



---

**PEDOMAN  
CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK  
GUIDELINES ON GOOD MANUFACTURING**

---



**Badan Pengawas Obat dan Makanan  
National Agency of Drug and Food Control**

**Republik Indonesia  
Republic of Indonesia  
2006**

## PENGANTAR

Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) pertama kali diterbitkan pada tahun 1988, kemudian disusul dengan penerbitan. Petunjuk Operasional Penerapan CPOB pada tahun 1989 untuk memberikan penjelasan dalam penjabaran sehingga Pedoman ini dapat diterapkan secara efektif di industri farmasi.

Sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang farmasi, Pedoman CPOB edisi pertama sekaligus Petunjuk Operasional Penerapan CPOB telah direvisi pada tahun 2001 yang terdiri dari 10 bab dan 3 addendum. Selanjutnya untuk mengantisipasi era globalisasi dan harmonisasi dalam bidang farmasi terutama pemenuhan terhadap persyaratan dan standar produk farmasi global terkini, Pedoman CPOB hendaklah diperbaiki secara berkesinambungan mengikuti perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta pergeseran paradigma dalam melakukan pengawasan terhadap mutu produk. Oleh karena itu, Pedoman CPOB Edisi 2001 direvisi kembali menjadi Pedoman CPOB yang dinamis Edisi Tahun 2006.

Dibandingkan dengan edisi sebelumnya, Pedoman CPOB Edisi 2006 mengandung perbaikan sesuai persyaratan CPOB dinamis, antara lain "Kualifikasi dan Validasi", "Pembuatan dan Analisis Obat Berdasarkan Kontrak", "Pembuatan Produk Steril" dan penambahan beberapa bab serta aneks yaitu "Manajemen Mutu", "Pembuatan Produk Darah", "Sistem Komputerisasi", dan "Pembuatan Produk Investigasi untuk Uji Klinis".

Dalam Pedoman CPOB Edisi Tahun 2006, acuan yang digunakan antara lain WHO Technical Report Series yakni TRS 902/2002, TRS 908/2003, TRS 929/2005, dan TRS 937/2006, Good Manufacturing Practices for Medicinal Products PIC/S 2006,

## PREFACE

The Indonesian Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines for pharmaceuticals was first developed in 1988 and enforced since 1989. To make the guidelines effectively applicable and implementable, an Operational Manual for GMP Implementation was then developed in 1989.

Due to the rapid development of science and technology in the pharmaceutical field, the first edition of GMP Guidelines was revised in 2001 which consisted of 10 chapters and 3 addenda. To anticipate globalisation era and harmonisation within the pharmaceutical sector particularly in compliance with the current requirements and standards of global pharmaceutical products, the GMP Guidelines should continuously be updated in line with the development of science and technology. Thus, the GMP Guidelines 2001 Edition is again revised to the current GMP Guidelines 2006 Edition.

The previous guidelines is improved by updating with the current GMP requirements, among others for Qualification and Validation, Contract Manufacture and Analysis, Manufacturing of Sterile Pharmaceutical Products and addition of new chapters and annexes for Quality Management System, Manufacture of Blood Products, Manufacture of Investigational Products for Clinical Trial and Computerised System.

References used for revision of this GMP Guidelines are WHO-TRS 902/2002, WHO – TRS 908/2003, WHO-TRS 929/2005, WHO- TRS 937/2006, Guide to GMP for Medicinal Products PIC/S 2006 and other International GMP Codes.

dan "international codes of GMP" lain.

Pedoman CPOB akan dikaji ulang secara periodis dan direvisi, bila perlu.

Diharapkan penerapan Pedoman CPOB ini akan meningkatkan mutu produk farmasi/obat secara terus menerus serta memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap kesehatan masyarakat. Akhirnya akan menjadi langkah progresif terhadap perkembangan industri farmasi di Indonesia sehingga mutu obat mendapat pengakuan dan kepercayaan internasional.

Penghargaan dan ucapan terima kasih kami sampaikan khususnya kepada Tim Revisi Buku Pedoman dan Petunjuk Operasional CPOB Edisi Tahun 2006 yang telah memberikan sumbangan pikiran, waktu dan tenaga mereka sehingga memungkinkan penerbitan Pedoman CPOB ini yang diharapkan dapat mempercepat penyebaran upaya penerapan CPOB bagi industri farmasi di Indonesia. Tim Revisi Buku Pedoman dan Petunjuk Operasional CPOB Edisi Tahun 2006 tersebut ditunjuk dalam Surat Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan No.HK.00.06.0511, Tanggal 24 Januari 2006.

Kami juga mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang mendukung dan berpartisipasi baik secara langsung atau tidak langsung dalam penyusunan dan penerbitan buku Pedoman CPOB ini.

The GMP Guidelines will be updated periodically and revised as necessary.

Implementation of this GMP Guidelines is expected to continually improve the quality of pharmaceutical products and subsequently provide better protection to the public health. Additionally the GMP Guidelines should be a progressive step towards the development of the Indonesian pharmaceutical industries' capability to produce quality drug products that receive international recognition and trust.

We would like to express our appreciation and gratitude to the National GMP Team for Revision of GMP Guidelines and Operation Manual for Implementation of GMP Edition 2006 who have given valuable contribution on ideas, their time and energy, to enable the publication of this GMP Guidelines which is expected to accelerate the implementation of current GMP requirements in the pharmaceutical industries in Indonesia. The GMP Team for Revision of GMP Guidelines and Operation Manual for Implementation of GMP 2006 Edition was appointed by the Head of National Agency of Drug and Food Control under Decree No No.HK.00.06.0511, dated 24 Januari 2006.

We would like to express our gratitude and respect to all other contributors, staf of National Agency of Drug and Food Control and other participants who are directly or indirectly involved in revising this GMP Guidelines

Deputi Bidang Pengawasan  
Produk Terapeutik dan NAPZA,

Deputy for Therapeutic Products, Narcotics,  
Psycotropics and Addictive Substances Control,

Dra. Lucky S. Slamet, M. Sc.  
NIP 140099151

**TIM REVISI BUKU PEDOMAN CPOB  
EDISI 2006**

**GMP REVISION TEAM FOR  
THE 2006 EDITION**

Pengarah : 1. Kepala Badan POM  
2. Deputi Bidang Pengawasan  
Produk Terapeutik dan NAPZA

Advisor : 1. Head of National Agency of Drug  
and Food Control  
2. Deputy of Therapeutic Products,  
Narcotics, Psychotropics and  
Addictive Substances Control

Ketua : Direktur Pengawasan Produksi  
Produk Terapeutik dan PKRT.

Chairman : Director for Control of Production of  
Therapeutic Products and Household  
Products

Anggota  
Members

1. Amin Sjaugi, Drs.
2. Berni Somalinggi, Dra.
3. Daniel Santoso, Dr.
4. Elis Sukmawati, Dra.
5. Hery Prasetya, Dra.
6. Kustantinah, Dra.
7. Lina Astuti, Dra, M.Med.Sc.
8. Mahendra, Drs.
9. M. Sumarno, Drs.
10. Mudi Yunita Bukit, Dra.
11. Oenggoel Pribudhi, Drs.
12. Pawitra Kresno, Dra.
13. Ratna Sosialin, Dra.
14. Retno Utami, Dra.
15. Rudy F. B. Mantik, Drs.
16. Rumondang Simanjuntak, Dra.
17. Sumaria Sudian, Dra.
18. Tanusoma Widjaja, Drs.
19. Togi Hutadjulu, Dra., MHA
20. Uluan Sitorus. Dr.
21. V. Surjana, Drs.
23. Dra. Yuli Hastini

**DAFTAR ISI**

	Halaman
<b>PENGANTAR</b> .....	i
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>PENDAHULUAN</b> .....	1
Prinsip .....	1
Umum.....	1
<b>BAB 1 - MANAJEMEN MUTU</b>	
Prinsip.....	3
Pemastian Mutu.....	4
Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).....	5
Pengawasan Mutu .....	7
Pengkajian Mutu Produk.....	9
<b>BAB 2 - PERSONALIA</b> .....	11
Prinsip.....	11
Umum .....	11
Personil Kunci.....	11
Organisasi, Kualifikasi dan Tanggung Jawab.....	12
Pelatihan.....	15
<b>BAB 3 - BANGUNAN DAN FASILITAS</b> .....	17
Prinsip.....	17
Umum .....	17
Area Penimbangan .....	19
Area Produksi .....	19
Area Penyimpanan .....	22
Area Pengawasan Mutu .....	24
Sarana Pendukung.....	25
<b>BAB 4 - PERALATAN</b> .....	26
Prinsip .....	26
Desain dan Konstruksi.....	26
Pemasangan dan Penempatan .....	28
Perawatan .....	28
<b>BAB 5 - SANITASI DAN HIGIENE</b> ..	30
Prinsip.....	30
Higiene Perorangan.....	30
Sanitasi Bangunan dan Fasilitas ....	32
Pembersihan dan Sanitasi Peralatan.	34

**TABLE OF CONTENT**

	Page
<b>P R E F A C E</b> .....	i
<b>TABLE OF CONTENT</b> .....	iv
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
Principle.....	1
General.....	1
<b>CHAPTER 1 - QUALITY MANAGEMENT</b>	
Principle .....	3
Quality Assurance .....	4
Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products (GMP) .....	5
Quality Control .....	7
Product Quality Review .....	9
<b>CHAPTER 2 - PERSONNEL</b> .....	11
Principle .....	11
General .....	11
Key Personnel .....	11
Organization, Qualification and Responsibilities .....	12
Training .....	15
<b>CHAPTER 3 - PREMISES</b> .....	17
Principle .....	17
General .....	17
Weighing Areas .....	19
Production Areas .....	19
Storage Areas .....	22
Quality Control Areas .....	24
Ancillary Areas .....	25
<b>CHAPTER 4 - EQUIPMENT</b> .....	26
Principle .....	26
Design and Construction .....	26
Installation and Location.....	28
Maintenance.....	28
<b>CHAPTER 5 - SANITATION AND HYGIENE</b> .....	30
Principle .....	30
Personnel Hygiene .....	30
Premises Sanitation.....	32
Equipment Cleaning and Sanitation ..	34

Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi .....	35	Validation of Cleaning and Sanitation Procedures .....	35
<b>BAB 6 - PRODUKSI</b> .....	36	<b>CHAPTER 6 - PRODUCTION</b> .....	36
Prinsip.....	36	Principle .....	36
Umum .....	36	General .....	36
Bahan Awal .....	38	Starting Materials.....	38
Validasi Proses.....	41	Process Validation .....	41
Pencegahan Pencemaran Silang .....	42	Prevention of Cross-Contamination in Production .....	42
Sistem Penomoran Bets/lot .....	43	Batch and Lot Numbering System .....	43
Penimbangan dan Penyerahan .....	44	Weighing and Dispensing .....	44
Pengembalian.....	45	Returns .....	45
Pengolahan .....	46	Processing .....	46
Bahan dan Produk Kering.....	47	Dry Material and Products .....	47
Pencampuran dan Granulasi ..	48	Mixing and Granulating .....	48
Pencetakan Tablet.....	49	Compression.....	49
Penyalutan .....	49	Coating .....	49
Pengisian Kapsul Keras .....	50	Hard Capsule Filling.....	50
Penandaan Tablet Salut dan Kapsul .....	50	Coated Tablet and Capsule Printing.....	50
Cairan, Krim dan Salep (non steril) .....	50	Liquids, Creams, and Ointments (non-sterile) .....	50
Bahan Pengemas .....	52	Packaging Materials .....	52
Kegiatan Pengemasan .....	53	Packaging Operations .....	53
Pra-kodifikasi Bahan Pengemas .....	53	Pre-coding of Components .....	53
Kesiapan Jalur.....	54	Line Clearance.....	54
Praktik Pengemasan .....	54	Packaging Practices .....	54
Penyelesaian Kegiatan Pengemasan.....	57	Completion of the Packaging Operations .....	57
Pengawasan-Selama-Proses.....	58	In-process Control .....	58
Bahan dan Produk yang Ditolak, Dipulihkan dan Dikembalikan .....	59	Rejected, Recovered and Returned Materials .....	59
Karantina dan Penyerahan Produk Jadi .....	61	Finished Product Quarantine and Delivery to Finished Stock .....	61
Catatan Pengendalian Pengiriman Obat .....	63	Control Record for Shipment of Pharmaceutical Products .....	63
Penyimpanan Bahan Awal, Bahan Pengemas, Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi .....	63	Storage of Starting Materials, Packaging Materials, Intermediates, Bulk Products and Finished Product.....	63
Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas.....	65	Storage of Starting Materials and Packaging Materials.....	65
Penyimpanan Produk Antara, Produk Ruahan dan Poduk Jadi..	66	Storage of Intermediate, Bulk and Finished Products .....	66
Pengiriman dan Pengangkutan .....	66	Dispatch and Transport .....	66
<b>BAB 7 - PENGAWASAN MUTU</b> .....	68	<b>CHAPTER 7- QUALITY CONTROL</b> .....	68
Prinsip .....	68	Principle .....	68
Umum.....	68	General .....	68
Cara Berlaboratorium Pengawasan Mutu Yang Baik .....	70	Good Quality Control Laboratory Practices .....	70

Pengawasan Bahan Awal, Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk Jadi .....	75	Control of Starting Materials, Intermediate, Bulk and Finished Products .....	75
Dokumentasi .....	76	Documentation .....	76
Pengambilan Sampel .....	76	Sampling .....	76
Bahan Awal .....	77	Starting Materials .....	77
Bahan Pengemas .....	78	Packaging Materials .....	78
Kegiatan Pengambilan Sampel ..	78	Sampling Operations .....	78
Persyaratan Pengujian .....	80	Test Requirements .....	80
Pengendalian Lingkungan .....	81	Environment Control .....	81
Pengawasan-Selama-Proses .....	82	In-process Control .....	82
Pengujian Ulang Bahan yang Diluluskan .....	82	Retesting of Approved Materials ..	82
Pengolahan Ulang .....	82	Reprocessing .....	82
Evaluasi Pengawasan Mutu terhadap Prosedur Produksi ...	83	Quality Control Evaluation on Production Procedures .....	83
Studi Stabilitas .....	83	Stability Study .....	83
<b>BAB 8 - INSPEKSI DIRI DAN AUDIT MUTU .....</b>	<b>85</b>	<b>CHAPTER 8 - SELF INSPECTION AND QUALITY AUDITS .....</b>	<b>85</b>
Prinsip .....	85	Principle .....	85
Aspek Untuk inspeksi Diri .....	85	Item for Self Inspection .....	85
Tim Inspeksi Diri .....	86	Team of Self Inspection .....	86
Cakupan dan Frekuensi Inspeksi Diri .....	86	Coverage and Frequency of Self Inspection .....	86
Laporan Inspeksi Diri .....	86	Self Inspection Report .....	86
Tindak Lanjut .....	87	Follow - up Action .....	87
Audit Mutu .....	87	Quality Audit .....	87
Audit dan Persetujuan Pemasok .....	87	Suppliers' Audit and Approval .....	87
<b>BAB 9 - PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK, PENARIKAN KEMBALI PRODUK DAN PRODUK KEMBALIAN .....</b>	<b>89</b>	<b>CHAPTER 9 - HANDLING OF PRODUCT COMPLAINT, PRODUCT RECALL AND RETURNED PRODUCTS .....</b>	<b>89</b>
Prinsip .....	89	Principle .....	89
Keluhan .....	89	Complaints .....	89
Penarikan Kembali Produk .....	91	Recalls .....	91
Produk Kembali .....	94	Returned Products .....	94
Dokumentasi .....	95	Documentation .....	95
<b>BAB 10 - DOKUMENTASI .....</b>	<b>96</b>	<b>CHAPTER 10 - DOCUMENTATION .....</b>	<b>96</b>
Prinsip .....	96	Principle .....	96
Umum .....	96	General .....	96
Dokumen yang Diperlukan .....	98	Documents Required .....	98
Spesifikasi .....	98	Specifications .....	98
Spesifikasi Bahan Awal .....	98	Specifications for Starting Materials .....	98
Spesifikasi Bahan Pengemas .....	99	Specifications for Packaging Materials .....	99
Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan .....	99	Specifications for Intermediate and Bulk Product .....	99

Spesifikasi Produk Jadi .....	100	Specifications for Finished Products .....	100
Dokumen Produksi.....	100	Production Documents.....	100
Dokumen Produksi Induk.....	101	Master Production Document .....	101
Prosedur Pengolahan Induk .....	101	Master Processing Procedure.....	101
Prosedur Pengemasan Induk ....	102	Master Packaging Procedure.....	102
Catatan Pengolahan Bets .....	103	Batch Processing Record .....	103
Catatan Pengemasan Bets .....	104	Batch Packaging Record .....	104
Prosedur dan Catatan.....	106	Procedures and Records .....	106
Penerimaan .....	106	Receipt .....	106
Pengambilan Sampel.....	106	Sampling.....	106
Pengujian.....	107	Testing .....	107
Lain-lain .....	107	Others.....	107
<b>BAB 11 - PEMBUATAN DAN ANALISIS BERDASARKAN KONTRAK .....</b>	<b>109</b>	<b>CHAPTER 11 – CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS .....</b>	<b>109</b>
Prinsip.....	109	Principle .....	109
Umum .....	109	General .....	109
Pemberi Kontrak.....	110	The Contract Giver .....	110
Penerima Kontrak.....	110	The Contract Acceptor .....	110
Kontrak .....	111	The Contract .....	111
<b>BAB 12 KUALIFIKASI DAN VALIDASI .....</b>	<b>113</b>	<b>CHAPTER 12 – QUALIFICATION AND VALIDATION .....</b>	<b>113</b>
Prinsip.....	113	Principle .....	113
Perencanaan Validasi.....	113	Planning For Validation.....	113
Dokumentasi.....	114	Documentation .....	114
Kualifikasi .....	114	Qualification .....	114
Kualifikasi Desain (KD) .....	114	Design Qualification .....	114
Kualifikasi Instalasi (KI) .....	115	Installation Qualification .....	115
Kualifikasi Operasional (KO).....	115	Operational Qualification .....	115
Kualifikasi Kinerja (KK) .....	116	Performance Qualification .....	116
Kualifikasi Fasilitas, Peralatan dan Sistem Terpasang yang telah operasional.....	116	Qualification of Established (in-use) Facilities, Systems and Equipment .....	116
Validasi Proses .....	116	Process Validation .....	116
Umum .....	116	General.....	116
Validasi Prospektif ( <i>Prospective     Validation</i> ) .....	117	Prospective Validation .....	117
Validasi Konkuren ( <i>Concurrent     Validation</i> ).....	118	Concurrent Validation .....	118
Validasi Retrospektif ( <i>Retrospective Validation</i> ).....	119	Retrospective Validation .....	119
Validasi Pembersihan .....	120	Cleaning Validation.....	120
Pengendalian Perubahan .....	121	Change Control .....	121
Validasi Ulang.....	121	Revalidation .....	121
Validasi Metode Analisis.....	122	Validation of Analytical Procedures ..	122
Jenis Metode Analisis yang Divalidasi .....	122	Types of Analytical Procedure to be Validated.....	122



**ANEKS****ANEKS 1 - PEMBUATAN PRODUK STERIL**

Prinsip .....	125
Umum .....	125
Teknologi Isolator.....	130
Teknologi Peniupan / Pengisian/ Penyegehan.....	131
Produk yang Disterilisasi Akhir ....	131
Pembuatan Secara Aseptis .....	132
Personil .....	133
Bangunan dan Fasilitas .....	136
Peralatan .....	139
Sanitasi .....	140
Air .....	141
Pengolahan.....	142
Sterilisasi .....	145
Sterilisasi Akhir .....	147
Sterilisasi Cara Panas .....	147
Sterilisasi Cara Panas Basah .....	148
Sterilisasi Cara Panas kering. ....	149
Sterilisasi Dengan Cara Radiasi.....	149
Sterilisasi Dengan Gas dan Fumigan.....	151
Filtrasi Obat yang Tidak Dapat Disterilkan Dalam Wadah Akhirnya.....	152
Indikator Biologis dan Kimiawi ...	154
Penyelesaian Produk Steril.....	155
Pengawasan Mutu .....	155

**ANEKS 2 - PRODUKSI PRODUK BIOLOGI**

Ruang Lingkup.....	157
Prinsip .....	157
Personil.....	158
Bangunan, Fasilitas dan Peralatan .....	159
Sarana Pemeliharaan dan Penanganan Hewan .....	162
Dokumentasi.....	163
Produksi.....	163
Bahan Awal.....	163
Lot Benih dan Sistem Bank Sel .....	163
Prinsip Kerja .....	165
Pengawasan Mutu .....	166

**ANNEXES****ANNEX 1 - MANUFACTURE OF STERILE PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

Principle .....	125
General .....	125
Isolator Technology .....	130
Blow/Fill/Seal Technology .....	131
Terminally Sterilized Products .....	131
Aseptic Preparation .....	132
Personnel .....	133
Premises .....	136
Equipment .....	139
Sanitation .....	140
Water .....	141
Processing .....	142
Sterilization .....	145
Terminal Sterilization .....	147
Sterilization by Heat .....	147
Sterilization by Moist Heat .....	148
Sterilization by Dry Heat .....	149
Sterilization by Radiation .....	149
Sterilization by Gases and Fumigants .....	151
Filtration of Pharmaceutical Products which cannot be Sterilized in their Final Container .....	152
Biological and Chemical Indicators..	154
Finishing of Sterile Products .....	155
Quality Control .....	155

**ANNEX 2 - MANUFACTURE OF BIOLOGICAL PRODUCTS**

Scope .....	157
Principle .....	157
Personnel .....	158
Premises and Equipment .....	159
Animal Quarters and Care .....	162
Documentation .....	163
Production .....	163
Starting Materials .....	163
Seed Lot and Cell Bank System ..	163
Operating Principles .....	165
Quality Control .....	166

