150 \text{ kg} = 144.300 \text{ kg}$	$144.300/150.52 \times 100 = 95.87\%$

Dari tabel di atas diperoleh bahwa rata-rata hasil rekonsiliasi aktual kemas sekunder setelah reformulasi lebih tinggi dibandingkan dengan rata-rata rekonsiliasi aktual kemas sekunder sebelum reformulasi, keduanya tidak memenuhi syarat yield (97,0 – 101,0%).

Berdasarkan statistik data perolehan yield filling dan yield kemas sekunder (rekap QA PI bulan Feb-Juni 2024), kami mengajukan usulan perubahan syarat yield sebagai berikut :

Syarat Yield	Mixing	Filling	Kemas Sekunder
Saat ini	97 – 101%	97 – 101%	97 – 101%
Usulan	97 – 101%	95 – 101%	94 – 101%

Catatan : Terlampir pengolahan trend data menggunakan *statistic tools* Minitab sebagai landasan penentuan usulan syarat Yield.

Perhitungan HPP/HNA terhadap syarat yield kemas sekunder

	Perolehan Kemas Sekunder	Jumlah tube	HNA (Rp)	Est. kerugian tiap tube (Rp)	HPP baru (Rp)	HPP/HNA (%)
Sebelum reformulasi	94.92 %	16,460	19,700	1,001	5,016	25,46
Setelah reformulasi	95.87 %	16,624		815	4,830	24,52

Catatan : Rata-rata rekonsiliasi aktual kemas sekunder sebelum reformulasi lebih rendah dari pada setelah reformulasi, sehingga secara aktual **tidak terjadi perubahan HPP**.

Telah dilakukan evaluasi terhadap usulan lainnya dengan pertimbangan sebagai berikut :

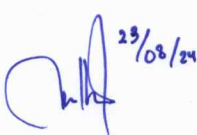
1. Reformulasi produk dan/atau optimasi proses untuk meningkatkan perolehan hasil rekonsiliasi, membutuhkan waktu pengembangan produk ± 2 tahun hingga submit registrasi variasi ke BPOM.
2. Perubahan jumlah tube teoritis pada BPO menjadi 16667 tube, sehingga syarat yield minimum pada seluruh tahapan proses tetap 97%. Namun hal ini akan berpengaruh terhadap dokumen registrasi yang sudah disubmit ke BPOM (besar batch/jumlah unit produksi).

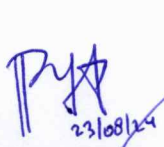
Demikian yang dapat kami sampaikan, atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih

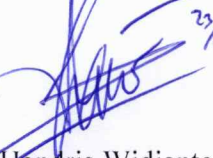
Disusun oleh,

Menyetujui,


Ammarisa N.
R&D FormDev
Lead Scientist


Sandra Dewi
R&D FormDev
Manager


Ridho Ali Reza
R&D TS
Manager


Handris Widiyanto
FormDev GM


Raven Adiputra
Head of R&D

Mengetahui,


Wahyu Rona Nuari
GM Produksi
PT Faratu


Jusuf Hasan
Quality GM


Oze Lembong
R&D Director


Yasinta Y. Hendrata
Quality Director

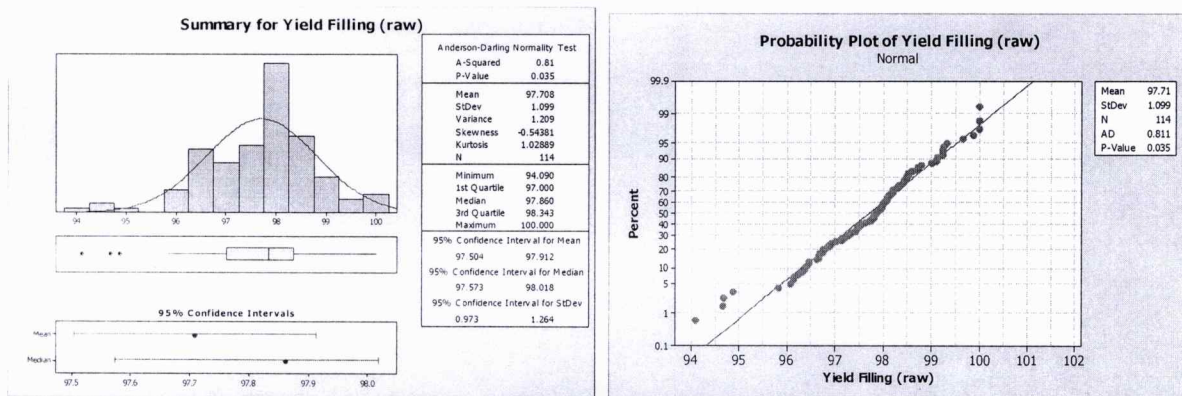
Lampiran 1. Justifikasi Usulan Yield

1. Syarat Yield Mixing diperoleh dari trend data hasil penimbangan bulk sebanyak 3 batch produksi, dengan rekap hasil sebagai berikut :

No batch	Bobot bulk cair	Yield
D4G148G	145.87 kg	97.65%
D4G152G	146.50 kg	98.06%
D4G171G	147.09 kg	98.47%

Ketiga batch memenuhi persyaratan, sehingga syarat Yield Mixing yang saat ini ditetapkan masih dapat digunakan, yaitu **97 – 101%**.

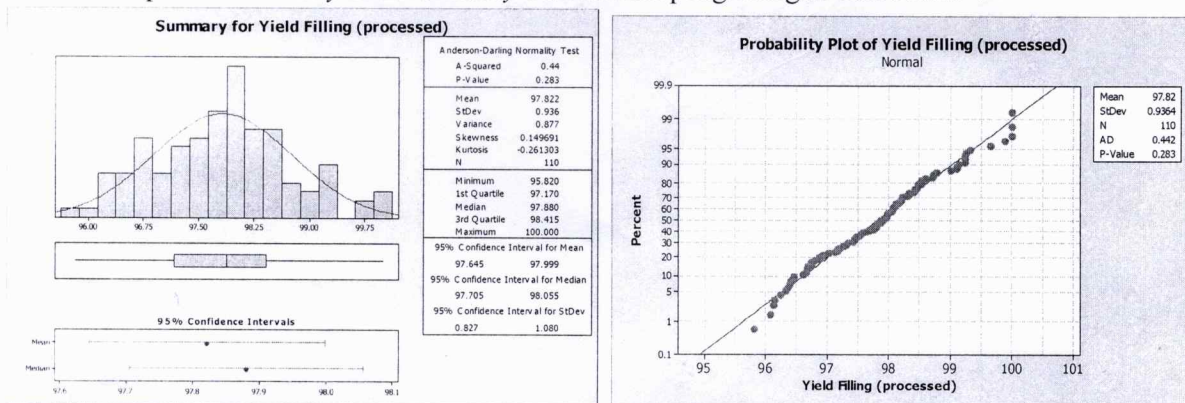
2. Syarat Yield Filling diperoleh dari trend data hasil rekap QA PI pada bulan Februari – Juni 2024, dengan *Graphical Summary* dan *Normality Test* sebagai berikut :



Dari grafik tersebut dapat dilihat bahwa sebaran data **tidak terdistribusi normal** dengan p-value 0.035 (< 0.05) dan median 97.860. Terdapat 4 buah data *outlier*, yaitu :

No batch	Yield Filling
D4B148E	94.67%
D4B212E	94.86%
D4D799E	94.68%
D4F607F	94.09%