<b>ANEKS 3 - PEMBUATAN GAS MEDISINAL .....</b>	167	<b>ANNEX 3 - MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES .....</b>	167
Prinsip .....	167	Principle .....	167
Personil .....	167	Personnel .....	167
Bangunan, Fasilitas dan Peralatan .....	168	Premises and Equipment .....	168
Bangunan dan fasilitas .....	168	Premises .....	168
Peralatan .....	168	Equipment .....	168
Dokumentasi .....	170	Documentation .....	170
Produksi .....	171	Production .....	171
Produksi Produk Ruahan .....	171	Bulk Production .....	171
Pengisian dan Pelabelan .....	172	Filling and Labeling .....	172
Pengawasan Mutu .....	176	Quality Control .....	176
Penyimpanan dan Pelulusan .....	177	Storage and Release .....	177
<b>ANEKS 4 - PEMBUATAN INHALASI DOSIS TERUKUR BERTEKANAN (AEROSOL)...</b>	179	<b>ANNEX 4 - MANUFACTURE OF PRESSURIZED METERED DOSE INHALER (AEROSOL) .....</b>	179
Prinsip .....	179	Principle .....	179
Bangunan, Fasilitas dan Peralatan .....	179	Premises and Equipment .....	179
Produksi dan Pengawasan Mutu...	180	Production and Quality Control .....	180
<b>ANEKS 5 - PEMBUATAN PRODUK DARAH .....</b>	182	<b>ANNEX 5 - MANUFACTURE OF BLOOD PRODUCTS .....</b>	182
Prinsip .....	182	Principle .....	182
Manajemen Mutu .....	183	Quality Management .....	183
Personil dan Pelatihan .....	183	Personnel and Training .....	183
Pengambilan Darah dan Plasma...	184	Blood and Plasma Collection .....	184
Uji Screening untuk Screening Penanda Inspeksi .....	186	Screening Tests for Infectious Screening Markers .....	186
Ketertelusuran dan Tindakan Pasca Pengambilan .....	186	Traceability and Post Collection Measures .....	186
Bangunan dan Fasilitas .....	188	Premises .....	188
Area Penerimaan dan Penyimpanan barang .....	188	Goods Receipt and Storage Areas .....	188
Area Pembuatan .....	188	Manufacturing Areas .....	188
Peralatan .....	189	Equipment .....	189
Sanitasi dan Higiene .....	191	Sanitation and Hygiene .....	191
Higiene Perorangan .....	191	Personnel Hygiene .....	191
Sanitasi Bangunan dan Fasilitas .....	191	Premises Sanitation .....	191
Pembersihan dan Sanitasi Peralatan .....	192	Equipment Cleaning and Sanitation .....	192
Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi .....	193	Validation of Cleaning and Sanitation Procedures .....	193
Produksi .....	193	Production .....	193
Penyediaan Komponen .....	193	Component Preparation .....	193
Pengolahan .....	193	Processing .....	193
Pelabelan .....	193	Labelling .....	193
Pelulusan Produk .....	194	Release of Products .....	194

Penyimpanan dan Pengiriman .....	194	Storage and Dispatch .....	194
Pengawasan Mutu .....	196	Quality Control .....	195
Pengawasan Mutu Darah dan Plasma .....	196	Quality Control of Blood and Plasma .....	195
Praktik Pengawasan Mutu .....	199	Quality Control Practices .....	199
Pemantauan Mutu .....	199	Quality Monitoring .....	199
Pemantauan Pencemaran Mikroba .....	200	Microbial Contamination Monitoring .....	200
Pengendalian Bahan .....	200	Control of Materials .....	200
Pemasok dan Sub kontraktor .....	201	Suppliers and Sub-contractors .....	201
Bahan-Selama-Proses .....	202	In-process Material .....	202
Sampel Pertinggal .....	202	Retention of Samples .....	202
Bahan Non-konform .....	202	Non-conforming Materials .....	202
Pemusnahan Darah, Plasma atau Produk Antara yang Ditolak .....	203	Disposal of Rejected Blood, Plasma or Intermediates .....	203
Suplai dan Pereaksi .....	203	Supplies and Reagents .....	203
Spesifikasi Produk .....	204	Specifications of Product .....	204
Inspeksi Diri .....	204	Self Inspection .....	204
Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembalian .....	205	Handling of Product Complaint, Product Recall and Returned Products .....	205
Dokumentasi .....	205	Documentation .....	205
Prosedur Tetap .....	205	Standard Operating Procedures .....	205
Catatan .....	206	Records .....	206
Prosedur dan Catatan Distribusi dan Penerimaan .....	208	Distribution and Receipt Procedures and Records .....	208
Catatan Reaksi Merugikan .....	209	Adverse Reaction File .....	209
<b>ANEKS 6 - PEMBUATAN OBAT INVESTIGASI UNTUK UJI KLINIS .....</b>	<b>210</b>	<b>ANNEX 6 – MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL PHARMACEUTICAL PRODUCTS FOR CLINICAL TRIAL ..</b>	<b>210</b>
Prinsip .....	210	Principle .....	210
Manajemen mutu .....	211	Quality Management .....	211
Personil .....	211	Personnel .....	211
Bangunan, Fasilitas dan Peralatan .....	212	Premises and Equipment .....	212
Dokumentasi .....	213	Documentation .....	213
Spesifikasi dan Instruksi .....	213	Specifications and Instructions .....	213
Order .....	213	Order .....	213
Dokumen Spesifikasi Produk .....	214	Product Specification File .....	214
Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk .....	214	Master Processing Procedures and Master Packaging Procedures .....	214
Catatan Bets .....	215	Batch Records .....	215
Produksi .....	215	Production .....	215
Bahan Awal .....	215	Starting materials .....	215
Bahan Pengemas .....	216	Packaging Materials .....	216
Kegiatan Pembuatan .....	216	Manufacturing Operations .....	216
Prinsip Produk Pembanding .....	218	Principles Applicable to Comparator Product .....	218
Kegiatan Ketersamaran ( <i>Blinding</i> ) .....	218	Blinding Operations .....	218

Pengacakan Kode.....	219	Randomisation Code .....	219
Pengemasan.....	219	Packaging .....	219
Pelabelan .....	220	Labelling .....	220
Pengawasan Mutu .....	223	Quality Control .....	223
Pelulusan Bets.....	224	Release of Batches .....	224
Pengiriman .....	226	Shipping.....	226
Keluhan .....	227	Complaints.....	227
Penarikan dan Pengembalian.....	227	Recalls and Returns .....	227
Penarikan.....	227	Recalls .....	227
Pengembalian .....	228	Returns .....	228
Pemusnahan.....	228	Destruction .....	228
<b>ANEKS 7 - SISTEM</b>		<b>ANNEX 7 - COMPUTERISED</b>	
<b>KOMPUTERISASI .....</b>	230	<b>SYSTEMS .....</b>	230
Prinsip .....	230	Principle .....	230
Personil .....	230	Personnel .....	230
Validasi .....	230	Validation.....	230
Sistem.....	231	System.....	231
<b>GLOSARIUM .....</b>	235	<b>GLOSSARY .....</b>	235

## PEDOMAN CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK

### PENDAHULUAN

#### PRINSIP

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) bertujuan untuk menjamin obat dibuat secara konsisten, memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu.

#### UMUM

1. Pada pembuatan obat, pengendalian menyeluruh adalah sangat esensial untuk menjamin bahwa konsumen menerima obat yang bermutu tinggi. Pembuatan secara sembarangan tidak dibenarkan bagi produk yang digunakan untuk menyelamatkan jiwa, atau memulihkan atau memelihara kesehatan.
2. Tidaklah cukup bila produk jadi hanya sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang lebih penting adalah bahwa mutu harus dibentuk ke dalam produk tersebut. Mutu obat tergantung pada bahan awal, bahan pengemas, proses produksi dan pengendalian mutu, bangunan, peralatan yang dipakai dan personil yang terlibat.
3. Pemastian mutu suatu obat tidak hanya mengandalkan pada pelaksanaan pengujian tertentu saja; namun obat hendaklah dibuat dalam kondisi yang dikendalikan dan dipantau secara cermat.
4. CPOB ini merupakan pedoman yang bertujuan untuk memastikan agar mutu obat yang dihasilkan sesuai persyaratan dan tujuan penggunaannya; bila perlu dapat dilakukan penyesuaian pedoman dengan syarat bahwa standar mutu obat yang telah ditentukan tetap dicapai.

## GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS

### INTRODUCTION

#### PRINCIPLE

The Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products is aimed to ensure that products are consistently manufactured to meet specified quality appropriate to their intended use. It is concerned with all aspects of production and quality control.

#### GENERAL

1. In the manufacture of pharmaceutical products, overall control is essential to ensure that consumers receive products of high quality. Haphazard operations cannot be tolerated in the manufacture of products intended to save life or to restore or to preserve health.
2. It is not sufficient that the finished product passes testing protocols, but quality must be built into the product. The quality of pharmaceutical products depends on the quality of starting materials and packaging materials, production and quality control processes, building, equipment and personnel involved.
3. Sole reliance should not be placed on any test for assurance of quality. All products should be manufactured under carefully controlled and monitored conditions.
4. The good practices given hereunder should be considered as guidelines with the objective of ensuring that the products are of the nature and quality intended; wherever necessary, they may be adapted to meet individual needs, provided that established standards of product quality are still achieved.

5. Otoritas Pengawasan Obat hendaklah menggunakan Pedoman ini sebagai acuan dalam penilaian penerapan CPOB, dan semua peraturan lain yang berkaitan dengan CPOB hendaklah dibuat minimal sejalan dengan Pedoman ini.
  6. Pedoman ini juga dimaksudkan untuk digunakan oleh industri farmasi sebagai dasar pengembangan aturan internal sesuai kebutuhan.
  7. Selain aspek umum yang tercakup dalam Pedoman ini, dipadukan juga serangkaian pedoman suplemen untuk aspek tertentu yang hanya berlaku untuk industri farmasi yang aktivitasnya berkaitan.
  8. Pedoman ini berlaku terhadap pembuatan obat dan produk sejenis yang digunakan manusia.
  9. Cara lain selain tercantum di dalam Pedoman ini dapat diterima sepanjang memenuhi prinsip Pedoman ini. Pedoman ini bukanlah bermaksud untuk membatasi pengembangan konsep baru atau teknologi baru yang telah divalidasi dan memberikan tingkat Pemastian Mutu sekurang-kurangnya ekuivalen dengan cara yang tercantum dalam Pedoman ini.
5. Administrative measures of Drug Regulatory Authority (DRA) should be directed towards the application of these standards in practice, and any new or amended national regulations for good manufacturing practice should at least meet their level.
  6. These standards are also intended to serve manufacturers as basis for elaboration of specific rules adapted to their individual needs.
  7. In addition to general matters of Good Manufacturing Practices outlined in the chapters of this Guide, supplementary guidelines have been incorporated. The purpose of the supplementary guidelines on other subjects is to provide details about specific areas of activity which may not necessary apply to all manufacturers.
  8. Herein apply to medicines and similar the standards set out products intended for human use.
  9. It is recognized that there are acceptable methods, other than those describes in this Guide, which are capable of achieving the principle of the Guide. This Guide is not intended to place any restraint upon the development of new concepts or new technologies, which have been validated and provide a level of Quality Assurance at least equivalent to those set out in this Guide.

## BAB 1

# MANAJEMEN MUTU

### PRINSIP

Industri farmasi harus membuat obat sedemikian rupa agar sesuai dengan tujuan penggunaannya, memenuhi persyaratan yang tercantum dalam dokumen izin edar (registrasi) dan tidak menimbulkan risiko yang membahayakan penggunaannya karena tidak aman, mutu rendah atau tidak efektif. Manajemen bertanggung jawab untuk pencapaian tujuan ini melalui suatu "Kebijakan Mutu", yang memerlukan partisipasi dan komitmen dari semua jajaran di semua departemen di dalam perusahaan, para pemasok dan para distributor. Untuk mencapai tujuan mutu secara konsisten dan dapat diandalkan, diperlukan manajemen mutu yang didesain secara menyeluruh dan diterapkan secara benar.

Unsur dasar manajemen mutu adalah :

- Suatu infrastruktur atau sistem mutu yang tepat mencakup struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya; dan
- Tindakan sistematis diperlukan untuk mendapatkan kepastian dengan tingkat kepercayaan yang tinggi, sehingga produk (atau jasa pelayanan) yang dihasilkan akan selalu memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan. Keseluruhan tindakan tersebut disebut Pemastian Mutu.