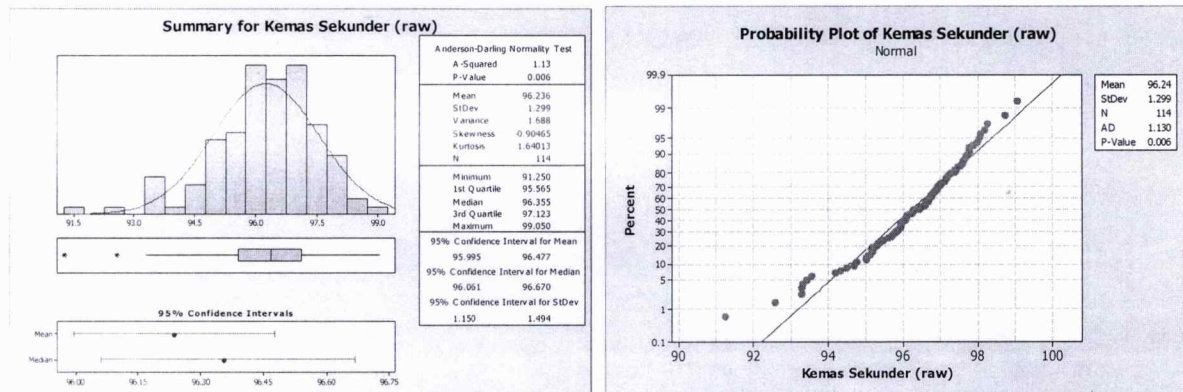
Berikut *Graphical Summary* dan *Normality Test* setelah penghilangan data *outlier* :



Dari grafik tersebut dapat dilihat bahwa sebaran data **terdistribusi normal** dengan p-value 0.283 (> 0.05) dan median 97.880.

Median value pada sebaran data sebelum dan setelah penghilangan *outlier* memiliki nilai yang tidak berbeda bermakna, sehingga dapat dinyatakan keduanya merupakan data yang sama. *Minimum value* yang diperoleh pada *Graphical Summary* setelah penghilangan *outlier* adalah 95.820, sehingga untuk syarat Yield Filling dapat ditetapkan sebesar **95 – 101 %**.

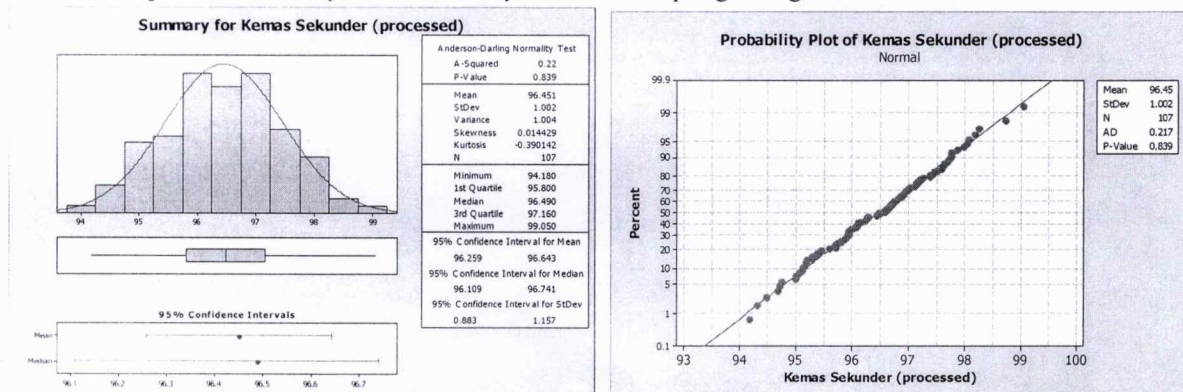
3. Syarat Yield Kemas Sekunder diperoleh dari trend data hasil rekap QA PI pada bulan Februari – Juni 2024, dengan *Graphical Summary* dan *Normality Test* sebagai berikut :



Dari grafik tersebut dapat dilihat bahwa sebaran data **tidak terdistribusi normal** dengan p-value 0.006 (<0.05) dan median 96.355. Terdapat 7 buah data *outlier*, yaitu :

No Batch	Yield Kemas Sekunder
D4F445F	91.25%
D4D799E	92.57%
D4B212E	93.29%
D4C448E	93.31%
D4B148E	93.41%
D4C441E	93.55%
D4F607F	93.29%

Berikut *Graphical Summary* dan *Normality Test* setelah penghilangan data *outlier* :



Dari grafik tersebut dapat dilihat bahwa sebaran data **terdistribusi normal** dengan p-value 0.839 (>0.05) dan median 96.490.