Semua bagian sistem Pemastian Mutu hendaklah didukung dengan tersedianya personil yang kompeten, bangunan dan sarana serta peralatan yang cukup dan memadai. Tambahan tanggung jawab hukum hendaklah diberikan kepada kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

1. 1 Konsep dasar Pemastian Mutu, CPOB dan Pengawasan Mutu adalah aspek manajemen mutu yang saling terkait. Konsep tersebut diuraikan di sini untuk

## CHAPTER 1

# QUALITY MANAGEMENT

### PRINCIPLE

The Pharmaceutical Industry must manufacture pharmaceutical products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the marketing authorization and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior/top management who determines the "Quality Policy", requires the participation and commitment by staff in all departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by the distributors. To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented quality management.

The basic elements of the quality management are:

- an appropriate infrastructure or quality system encompassing the organizational structure, procedures, processes and resources;
- systematic actions necessary to ensure adequate confidence that a product (or service) will satisfy given requirements for quality. The totality of these actions is termed Quality Assurance.

All parts of the Quality Assurance systems should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities. There are additional legal responsibilities for the head of Quality Management (Quality Assurance).

1. 1 The basic concepts of Quality Assurance, Good Manufacturing Practices and Quality Control are inter-related aspects of quality management. They are

menekankan hubungan dan betapa pentingnya unsur-unsur tersebut dalam produksi dan pengendalian obat.

described here in order to emphasize their relationships and their fundamental importance to the production and control of pharmaceutical products.

## PEMASTIAN MUTU

1.2 Pemastian Mutu adalah suatu konsep luas yang mencakup semua hal baik secara tersendiri maupun secara kolektif, yang akan memengaruhi mutu dari obat yang dihasilkan. Pemastian Mutu adalah totalitas semua pengaturan yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat dihasilkan dengan mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Karena itu Pemastian Mutu mencakup CPOB ditambah dengan faktor lain di luar Pedoman ini, seperti desain dan pengembangan produk.

Sistem Pemastian Mutu yang benar dan tepat bagi industri farmasi hendaklah memastikan bahwa :

- a) desain dan pengembangan obat dilakukan dengan cara yang memerhatikan persyaratan CPOB dan Cara Berlaboratorium yang Baik;
- b) semua langkah produksi dan pengendalian diuraikan secara jelas dan CPOB diterapkan;
- c) tanggung jawab manajerial diuraikan dengan jelas dalam uraian jabatan;
- d) pengaturan disiapkan untuk pembuatan, pasokan dan penggunaan bahan awal dan pengemas yang benar;
- e) semua pengawasan terhadap produk antara dan pengawasan-selama-proses (*in-process controls*) lain serta validasi yang diperlukan dilakukan;
- f) pengkajian terhadap semua dokumen yang terkait dengan proses, pengemasan dan pengujian bets, dilakukan sebelum memberikan pengesahan pelulusan untuk distribusi. Penilaian hendaklah meliputi semua faktor yang relevan termasuk kondisi pembuatan, hasil pengujian dan/atau

## QUALITY ASSURANCE

1.2 Quality Assurance is a wide ranging concept which covers all matters which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organized arrangements made with the object of ensuring that pharmaceutical products are of the quality required for their intended use. Quality Assurance therefore incorporates Good Manufacturing Practices plus other factors outside the scope of this Guide such as product design and development.

The system of Quality Assurance appropriate for the manufacture of pharmaceutical products should ensure that:

- a) pharmaceutical products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practices and Good Laboratory Practices;
- b) production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practices adopted;
- c) managerial responsibilities are clearly specified in job description;
- d) arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials;
- e) all necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;
- f) all documentation relating to the batch processing, packaging and testing of each batch of finished product has been reviewed before authorizing release for distribution, assessment should embrace all relevant factors, including production conditions, results of in-process testing, a review of



pengawasan-selama-proses, pengkajian dokumen produksi termasuk pengemasan, pengkajian penyimpangan dari prosedur yang telah ditetapkan, pemenuhan persyaratan dari Spesifikasi Produk Jadi dan pemeriksaan produk dalam kemasan akhir;

- g) obat tidak dijual atau dipasok sebelum kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) menyatakan bahwa tiap batch produksi dibuat dan dikendalikan sesuai dengan persyaratan yang tercantum dalam izin edar dan peraturan lain yang berkaitan dengan aspek produksi, pengawasan mutu dan pelulusan produk;
- h) tersedia pengaturan yang memadai untuk memastikan bahwa, sedapat mungkin, produk disimpan, didistribusikan dan selanjutnya ditangani sedemikian rupa agar mutu tetap dijaga selama masa edar/simpan obat;
- i) tersedia prosedur inspeksi diri dan/atau audit mutu yang secara berkala mengevaluasi efektivitas dan penerapan sistem Pemastian Mutu;
- j) pemasok bahan awal dan pengemas dievaluasi dan disetujui untuk memenuhi spesifikasi mutu yang telah ditentukan oleh perusahaan;
- k) penyimpangan dilaporkan, diselidiki dan dicatat;
- l) tersedia sistem persetujuan terhadap perubahan yang berdampak pada mutu produk;
- m) prosedur pengolahan ulang dievaluasi dan disetujui; dan
- n) evaluasi mutu produk berkala dilakukan untuk verifikasi konsistensi proses dan memastikan perbaikan proses yang berkesinambungan.

manufacturing (including, packaging) documentation an assessment of deviations from specified procedures, compliance with Finished Product Specification, and examination of the final finished pack;

- g) pharmaceutical products are not sold or supplied before the head of Quality Management (Quality Assurance) has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the marketing authorization and any other regulations relevant to the production, control and release of pharmaceutical products;
- h) satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the pharmaceutical products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf life;
- i) there is a procedure for self inspection and/or quality audit which regularly appraises the effectiveness and applicability of the quality assurance system;
- j) suppliers of starting materials and packaging materials are evaluated and approved to meet the company's established quality specifications;
- k) deviations are reported, investigated and recorded;
- l) there are systems of approving changes that may have an impact on product quality;
- m) reprocessing procedures for products are evaluated and approved; and
- n) regular evaluations of the quality of pharmaceutical products are conducted with the objective of verifying the consistency of the process and ensuring its continuous improvement.

### **CARA PEMBUATAN OBAT YANG BAIK (CPOB)**

- 1.3 CPOB adalah bagian dari Pemastian Mutu yang memastikan bahwa obat dibuat dan dikendalikan secara konsisten untuk

### **GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS (GMP)**

- 1.3 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Assurance which ensures that products are consistently produced and

mencapai standar mutu yang sesuai dengan tujuan penggunaan dan dipersyaratkan dalam izin edar dan spesifikasi produk.

CPOB mencakup Produksi dan Pengawasan Mutu. Persyaratan dasar dari CPOB adalah:

- a) semua proses pembuatan obat dijabarkan dengan jelas, dikaji secara sistematis berdasarkan pengalaman dan terbukti mampu secara konsisten menghasilkan obat yang memenuhi persyaratan mutu dan spesifikasi yang telah ditetapkan;
- b) tahap proses yang kritis dalam pembuatan, pengawasan proses dan sarana penunjang serta perubahannya yang signifikan divalidasi;
- c) tersedia semua sarana yang diperlukan dalam CPOB termasuk:
  - personil yang terqualifikasi dan terlatih;
  - bangunan dan sarana dengan luas yang memadai;
  - peralatan dan sarana penunjang yang sesuai;
  - bahan, wadah dan label yang benar;
  - prosedur dan instruksi yang disetujui; dan
  - tempat penyimpanan dan transportasi yang memadai.
- d) prosedur dan instruksi ditulis dalam bentuk instruksi dengan bahasa yang jelas, tidak bermakna ganda, dapat diterapkan secara spesifik pada sarana yang tersedia;
- e) operator memperoleh pelatihan untuk menjalankan prosedur secara benar;
- f) pencatatan dilakukan secara manual atau dengan alat pencatat selama pembuatan yang menunjukkan bahwa semua langkah yang dipersyaratkan dalam prosedur dan instruksi yang ditetapkan benar-benar dilaksanakan dan jumlah serta mutu produk yang dihasilkan sesuai dengan yang diharapkan. Tiap penyimpangan dicatat secara lengkap dan diinvestigasi;

controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization and product specification.

Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:

- a) all manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing pharmaceutical products of the required quality and complying with their specifications;
- b) critical steps of manufacturing processes, control and supports and their significant changes are validated;
- c) all necessary facilities for GMP are provided including:
  - appropriately qualified and trained personnel;
  - adequate premises and space;
  - suitable equipment and services;
  - correct materials, containers and labels;
  - approved procedures and instructions;
  - suitable storage and transport;
- d) instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;
- e) operators are trained to carry out procedures correctly;
- f) records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected. Any deviation is fully recorded and investigated;

- g) catatan pembuatan termasuk distribusi yang memungkinkan penelusuran riwayat batch secara lengkap, disimpan secara komprehensif dan dalam bentuk yang mudah diakses;
  - h) penyimpanan dan distribusi obat yang dapat memperkecil risiko terhadap mutu obat;
  - i) tersedia sistem penarikan kembali batch obat manapun dari peredaran;
  - j) keluhan terhadap produk yang beredar dikaji, penyebab cacat mutu diinvestigasi serta dilakukan tindakan perbaikan yang tepat dan pencegahan pengulangan kembali keluhan.
- g) records of manufacture including distribution which enable the complete history of a batch to be traced, are retained in a comprehensible and accessible form;
  - h) the storage and distribution (wholesaling) of the products minimizes any risk to their quality;
  - i) a system is available to recall any batch of product, from sale or supply; and
  - j) complaints about marketed products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent re-occurrence.

## PENGAWASAN MUTU

1.4 Pengawasan Mutu adalah bagian dari CPOB yang berhubungan dengan pengambilan sampel, spesifikasi dan pengujian, serta dengan organisasi, dokumentasi dan prosedur pelulusan yang memastikan bahwa pengujian yang diperlukan dan relevan telah dilakukan dan bahwa bahan yang belum diluluskan tidak digunakan serta produk yang belum diluluskan tidak dijual atau dipasok sebelum mutunya dinilai dan dinyatakan memenuhi syarat.

Setiap industri farmasi hendaklah mempunyai fungsi Pengawasan Mutu. Fungsi ini hendaklah independen dari bagian lain. Sumber daya yang memadai hendaklah tersedia untuk memastikan bahwa semua fungsi Pengawasan Mutu dapat dilaksanakan secara efektif dan dapat diandalkan.

Persyaratan dasar dari Pengawasan Mutu adalah bahwa:

- a) sarana dan prasarana yang memadai, personil yang terlatih dan prosedur yang disetujui tersedia untuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, dan bila perlu untuk pemantauan lingkungan sesuai dengan tujuan

## QUALITY CONTROL

1.4 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications and testing, and with the organization, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory.

Each manufacturer (the holder of a manufacturing authorization) should have a quality control function. The quality control function should be independent of other departments. Adequate resources must be available to ensure that all the quality control arrangements are effectively and reliably carried out.

The basic requirements of Quality Control are that:

- a) adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for sampling, inspecting and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP

- CPOB;
- b) pengambilan sampel bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi dilakukan oleh personil dengan metode yang disetujui oleh Pengawasan Mutu;
  - c) metode pengujian disiapkan dan divalidasi (bila perlu);
  - d) produk jadi berisi zat aktif dengan komposisi secara kualitatif dan kuantitatif sesuai dengan yang disetujui pada saat pendaftaran, dengan derajat kemurnian yang dipersyaratkan serta dikemas dalam wadah yang sesuai dan diberi label yang benar;
  - e) dibuat catatan hasil pemeriksaan dan analisis bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, dan produk jadi secara formal dinilai dan dibandingkan terhadap spesifikasi; dan
  - f) sampel pertinggal dari bahan awal dan produk jadi disimpan dalam jumlah yang cukup untuk dilakukan pengujian ulang bila perlu. Sampel produk jadi disimpan dalam kemasan akhir kecuali untuk kemasan yang besar.
- purposes;
- b) samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products are taken by personnel and by methods approved by Quality Control;
  - c) test methods are established and validated (where applicable);
  - d) the finished products contain active pharmaceutical ingredients (APIs) complying with the qualitative and quantitative composition of the marketing authorization, are of the purity required, and are enclosed within their proper container and correctly labeled;
  - e) records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk, and finished products is formally assessed against specification; and
  - f) sufficient reference samples of starting materials and products are retained to permit future examination of the product if necessary and that the product is retained in its final pack unless exceptionally large packs are produced.

Pengawasan Mutu secara menyeluruh juga mempunyai tugas lain, antara lain menetapkan, memvalidasi dan menerapkan semua prosedur pengawasan mutu, mengevaluasi, mengawasi, dan menyimpan baku pembanding, memastikan kebenaran label wadah bahan dan produk, memastikan bahwa stabilitas dari zat aktif dan obat jadi dipantau, mengambil bagian dalam investigasi keluhan yang terkait dengan mutu produk, dan ikut mengambil bagian dalam pemantauan lingkungan. Semua kegiatan tersebut hendaklah dilaksanakan sesuai dengan prosedur tertulis dan jika perlu dicatat.

Personil Pengawasan Mutu hendaklah memiliki akses ke area produksi untuk melakukan pengambilan sampel dan investigasi bila diperlukan.

Quality control as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control procedures, to evaluate, maintain, and store the reference standards for substances, to ensure the correct labeling of containers of materials and products, to ensure that the stability of the active pharmaceutical ingredients and products is monitored, to participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, and to participate in environmental monitoring. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

Quality control personnel must have access to production areas for sampling and investigation as appropriate

**PENGAJIAN MUTU PRODUK**

1.5 Pengkajian mutu produk secara berkala hendaklah dilakukan terhadap semua obat terdaftar, termasuk produk ekspor, dengan tujuan untuk membuktikan konsistensi proses, kesesuaian dari spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi, untuk melihat tren dan mengidentifikasi perbaikan yang diperlukan untuk produk dan proses. Pengkajian mutu produk secara berkala biasanya dilakukan tiap tahun dan didokumentasikan, dengan mempertimbangkan hasil kajian ulang sebelumnya dan hendaklah meliputi paling sedikit :

- a) kajian terhadap bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan untuk produk, terutama yang dipasok dari sumber baru;
- b) kajian terhadap pengawasan-selama-proses yang kritis dan hasil pengujian obat jadi;
- c) kajian terhadap semua bets yang tidak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan dan investigasi yang dilakukan;
- d) kajian terhadap semua penyimpangan atau ketidaksesuaian yang signifikan, dan efektivitas hasil tindakan perbaikan dan pencegahan;
- e) kajian terhadap semua perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
- f) kajian terhadap variasi yang diajukan, disetujui, ditolak dari dokumen registrasi yang telah disetujui termasuk dokumen registrasi untuk produk ekspor;
- g) kajian terhadap hasil program pemantauan stabilitas dan segala tren yang tidak diinginkan;
- h) kajian terhadap semua produk kembalian, keluhan dan penarikan obat yang terkait dengan mutu produk, termasuk investigasi yang telah dilakukan;
- i) kajian kelayakan terhadap tindakan perbaikan proses produk atau peralatan yang sebelumnya;
- j) kajian terhadap komitmen pasca

**PRODUCT QUALITY REVIEW**

1.5 Regular periodic or rolling quality reviews of all licensed pharmaceutical products, including export only products, should be conducted with the objective of verifying the consistency of the existing process, the appropriateness of current specifications for both Starting materials and finished product to highlight any trends and to identify product and process improvements. Such reviews should normally be conducted and documented annually, taking into account previous reviews, and should include at least:

- a) review of starting materials and packaging materials used for the product, especially those from new sources;
- b) review of critical in-process controls and finished product results;
- c) review of all batches that failed to meet established specification(s) and their investigation;
- d) review of all significant deviations or non-conformances, their related investigations, and the effectiveness of resultant corrective and preventative actions taken;
- e) review of all changes carried out to the processes or analytical methods;
- f) a review of Marketing Authorization variations submitted/ granted/ refused, including those for third country (export only) dossiers;
- g) review of the results of the stability monitoring programme and any adverse trends;
- h) review of all quality-related returns, complaints and recalls and the investigations performed at the time;
- i) review of adequacy of any other previous product process or equipment corrective actions;
- j) for new marketing authorizations and

pemasaran dilakukan pada obat yang baru mendapatkan persetujuan pendaftaran dan obat dengan persetujuan pendaftaran variasi;

- k) status kualifikasi peralatan dan sarana yang relevan misal sistem tata udara (HVAC), air, gas bertekanan, dan lain lain; dan
- l) kajian terhadap Kesepakatan Teknis untuk memastikan selalu *up to date*.

Industri farmasi dan pemegang izin edar, bila berbeda, hendaklah melakukan evaluasi terhadap hasil kajian, dan suatu penilaian hendaklah dibuat untuk menentukan apakah tindakan perbaikan dan pencegahan ataupun validasi ulang harus dilakukan. Alasan tindakan perbaikan hendaklah didokumentasikan. Tindakan pencegahan dan perbaikan yang telah disetujui hendaklah diselesaikan secara efektif dan tepat waktu. Hendaklah tersedia prosedur manajemen untuk manajemen yang sedang berlangsung dan pengkajian aktivitas serta efektivitas prosedur tersebut yang diverifikasi pada saat inspeksi diri. Bila dapat dibenarkan secara ilmiah, pengkajian mutu dapat dikelompokkan menurut jenis produk, misal sediaan padat, sediaan cair, produk steril, dan lain-lain.

Bila pemilik persetujuan pendaftaran bukan industri farmasi, maka perlu ada suatu Kesepakatan Teknis dari semua pihak terkait yang menjabarkan siapa yang bertanggung jawab untuk melakukan kajian mutu. Kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), yang bertanggung jawab untuk melakukan sertifikasi batch, bersama dengan pemilik persetujuan pendaftaran hendaklah memastikan bahwa pengkajian mutu dilakukan tepat waktu dan akurat.

variations to marketing authorizations, a review of post-marketing commitments;

- k) qualification status of relevant equipment and utilities, e.g. HVAC, water, compressed gases, etc. ; and
- l) review of Technical Agreements to ensure that they are up to date.

The manufacturer and marketing authorization holder, where different, should evaluate the results of this review and an assessment should be made whether corrective and preventative action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective actions should be documented. Agreed corrective and preventative actions should be completed in a timely and effective manner. There should be management procedures for the ongoing management and review of these actions and the effectiveness of these procedures verified during self inspection. Quality reviews may be grouped by product type, e.g. solid dosage forms, liquid dosage forms, sterile products, etc. where scientifically justified.

Where the marketing authorization holder is not the manufacturer, there should be a Technical Agreement in place between the various parties that defines their respective responsibilities in producing the quality review. The head of Quality Management (Quality Assurance) responsible for final batch certification together with the marketing authorization holder should ensure that the quality review is performed in a timely manner and is accurate.

## BAB 2

### PERSONALIA

#### PRINSIP

Sumber daya manusia sangat penting dalam pembentukan dan penerapan sistem pemastian mutu yang memuaskan dan pembuatan obat yang benar. Oleh sebab itu industri farmasi bertanggung-jawab untuk menyediakan personil yang terqualifikasi dalam jumlah yang memadai untuk melaksanakan semua tugas. Tiap personil hendaklah memahami tanggung jawab masing-masing dan dicatat. Seluruh personil hendaklah memahami prinsip CPOB dan memperoleh pelatihan awal dan berkesinambungan, termasuk instruksi mengenai higiene yang berkaitan dengan pekerjaan.

#### UMUM

- 2.1 Industri farmasi hendaklah memiliki personil yang terqualifikasi dan berpengalaman praktis dalam jumlah yang memadai. Tiap personil tidak dibebani tanggung jawab yang berlebihan untuk menghindari risiko terhadap mutu obat.
- 2.2 Industri farmasi harus memiliki struktur organisasi. Tugas spesifik dan kewenangan dari personil pada posisi penanggungjawab hendaklah dicantumkan dalam uraian tugas tertulis. Tugas mereka boleh didelegasikan kepada wakil yang ditunjuk serta mempunyai tingkat kualifikasi yang memadai. Hendaklah aspek penerapan CPOB tidak ada yang terlewatkan ataupun tumpang tindih dalam tanggung jawab yang tercantum pada uraian tugas.

#### PERSONIL KUNCI

- 2.3 Personil Kunci mencakup kepala bagian Produksi, kepala bagian Pengawasan

## CHAPTER 2

### PERSONNEL

#### PRINCIPLE

The establishment and maintenance of a satisfactory system of quality assurance and correct manufacture of pharmaceutical products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded. All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practices that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instruction relevant to their needs.

#### GENERAL

- 2.1 The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.
- 2.2 The manufacturer must have an organization chart. People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their duties may be delegated to designated deputies of a satisfactory qualification level. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of those personnel concerned with the application of Good Manufacturing Practices.

#### KEY PERSONNEL

- 2.3 Key Personnel includes the Head of Production, the head of Quality Control,

Mutu dan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). Posisi utama tersebut dijabat oleh personil purnawaktu. Kepala bagian Produksi dan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) / kepala bagian Pengawasan Mutu harus independen satu terhadap yang lain. Beberapa fungsi yang disebut dalam Butir-butir 2.5, 2.6 dan 2.7 bila perlu dapat didelegasikan.

and the head of Quality Management (Quality Assurance). Normally key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of Production and Quality Control as well as Quality Management (Quality Assurance) must be independent from each other. In large organizations, it may be necessary to delegate some of the functions listed in Sections 2.5, 2.6, and 2.7.

#### **ORGANISASI, KUALIFIKASI DAN TANGGUNG JAWAB**

2.4 Struktur organisasi industri farmasi hendaklah sedemikian rupa sehingga bagian produksi, manajemen mutu (pemastian mutu)/pengawasan mutu dipimpin oleh orang berbeda serta tidak saling bertanggung jawab satu terhadap yang lain. Masing-masing personil hendaklah diberi wewenang penuh dan sarana yang memadai yang diperlukan untuk dapat melaksanakan tugasnya secara efektif. Hendaklah personil tersebut tidak mempunyai kepentingan lain di luar organisasi yang dapat menghambat atau membatasi kewajibannya dalam melaksanakan tanggung jawab atau yang dapat menimbulkan konflik kepentingan pribadi atau finansial.

2.5 Kepala bagian Produksi hendaklah seorang Apoteker yang terdaftar dan terqualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dalam bidang pembuatan obat dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugas secara profesional. Kepala bagian Produksi hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh dalam produksi obat, termasuk:

- a) memastikan bahwa obat diproduksi dan disimpan sesuai prosedur agar memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan;
- b) memberikan persetujuan petunjuk kerja yang terkait dengan produksi dan memastikan bahwa petunjuk kerja diterapkan secara tepat;

#### **ORGANIZATION, QUALIFICATION AND RESPONSIBILITIES**

2.4 The organizational structure of the manufacturer shall be such that production, quality control and quality management (quality assurance) are headed by different persons, neither of whom shall be responsible to the other. Each should be given full authority and facilities necessary to execute his/her duties effectively. Neither should have any interests outside the manufacturer's organization that prevent or restrict their devotion to the assigned responsibilities or which may be considered to entail a conflict of personal or financial interest.