Median value pada sebaran data sebelum dan setelah penghilangan *outlier* memiliki nilai yang tidak berbeda bermakna, sehingga dapat dinyatakan keduanya merupakan data yang sama. *Minimum value* yang diperoleh pada *Graphical Summary* setelah penghilangan *outlier* adalah 94.180, sehingga untuk syarat Yield Kemas Sekunder dapat ditetapkan sebesar **94 – 101 %**.

Lampiran 2. Rincian Kajian dan Investigasi

1. Hasil kajian dan investigasi FormDev-QA-Produksi

- Selama ini tidak dilakukan proses penimbangan bulk hasil mixing saat produksi berjalan (rekonsiliasi hasil mixing selalu 100%)
- Menentukan rekonsiliasi hasil mixing dengan melakukan tara pada tangki SS 200L, kemudian melakukan konversi perolehan volume dan BJ dengan hasil sebagai berikut :

No batch : D4E280F							
Hasil bulk setelah mixing				Hasil bulk setelah didiamkan <24 jam			
Volume bulk	Berat Jenis	Bobot	Yield	Volume bulk	Berat Jenis	Bobot	Yield
119 L	1.244 kg/L	148.04 kg	98.69%	113 L	1.226 kg/L	138.54 kg	92.36%
Hasil filling ke dalam tube							
Jumlah tube	Tube sampling	Total tube terfilling	Yield	Bobot rata2	Bulk terfilling		
16868	121	16989	97.97%	8.57 gram	145.576 kg		
No batch : D4E282F							
Hasil bulk setelah mixing				Hasil bulk setelah didiamkan <24 jam			
Volume bulk	Berat Jenis	Bobot	Yield	Volume bulk	Berat Jenis	Bobot	Yield
119 L	1.22 kg/L	145.18 kg	96.78%	115 L	1.205 kg/L	138.58 kg	92.38%
Hasil filling ke dalam tube							
Jumlah tube	Tube sampling	Total tube terfilling	Yield	Bobot rata2	Bulk terfilling		
16951	123	17074	98.46%	8.53 gram	145.641 kg		

Catatan:

- BJ dihitung oleh IPC Faratu menggunakan beaker glass yang telah ditara dan ditimbang
- Bulk setelah mixing dipindahkan dari mixing tank ke tangki SS 200 L sebagai storage tank. Volume bulk ditetapkan berdasarkan pengamatan visual pada tangki SS 200 L tersebut yang sudah ditara oleh QA Faratu, pada range 100-120 L dengan penandaan tiap 2 L.

Dari data di atas dapat diperoleh bahwa :

- Terdapat penyusutan bobot antara bulk setelah mixing yang masih cair dengan bulk yang sudah didiamkan <24 jam sebagai berikut
 No batch D4E280F : $148.04 - 138.538 = 9.498 \text{ kg} \sim 6.391\%$
 No batch D4E282F : $145.18 - 138.575 = 6.605 \text{ kg} \sim 4.55\%$
- Bobot bulk yang terfilling ke dalam tube lebih banyak daripada bobot bulk siap filling

Berdasarkan hasil investigasi tersebut, penetapan bobot bulk setelah mixing menggunakan pendekatan perhitungan volume dan BJ bulk tidak dapat diimplementasikan, karena terdapat perbedaan bobot bulk yang berhasil terfilling ke dalam tube dengan bobot bulk siap filling.