2.5 The head of Production should be a qualified pharmacist. He/she should be adequately trained and possess good practical experience in the field of pharmaceutical manufacture and managerial skill, which enable him/her to perform his/her function professionally. The head of Production should have full authority and responsibility to manage production of pharmaceutical products, including:

- a) to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;
- b) to approve the instructions relating to production operations and ensure their strict implementation;



- c) memastikan bahwa catatan produksi telah dievaluasi dan ditandatangani oleh Kepala Bagian Produksi sebelum diserahkan kepada kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu);
- d) memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian produksi;
- e) memastikan bahwa validasi yang sesuai telah dilaksanakan; dan
- f) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.

Di samping itu, kepala bagian Produksi bersama dengan kepala bagian Pengawasan Mutu (lihat Butir 2.8) dan penanggung jawab teknik hendaklah memiliki tanggung jawab bersama terhadap aspek yang berkaitan dengan mutu.

2.6 Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah seorang terqualifikasi dan lebih diutamakan seorang Apoteker, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugas secara profesional. Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh dalam pengawasan mutu, termasuk:

- a) menyetujui atau menolak bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi;
- b) memastikan bahwa seluruh pengujian yang diperlukan telah dilaksanakan;
- c) memberi persetujuan terhadap spesifikasi, petunjuk kerja pengambilan contoh, metode pengujian dan prosedur pengawasan mutu lain;
- d) memberi persetujuan dan memantau semua kontrak analisis;
- e) memeriksa pemeliharaan bangunan dan fasilitas serta peralatan di bagian pengawasan mutu;
- f) memastikan bahwa validasi yang sesuai telah dilaksanakan; dan

- c) to ensure that the production records are evaluated and signed by the head of Production before they are sent to the Quality Management Department;
- d) to check the maintenance of his/her department, premises and equipment;
- e) to ensure that the appropriate validations are done; and
- f) to ensure that the required initial and continuing training of his/her department personnel is carried out and adapted according to need.

Additionally the head of Production should have other responsibilities which he/she should share with the head of Quality Control (see 2.8) and the person responsible for engineering relating to quality.

2.6 The head of Quality Control should be a qualified pharmacist. He/she should have adequate training and practical experiences which enable him/her to perform his/her function professionally. The head of Quality Control should be given full authority and responsibility in all quality control duties, including:

- a) to approve or reject, as he/she sees fit, starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products;
- b) to ensure that all necessary testings are carried out;
- c) to approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control procedures;
- d) to approve and monitor any contract analysis;
- e) to check the maintenance of his/her department, premises and equipment;
- f) to ensure that the appropriate validations are done;

- g) memastikan bahwa pelatihan awal dan berkesinambungan bagi personil di departemennya dilaksanakan dan diterapkan sesuai kebutuhan.

Tugas lain departemen Pengawasan Mutu dirangkum pada BAB 7.

- 2.7 Kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah seorang Apoteker yang terdaftar dan terqualifikasi, memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugas secara profesional. Kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah diberi kewenangan dan tanggung jawab penuh untuk melaksanakan tugas yang berhubungan dengan sistem mutu/pemastian mutu, termasuk:
- a) memastikan penerapan (dan, bila diperlukan, membentuk) sistem mutu;
  - b) ikut serta dalam atau memprakarsai pembentukan acuan mutu perusahaan;
  - c) memprakarsai dan mengawasi audit internal atau inspeksi diri berkala;
  - d) melakukan pengawasan terhadap fungsi bagian Pengawasan Mutu;
  - e) memprakarsai dan berpartisipasi dalam pelaksanaan audit eksternal (audit terhadap pemasok);
  - f) memprakarsai dan berpartisipasi dalam program validasi;
  - g) memastikan pemenuhan persyaratan teknik atau peraturan Otoritas Pengawasan Obat (OPO) yang berkaitan dengan mutu produk jadi;
  - h) mengevaluasi/mengkaji catatan bets; dan
  - i) meluluskan atau menolak produk jadi untuk penjualan dengan mempertimbangkan semua faktor terkait.

- 2.8 Masing-masing kepala bagian Produksi, Pengawasan Mutu dan Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) memiliki tanggung jawab bersama dalam menerapkan

- g) to ensure that the required initial and continuing training of his/her department personnel is carried out and adapted according to need.

Other duties of the Quality Control Department are summarized in CHAPTER 7.

- 2.7 The head of Quality Management (Quality Assurance) should be a qualified pharmacist. He/she should have adequate training and practical experiences which enable him/her to perform his/her function professionally. The head of Quality Management (Quality Assurance) should be given full authority and responsibility in all quality system /assurance duties, including:
- a) to ensure implementation (and, when needed, establishment) of the quality system;
  - b) to participate in or initiate the development of the company's quality manual;
  - c) to initiate and supervise the regular internal audits or self-inspection;
  - d) to perform the oversight of the Quality Control Department;
  - e) to initiate and participate in external audit (vendor audit);
  - f) to initiate and participate in validation programmes
  - g) to ensure compliance with technical or regulatory requirements related to the quality of finished products ;
  - h) to evaluate/review batch records;
  - i) to approve or reject, as he/she sees fit, finished products for sale;
- 2.8 The heads of Production, Quality Control and Quality Management (Quality Assurance) generally have some shared, or jointly exercised responsibilities

semua aspek yang berkaitan dengan mutu, yang berdasarkan peraturan OPO mencakup:

- a) otorisasi prosedur tertulis dan dokumen lain, termasuk amandemen;
- b) pemantauan dan pengendalian lingkungan pembuatan obat;
- c) higiene pabrik;
- d) validasi proses;
- e) pelatihan;
- f) persetujuan dan pemantauan terhadap pemasok bahan;
- g) persetujuan dan pemantauan terhadap pembuat obat atas dasar kontrak;
- h) penetapan dan pemantauan kondisi penyimpanan bahan dan produk;
- i) penyimpanan catatan;
- j) pemantauan pemenuhan terhadap persyaratan CPOB;
- k) inspeksi, penyelidikan dan pengambilan sampel, untuk
- l) pemantauan faktor yang mungkin berdampak terhadap mutu produk.

## PELATIHAN

- 2.9. Industri farmasi hendaklah memberikan pelatihan bagi seluruh personil yang karena tugasnya harus berada di dalam area produksi, gudang penyimpanan atau laboratorium (termasuk personil teknik, perawatan dan petugas kebersihan), dan bagi personil lain yang kegiatannya dapat berdampak pada mutu produk.
- 2.10. Di samping pelatihan dasar dalam teori dan praktik CPOB, personil baru hendaklah mendapat pelatihan sesuai dengan tugas yang diberikan. Pelatihan berkesinambungan hendaklah juga diberikan, dan efektifitas penerapannya hendaklah dinilai secara berkala. Hendaklah tersedia program pelatihan yang disetujui kepala bagian masing-masing. Catatan pelatihan hendaklah disimpan.

relating to quality.

These may include, subject to any national regulations:

- a) the authorization of written procedures and other documents, including amendments;
- b) the monitoring and control of the manufacturing environment;
- c) plant hygiene;
- d) process validation;
- e) training;
- f) the approval and monitoring of suppliers of materials;
- g) the approval and monitoring of contract manufacturers;
- h) the designation and monitoring of storage conditions for materials and products;
- i) the retention of records;
- j) the monitoring of compliance with the requirements of GMP;
- k) the inspection, investigation, and taking samples, in order to
- l) monitor factors which may affect product quality.

## TRAINING

- 2.9 The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production areas, storage or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel), and for other personnel whose activities could affect the quality of the product.
- 2.10 Beside the basic training on the theory and practice of Good Manufacturing Practice, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness should be periodically assessed. Training programmes should be available, approved by either the head of Production or the head of Quality Control, or both of them, as appropriate. Training records should be kept.

- 2.11. Pelatihan spesifik hendaklah diberikan kepada personil yang bekerja di area dimana pencemaran merupakan bahaya, misalnya area bersih atau area penanganan bahan berpotensi tinggi, toksik atau bersifat sensitisasi.
- 2.12. Pengunjung atau personil yang tidak mendapat pelatihan sebaiknya tidak masuk ke area produksi dan laboratorium pengawasan mutu. Bila tidak dapat dihindarkan, hendaklah mereka diberi penjelasan lebih dahulu, terutama mengenai higiene perorangan dan pakaian pelindung yang dipersyaratkan serta diawasi dengan ketat.
- 2.13. Konsep Pemastian Mutu dan semua tindakan yang tepat untuk meningkatkan pemahaman dan penerapannya hendaklah dibahas secara mendalam selama pelatihan.
- 2.14. Pelatihan hendaklah diberikan oleh orang yang terqualifikasi.
- 2.11 Personnel working in areas where contamination is hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitizing materials are handled, should be given specific training.
- 2.12 Visitors or untrained personnel should, preferably, not be taken into the production and quality control areas. If this is unavoidable, they should be given information in advance, particularly about personal hygiene and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.
- 2.13 The concept of Quality Assurance and all the measures capable of improving its understanding and implementation should be fully discussed during training sessions.
- 2.14 Training should be conducted by qualified individuals.

### BAB 3

## BANGUNAN DAN FASILITAS

### PRINSIP

Bangunan dan fasilitas untuk pembuatan obat hendaklah memiliki desain, konstruksi dan letak yang memadai, serta disesuaikan kondisinya dan dirawat dengan baik untuk memudahkan pelaksanaan operasi yang benar. Tata letak dan desain ruangan harus dibuat sedemikian rupa untuk memperkecil risiko terjadinya kekeliruan, pencemaran-silang dan kesalahan lain, dan memudahkan pembersihan, sanitasi dan perawatan yang efektif untuk menghindari pencemaran-silang, penumpukan debu atau kotoran, dan dampak lain yang dapat menurunkan mutu obat.

### UMUM

- 3.1. Letak bangunan hendaklah sedemikian rupa untuk menghindari pencemaran dari lingkungan sekelilingnya, seperti pencemaran dari udara, tanah dan air serta dari kegiatan industri lain yang berdekatan. Apabila letak bangunan tidak sesuai, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang efektif terhadap pencemaran tersebut.
- 3.2. Bangunan dan fasilitas hendaklah dikonstruksi, dilengkapi dan dirawat dengan tepat agar memperoleh perlindungan maksimal dari pengaruh cuaca, banjir, rembesan dari tanah serta masuk dan bersarangnya serangga, burung, binatang pengerat, kutu atau hewan lain. Hendaklah tersedia prosedur untuk pengendalian binatang pengerat dan hama.
- 3.3. Bangunan dan fasilitas hendaklah dirawat dengan cermat. Bangunan serta fasilitas hendaklah dibersihkan dan, dimana perlu, didisinfeksi sesuai prosedur tertulis yang rinci. Catatan pembersihan dan disinfeksi hendaklah disimpan.

### CHAPTER 3

## PREMISES

### PRINCIPLE

Premises must be located, designed, constructed, adapted and maintained to facilitate proper operations. Their layout and design must aim to minimize risk of confusion, cross-contamination and other error and permit effective cleaning, sanitation and maintenance in order to avoid cross-contamination, build up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.

### GENERAL

- 3.1 Premises should be located as to avoid contamination from the surrounding environment such as air, earth and water pollutant as well as from nearby activities which could adversely affect the quality of products. If the premises were unsuitably located, effective measures should be taken to avoid such contamination.
- 3.2 Premises should be so constructed, equipped and maintained to afford maximum protection against weather, flood, ground seepage and the access entry and harbouring of insects, birds, rodents, vermin, or other animals. There should be a procedure for rodent and pest control.
- 3.3 Premises should be carefully maintained. They should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures. Records should be maintained.

- 3.4. Seluruh bangunan dan fasilitas termasuk area produksi, laboratorium, area penyimpanan, koridor dan lingkungan sekeliling bangunan hendaklah dirawat dalam kondisi bersih dan rapi. Kondisi bangunan hendaklah ditinjau secara teratur dan diperbaiki di mana perlu. Perbaikan dan perawatan bangunan dan fasilitas hendaklah dilakukan hati-hati agar kegiatan tersebut tidak memengaruhi mutu obat pasokan.
- 3.5. Tenaga listrik, lampu penerangan, suhu, kelembaban dan ventilasi hendaklah tepat agar tidak mengakibatkan dampak yang merugikan baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap produk selama proses pembuatan dan penyimpanan, atau terhadap ketepatan / ketelitian fungsi dari peralatan.
- 3.6. Desain dan tata letak ruang hendaklah memastikan :
- kompatibilitas dengan kegiatan produksi lain yang mungkin dilakukan di dalam sarana yang sama atau sarana yang berdampingan; dan
  - pengecahan area produksi dimanfaatkan sebagai jalur lalu lintas umum bagi personil dan bahan atau produk, atau sebagai tempat penyimpanan bahan atau produk selain yang sedang diproses.
- 3.7. Tindakan pencegahan hendaklah diambil untuk mencegah masuknya personil yang tidak berkepentingan. Area produksi, area penyimpanan dan area pengawasan mutu tidak boleh digunakan sebagai jalur lalu lintas bagi personil yang tidak bekerja di area tersebut.
- 3.8. Kegiatan di bawah ini hendaklah dilakukan di area yang ditentukan:
- penerimaan bahan;
  - karantina barang masuk;
  - penyimpanan bahan awal dan bahan pengemas;
  - penimbangan dan penyerahan bahan atau produk;
  - pengolahan;
  - pencucian peralatan;
- 3.4 All premises, including production areas, laboratories, stores, passage ways and external surroundings should be maintained in a clean and tidy condition. The conditions of buildings should be reviewed regularly, and repaired where necessary. Special care should be exercised to ensure that building repair or maintenance operations do not adversely affect the products.
- 3.5 Electrical supply, lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the pharmaceutical products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.
- 3.6 The premises design and lay-out should ensure :
- the compatibility of other manufacturing operations that may be carried out in the same or adjacent premises; and
  - avoiding use of production areas as a general traffic for personnel and materials or for storage other than the materials in process.
- 3.7 Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorized people. Production, storage and quality control areas should not be used as a right of way by personnel who do not work in them.
- 3.8 Defined areas for the following operations are required :
- materials receiving;
  - incoming goods quarantine;
  - starting materials storage;
  - weighing and dispensing;
  - processing;
  - equipment washing;

- penyimpanan peralatan;
  - penyimpanan produk ruahan;
  - pengemasan;
  - karantina produk jadi sebelum memperoleh pelulusan akhir;
  - pengiriman produk; dan
  - laboratorium pengawasan mutu.
- equipment storage;
  - storage of bulk products;
  - packaging;
  - quarantine storage before the final release of finished products;
  - product shipping; and
  - control laboratory.

### AREA PENIMBANGAN

3.9 Penimbangan bahan awal dan perkiraan hasil nyata produk dengan cara penimbangan hendaklah dilakukan di area penimbangan terpisah yang didesain khusus untuk kegiatan tersebut. Area ini dapat menjadi bagian dari area penyimpanan atau area produksi.

### WEIGHING AREAS

3.9 The weighing of starting materials and the estimation of yield by weighing should be carried out in separate weighing areas specially designed for that use. Such areas may be part of either storage or production areas.

### AREA PRODUKSI

3.10 Untuk memperkecil risiko bahaya medis yang serius akibat terjadinya pencemaran-silang, suatu sarana khusus dan *self-contained* hendaklah disediakan untuk produksi obat tertentu seperti produk yang dapat menimbulkan sensitisasi tinggi. Produk lain seperti antibiotik tertentu (misal: penisilin), produk hormon seks, produk sitotoksik, produk tertentu dengan bahan aktif berpotensi tinggi, produk biologi (misal: yang berasal dari mikroorganisme hidup) dan produk non-obat hendaklah diproduksi di bangunan terpisah.

### PRODUCTION AREAS

3.10 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmaceutical products, such as highly sensitizing materials. The production of other products, such as certain antibiotics (e.g. penicillins), sex hormones, certain cytotoxics, certain highly active drugs, biological preparations (e.g. from live microorganisms) and non-pharmaceutical products, should be conducted in separate buildings.

3.11 Pembuatan produk yang diklasifikasikan sebagai racun seperti pestisida dan herbisida tidak boleh dilakukan di sarana produksi obat.

3.11 The production of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of pharmaceutical products.

3.12 Tata-letak ruang produksi sebaiknya dirancang sedemikian rupa untuk:

- a) memungkinkan kegiatan produksi dilakukan di area yang saling berhubungan antara satu ruangan dengan ruangan lain mengikuti urutan tahap produksi dan menurut kelas kebersihan yang dipersyaratkan;

3.12 Premises should preferably be laid out in such a way as:

- a) to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations, the requisite cleanliness levels;

- b) mencegah kesesakan dan ketidakteraturan; dan  
 c) memungkinkan terlaksananya komunikasi dan pengawasan yang efektif.
- 3.13 Luas area kerja dan area penyimpanan bahan atau produk yang sedang dalam proses hendaklah memadai untuk memungkinkan penempatan peralatan dan bahan secara teratur dan sesuai dengan alur proses, sehingga dapat memperkecil risiko terjadi kekeliruan antara produk obat atau komponen obat yang berbeda, mencegah pencemaran-silang dan memperkecil risiko terlewatnya atau salah melaksanakan tahapan proses produksi atau pengawasan.
- 3.14 Permukaan dinding, lantai dan langit-langit bagian dalam ruangan di mana terdapat bahan baku dan bahan pengemas primer, produk antara atau produk ruahan yang terpapar ke lingkungan hendaklah halus, bebas retak dan sambungan terbuka, tidak melepaskan partikulat, serta memungkinkan pelaksanaan pembersihan (bila perlu disinfeksi) yang mudah dan efektif.
- 3.15 Konstruksi lantai di area pengolahan hendaklah dibuat dari bahan kedap air, permukaannya rata dan memungkinkan pembersihan yang cepat dan efisien apabila terjadi tumpahan bahan. Sudut antara dinding dan lantai di area pengolahan hendaklah berbentuk lengkungan.
- 3.16 Pipa, fitting lampu, titik ventilasi dan instalasi sarana penunjang lain hendaklah dirancang dan dipasang sedemikian rupa untuk menghindari terbentuknya ceruk yang sulit dibersihkan. Untuk kepentingan perawatan, sedapat mungkin instalasi sarana penunjang seperti ini hendaklah dapat dijangkau dari luar area pengolahan.
- 3.17 Pipa yang terpasang di dalam ruangan tidak boleh menempel pada dinding tetapi digantungkan dengan mengg-
- b) to avoid crowding and disorder; and  
 c) to allow effective communication and supervision.
- 3.13 The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimize the risk of confusion between different pharmaceutical products or their components, to avoid cross-contamination and to minimize the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.
- 3.14 Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.
- 3.15 The floor in processing areas should be made of impervious materials, laid to an even surface and should allow prompt and efficient removal of any spillages. The coving of junctions between walls and floors in processing areas is necessary.
- 3.16 Pipe work, light fittings, ventilation points and other services should be designed and installed in such a way to avoid the creation of recesses which are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the production areas.
- 3.17 Exposed pipes should not touch walls but be suspended from or be supported by brackets, sufficiently separated to



- nakan siku-siku pada jarak cukup untuk memudahkan pembersihan menyeluruh.
- 3.18 Pemasangan rangka atap, pipa dan saluran udara di dalam ruangan hendaklah dihindari. Apabila tidak terhindarkan, maka prosedur dan jadwal pembersihan instalasi tersebut hendaklah dibuat dan diikuti.
- 3.19 Lubang udara masuk dan keluar serta pipa-pipa dan salurannya hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk mencegah pencemaran terhadap produk.
- 3.20 Saluran pembuangan air hendaklah cukup besar, dirancang dan dilengkapi dengan bak kontrol serta ventilasi yang baik untuk mencegah aliran balik. Sedapat mungkin saluran terbuka dicegah tetapi bila perlu hendaklah cukup dangkal untuk memudahkan pembersihan dan disinfeksi.
- 3.21 Area produksi hendaklah diventilasi secara efektif dengan menggunakan sistem pengendali udara termasuk filter udara dengan tingkat efisiensi yang dapat mencegah pencemaran dan pencemaran-silang, pengendali suhu dan, bila perlu, pengendali kelembaban udara sesuai kebutuhan produk yang diproses dan kegiatan yang dilakukan di dalam ruangan dan dampaknya terhadap lingkungan luar pabrik. Area produksi hendaklah dipantau secara teratur baik selama ada maupun tidak ada kegiatan produksi untuk memastikan pemenuhan terhadap spesifikasi yang dirancang sebelumnya.
- 3.22 Area di mana dilakukan kegiatan yang menimbulkan debu misalnya pada saat pengambilan sampel, penimbangan bahan atau produk, pencampuran dan pengolahan bahan atau produk, pengemasan produk serbuk, memerlukan sarana penunjang khusus untuk mencegah pencemaran-silang dan memudahkan pembersihan.
- allow thorough cleaning.
- 3.18 Exposed overhead roof joints, pipes and ducts should be avoided. Where they are unavoidable, special cleaning procedures and schedules should be prepared and followed.
- 3.19 Air intakes and exhausts, and associated pipe work and ducting should be installed in such a way to avoid product contamination.
- 3.20 Drains should be of adequate size, designed and equipped with trapped gullies to prevent back-flow. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection.
- 3.21 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities including filtration of air to a sufficient level to prevent contamination and cross-contamination, as well as control of temperature and, where necessary, humidity appropriate both to the products handled and to the operations undertaken within them and to the external environment. These areas should be regularly monitored during both production and non-production periods to ensure compliance with their design specifications.
- 3.22 In cases where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, packaging of dry products), specific provisions should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.

- 3.23 Tata letak ruang area pengemasan hendaklah dirancang khusus untuk mencegah campur baur atau pencemaran-silang.
- 3.24 Area produksi hendaklah mendapat penerangan yang memadai, terutama di mana pengawasan visual dilakukan pada saat proses berjalan.
- 3.25 Pengawasan-selama-proses dapat dilakukan di dalam area produksi sepanjang kegiatan tersebut tidak menimbulkan risiko terhadap produksi obat.
- 3.26 Pintu area produksi yang berhubungan langsung ke lingkungan luar, seperti pintu bahaya kebakaran, hendaklah ditutup rapat. Pintu tersebut hendaklah diamankan sedemikian rupa sehingga hanya dapat digunakan dalam keadaan darurat sebagai pintu ke luar. Pintu di dalam area produksi yang berfungsi sebagai barrier terhadap pencemaran-silang hendaklah selalu ditutup apabila sedang tidak digunakan.
- 3.23 Premises for the packaging of pharmaceutical products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.
- 3.24 Productions areas should be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.
- 3.25 In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk for the production.
- 3.26 Doors that lead from production areas directly to the outside, e.g. fire exits, should be sealed. They should be secured in such a way that they can be used only as an emergency exit. Where internal doors are a barrier to cross contamination, they should be closed when not in use.