- Penimbangan bulk hasil mixing mengacu pada prosedur penimbangan produksi Microlax gel di produksi PI, dengan hasil sebagai berikut :

No batch : D4G148G			
Hasil bulk setelah mixing		Hasil bulk setelah didiamkan <24 jam	
Bobot bulk + IPC	Yield	Bobot bulk	Yield
146.473 kg	97.648%	145.62 kg	97.08%

Hasil filling ke dalam tube				
Jumlah tube	Tube sampling	Total tube terfilling	Yield	
16613	127	16740	96.53%	
Hasil kemas sekunder				
Jumlah tube	Sampling	Afkir	Total tube	Yield
16440	4	198	16444	94.83%

Bobot bulk susut selama pendiaman : $(145.87 - 145.62) \text{ kg} = 0.25 \text{ kg} \sim 0.166\%$

Penyimpanan bulk dalam plastik diikat kabel ties

No batch : D4G152G				
Hasil bulk setelah mixing		Hasil bulk setelah didiamkan <24 jam		
Bobot bulk + IPC	Yield	Bobot bulk	Yield	
147.09 kg	98.06%	145.22 kg	96.81%	
No batch : D4G152G				
Hasil filling ke dalam tube				
Jumlah tube	Tube sampling	Total tube terfilling	Yield	
16642	129	16771	96.71%	
Hasil kemas sekunder				
Jumlah tube	Sampling	Afkir	Total tube	Yield
16308	4	301	16312	94.07%

Bobot bulk susut selama pendiaman : $(146.50 - 145.22) \text{ kg} = 1.278 \text{ kg} \sim 0.852\%$

Penyimpanan bulk dalam plastik **tidak** diikat kabel ties

No batch : D4G171G				
Hasil bulk setelah mixing		Hasil bulk setelah didiamkan <24 jam		
Bobot bulk + IPC	Yield	Bobot bulk	Yield	
147.699 kg	98.466%	146.18 kg	97.453%	
Hasil filling ke dalam tube				
Jumlah tube	Tube sampling	Total tube terfilling	Yield	
16758	125	16883	97.36%	
Hasil kemas sekunder				
Jumlah tube	Sampling	Afkir	Total tube	Yield
16531	4	223	16535	95.35%

Bobot bulk susut : $(147.09 - 146.18) \text{ kg} = 0.908 \text{ kg} \sim 0.605\%$

Penyimpanan bulk dalam plastik diikat kabel ties

d. Opsi metode penimbangan bulk hasil mixing

Opsi	Metode Penimbangan	Pro(s)	Con(s)
1	Load cell installation	• Mendapatkan informasi bobot aktual campuran pada mixing tank, bila terdapat kekurangan bobot pada hasil mixing akhir, dapat dilakukan "Ad" PW • Biaya lebih murah dibanding Floor balance (est 100-150 jt)	• Belum tentu dapat dipasang, mesin harus dibongkar terlebih dahulu untuk melihat potensi lokasi pemasangan pada tulangan mesin • Potensi down time pada produksi Microlax (pengecekan, modifikasi, dan rekualifikasi mesin) • Untuk produk Microlax, opsi

			“Ad PW” di akhir berpotensi mempengaruhi stabilitas fisik produk
2	Floor balance	• Mendapatkan informasi bobot bulk setelah dipindahkan ke storage tank 200 L, lebih efisien dibanding manual weighing • Dapat dimanfaatkan untuk proses produksi selain produk Microlax • Lead time instalasi tidak menyebabkan down time produksi Microlax	• Biaya lebih mahal dibanding Load cell (est 300-400 jt) • Tidak dapat dipindah dan memerlukan area kosong (proses instalasi memerlukan pembobokan lantai) • Perlu evaluasi dari pihak produksi mengenai lokasi (ukuran platform 0.8x0.8 m hingga 2.0x2.0 m) • Perlu railing tambahan jika platform timbangan tidak sejajar dengan lantai
3	Manual weighing	• Mendapatkan informasi bobot setelah pemindahan ke 3 bagian plastic bag • Biaya lebih murah dibanding Floor balance dan Load cell (est 5-10 jt) • Tidak ada lead time instalasi maupun kualifikasi seperti Load cell dan Floor balance	• Proses tidak efisien Pemindahan bulk secara manual ke dalam 3 bagian plastic bag -> penimbangan manual -> pemindahan dari plastic bag ke dalam storage tank 200 L • Potensi bulk lost pada tiap perpindahan
4	Pressure transmitter	• Mendapatkan informasi tekanan pada mesin yang dapat dikonversi menjadi bobot bulk dalam mixing tank • Sudah diaplikasikan di tangki mixing Polysilane Suspensi, sehingga dapat menjadi acuan	• Perlu penambahan lubang pada mixing tank double jacket untuk penempatan pressure transmitter. Saat ini tersedia 2 lubang pada tangki dan sudah dipakai untuk thermo couple dan sensor bulk • Potensi down time produksi Microlax karna diperlukan modifikasi tangki

Berdasarkan hasil diskusi dengan QA dan Produksi Faratu, metode penimbangan yang dapat dipertimbangkan untuk diterapkan adalah **Floor Balance**.

2. Usulan lain yang dipertimbangkan

a. Perubahan jumlah tube teoritis pada BPO

	Batch size	Bobot filling	Jumlah tube teoritis
Saat ini	150 kg	(8,3 – 9,0) g	$(150/8,65)*1000 = 17341 \text{ tube}$
Usulan			$(150/9,00)*1000 = 16667 \text{ tube}$

Estimasi perolehan Yield aktual

Yield ^{*)}	Saat ini (17341 tube)				Usulan (16667 tube)			
	Avg (%)	Min (%)	Max (%)	Persentase TMS (%)	Avg (%)	Min (%)	Max (%)	Persentase TMS (%)
Filling	97.71	94.09	100.00	24.56	101.66	97.90	104.05	0.00
Kemas Sekunder	96.24	91.25	99.05	72.81	100.13	94.94	103.06	1.39

^{*)} Data rekap QA PI bulan Feb – Jun 2024; Syarat : 97,0 – 101,0%

Perhitungan HPP/HNA akibat perubahan jumlah tube teoritis

Jumlah tube		GAP	HPP (Rp)	HNA (Rp)	Est kerugian tiap batch (Rp)	Est kerugian tiap tube (Rp)	HPP baru (Rp)	HPP/HNA (%)
Saat ini	17341	674	3.890	19.700				19,75
Usulan	16667				13.277.800	766	4.656	23,63

Perbandingan Perolehan Bobot Akhir terhadap Usulan Perubahan Yield

Perubahan Yield	Process	Jumlah tube	Bobot aktual (kg)
Teoritis (BPO)		17341	150,52
Lower limit : 97%	Mixing	16821	146,00
Lower limit : 95%	Filling	16474	142,99
Lower limit : 94%	Kemas sekunder	16301	141,49
Perubahan Jumlah Tube Teoritis	Process	Jumlah tube	Bobot aktual (kg)
Teoritis (BPO)		16667	144,17
Lower limit : 97%	All	16167	139,84

Keterangan :

- Usulan perubahan syarat yield menghasilkan jumlah minimal bulk kemas sekunder sebanyak 141,49 kg, lebih banyak dari usulan perubahan jumlah tube teoritis yaitu sejumlah 139,84 kg.
- Perbedaan jumlah bulk kemas sekunder tersebut adalah 1,65 kg ~ 191 tube, atau sebesar 1,10% batch size teoritis (150,52 kg ~ 17342 tube)

b. Perubahan batch size teoritis pada BPO

	Batch size	Bobot filling	Jumlah tube teoritis
Saat ini	150,00 kg	(8,3 – 9,0) g	$(150/8,65)*1000 = 17341 \text{ tube}$
Usulan	150,52 kg		$(150,52/8,65)*1000 = 17401 \text{ tube}$

Catatan : Perubahan jumlah tube teoritis maupun besar batch akan berpengaruh terhadap dokumen registrasi yang sudah disubmit ke BPOM (*batch size*/jumlah unit produksi). Sehingga jika perubahan tersebut akan diimplementasikan, maka harus dilakukan registrasi variasi terlebih dahulu.