#### AREA PENYIMPANAN

- 3.27 Area penyimpanan hendaklah memiliki kapasitas yang memadai untuk menyimpan dengan rapi dan teratur berbagai macam bahan dan produk seperti bahan awal dan bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi, produk dalam status karantina, produk yang telah diluluskan, produk yang ditolak, produk yang dikembalikan atau produk yang ditarik dari peredaran.
- 3.28 Area penyimpanan hendaklah didesain atau disesuaikan untuk menjamin kondisi penyimpanan yang baik; terutama area tersebut hendaklah bersih, kering dan mendapat penerangan yang cukup serta dipelihara dalam batas suhu yang ditetapkan.

#### STORAGE AREAS

- 3.27 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.
- 3.28 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean, dry and sufficiently lit and maintained within specified temperature limits.

- 3.29 Apabila kondisi penyimpanan khusus (misal suhu, kelembaban) dibutuhkan, kondisi tersebut hendaklah disiapkan, dikendalikan, dipantau dan dicatat di mana diperlukan.
- 3.30 Area penerimaan dan pengiriman barang hendaklah dapat memberikan perlindungan bahan dan produk terhadap cuaca. Area penerimaan hendaklah didesain dan dilengkapi dengan peralatan yang sesuai untuk kebutuhan pembersihan wadah barang bila perlu.
- 3.31 Apabila status karantina dipastikan dengan cara penyimpanan di area terpisah, maka area tersebut harus diberi penandaan yang jelas dan akses ke area tersebut terbatas bagi personil yang berwenang. Sistem lain untuk menggantikan sistem karantina barang secara fisik hendaklah memberi pengamanan yang setara.
- 3.32 Hendaklah disediakan area terpisah dengan lingkungan yang terkendali untuk pengambilan sampel bahan awal. Apabila kegiatan tersebut dilakukan di area penyimpanan, maka pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah pencemaran atau pencemaran silang. Prosedur pembersihan yang memadai bagi ruang pengambilan sampel hendaklah tersedia.
- 3.33 Area terpisah dan terkunci hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan dan produk yang ditolak, atau yang ditarik kembali atau yang dikembalikan.
- 3.34 Bahan aktif berpotensi tinggi dan bahan radioaktif, narkotik, obat berbahaya lain, dan zat atau bahan yang mengandung risiko tinggi terhadap penyalahgunaan, kebakaran atau ledakan hendaklah disimpan di area yang terjamin keamanannya. Obat narkotik dan obat berbahaya lain hendaklah disimpan di tempat terkunci.
- 3.35 Bahan pengemas cetakan merupakan bahan yang kritis karena menyatakan kebenaran produk menurut penan-
- 3.29 Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, controlled, monitored and recorded where appropriate.
- 3.30 Receiving and dispatch bays should protect materials and products from the weather. Receptions areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned where necessary before storage.
- 3.31 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorized personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.
- 3.32 There should normally be a separate sampling area for starting materials in a controlled environment. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination. Adequate cleaning procedures should be in place for the sampling areas.
- 3.33 Segregated and locked areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials and products.
- 3.34 Highly active materials and radioactive materials, narcotics, other dangerous drugs, and substances presenting special risks of abuse, fire or explosion should be stored in safe and secure areas. Narcotics and other dangerous drugs should be stored under lock.
- 3.35 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the pharmaceutical products to its

daannya. Perhatian khusus hendaklah diberikan dalam penyimpanan bahan ini agar terjamin keamanannya. Bahan label hendaklah disimpan di tempat terkunci.

labelling and special attention should be paid to the safe and secure storage of these materials; particularly, labels should be stored under lock.

### AREA PENGAWASAN MUTU

- 3.36 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah terpisah dari area produksi. Area pengujian biologi, mikrobiologi dan radioisotop hendaklah dipisahkan satu dengan yang lain.
- 3.37 Laboratorium pengawasan mutu hendaklah didesain sesuai dengan kegiatan yang dilakukan. Luas ruang hendaklah memadai untuk mencegah campur baur dan pencemaran silang. Hendaklah disediakan tempat penyimpanan dengan luas yang memadai untuk sampel, baku pembanding (bila perlu dengan kondisi suhu terkendali), pelarut, pereaksi dan catatan.
- 3.38 Suatu ruangan yang terpisah mungkin diperlukan untuk memberi perlindungan instrumen terhadap gangguan listrik, getaran, kelembaban yang berlebihan dan gangguan lain, atau bila perlu untuk mengisolasi instrumen.
- 3.39 Desain laboratorium hendaklah memperhatikan kesesuaian bahan bangunan yang dipakai, ventilasi dan pencegahan terhadap asap. Pasokan udara ke laboratorium hendaklah dipisahkan dari pasokan ke area produksi. Hendaklah dipasang unit pengendali udara yang terpisah untuk masing-masing laboratorium biologi, mikrobiologi dan radioisotop.

### SARANA PENDUKUNG

- 3.40 Ruang istirahat dan kantin hendaklah dipisahkan dari area produksi dan laboratorium pengawasan mutu.
- 3.41 Sarana untuk mengganti pakaian kerja, membersihkan diri dan toilet hendaklah

### QUALITY CONTROL AREAS

- 3.36 Quality control laboratories should be separated from production areas. Areas where biological, microbiological or radioisotope test methods are employed should be separated from each other.
- 3.37 Quality control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross-contamination. There should be adequate suitable storage space for samples, reference standards (if necessary, under controlled temperature), solvents, reagents and records.
- 3.38 A separate room may be needed for instruments to protect them against electrical interference, vibration, contact with excessive moisture (humidity) and other external factors, or where it is necessary to isolate the instruments.
- 3.39 The design of the laboratories should take into account the suitability of construction materials, prevention of fumes and ventilation. There should be separate air supply to laboratories and production areas. Separate air-handling units and other provisions are needed for biological, microbiological and radioisotope laboratories.

### ANCILLARY AREAS

- 3.40 Rest and refreshment rooms should be separated from production and quality control laboratory areas.
- 3.41 Facilities for changing clothes and for washing and toilet purposes should be

disediakan dalam jumlah yang cukup dan mudah diakses. Toilet tidak boleh berhubungan langsung dengan area produksi atau area penyimpanan. Ruang ganti pakaian hendaklah berhubungan langsung dengan area produksi namun letaknya terpisah.

easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not directly communicate with production or storage areas. Changing rooms should be directly connected to but separated from production areas.

3.42 Sedapat mungkin letak bengkel perbaikan dan perawatan peralatan terpisah dari area produksi. Apabila suku cadang, aksesoris mesin dan perkakas bengkel disimpan di area produksi, hendaklah disediakan ruangan atau lemari khusus untuk penyimpanan tersebut.

3.42 Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.

3.43 Sarana pemeliharaan hewan hendaklah diisolasi dengan baik terhadap area lain dan dilengkapi dengan akses hewan serta unit pengendali udara yang terpisah.

3.43 Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities.

## BAB 4

### PERALATAN

#### PRINSIP

Peralatan untuk pembuatan obat hendaklah memiliki desain dan konstruksi yang tepat, ukuran yang memadai serta ditempatkan dan dikualifikasi dengan tepat, agar mutu obat terjamin sesuai desain serta seragam dari betas ke betas dan untuk memudahkan pembersihan serta perawatan.

#### DESAIN DAN KONSTRUKSI

Desain dan konstruksi peralatan hendaklah memenuhi persyaratan sebagai berikut:

- 4.1 peralatan hendaklah didesain dan dikonstruksikan sesuai dengan tujuannya;
- 4.2 permukaan peralatan yang bersentuhan dengan bahan awal, produk antara atau produk jadi tidak boleh menimbulkan reaksi, adisi atau absorpsi yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian di luar batas yang ditentukan;
- 4.3 bahan yang diperlukan untuk pengoperasian alat khusus, misalnya pelumas atau pendingin tidak boleh bersentuhan dengan bahan yang sedang diolah sehingga tidak memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian bahan awal, produk antara ataupun produk jadi;
- 4.4 peralatan tidak boleh merusak produk akibat katup bocor, tetesan pelumas dan hal sejenis atau karena perbaikan, perawatan, modifikasi dan adaptasi yang tidak tepat;
- 4.5 peralatan hendaklah didesain sedemikian rupa agar mudah dibersihkan. Peralatan tersebut hendaklah dibersihkan sesuai prosedur tertulis yang rinci serta disimpan

## CHAPTER 4

### EQUIPMENT

#### PRINCIPLE

Equipment used in manufacturing of pharmaceutical products should be of appropriate design and construction, adequate size, suitably located and qualified in order that the quality designed into each pharmaceutical product can be assured and reproducible on a batch-to-batch production basis and to facilitate its effective cleaning and maintenance.

#### DESIGN AND CONSTRUCTION

The design and construction of equipment should fulfill the following requirements:

- 4.1 equipment should be designed and constructed to suit its intended purpose;
- 4.2 equipment surfaces coming into contact with any starting material, intermediate, bulk or finished product should not be reactive, additive, or absorptive so as to alter its identity, quality or purity beyond the established limits;
- 4.3 materials required for specific equipment operations, such as lubricants or coolants should not come into contact with any in-process materials so as to alter the identity, quality, or purity of starting material, intermediate, bulk or the finished product;
- 4.4 equipment should not adversely affect the product through leaking valves, lubricant drips and the like; or through inappropriate repairs, maintenance, modifications or adaptations;
- 4.5 equipment should be designed so that it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and stored only in



**PEMASANGAN DAN PENEMPATAN**

- 4.12 Peralatan hendaklah ditempatkan sedemikian rupa untuk memperkecil kemungkinan terjadinya pencemaran silang antar bahan di area yang sama. Peralatan hendaklah dipasang sedemikian rupa untuk menghindari risiko kekeliruan atau pencemaran.
- 4.13 Peralatan satu sama lain hendaklah ditempatkan pada jarak yang cukup untuk menghindari kesesakan serta memastikan tidak terjadi kekeliruan dan campur-baur produk.
- 4.14 Semua sabuk (*belt*) dan *pulley* mekanis terbuka hendaklah dilengkapi dengan pengaman.
- 4.15 Air, uap dan udara bertekanan atau vakum serta saluran lain hendaklah dipasang sedemikian rupa agar mudah diakses pada tiap tahap proses. Pipa hendaklah diberi penandaan yang jelas untuk menunjukkan isi dan arah aliran.
- 4.16 Tiap peralatan utama hendaklah diberi tanda dengan nomor identitas yang jelas. Nomor ini dicantumkan di dalam semua perintah dan catatan bets untuk menunjukkan unit atau peralatan yang digunakan pada pembuatan bets tersebut kecuali bila peralatan tersebut hanya digunakan untuk satu jenis produk saja.
- 4.17 Peralatan yang rusak, jika memungkinkan, hendaklah dikeluarkan dari area produksi dan pengawasan mutu, atau setidaknya, diberi penandaan yang jelas.

**PERAWATAN**

- 4.18 Peralatan hendaklah dirawat sesuai jadwal untuk mencegah malfungsi atau pencemaran yang dapat memengaruhi identitas, mutu atau kemurnian produk.

**INSTALLATION AND LOCATION**

- 4.12 Equipment should be suitably located to minimize possible cross-contamination by substances used in the same area. Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination.
- 4.13 Equipment should be located at a sufficient distance from other equipment to avoid congestion and to ensure that products do not become admixed or confused with one another.
- 4.14 All open mechanical belts and pulleys should be equipped with safety guards.
- 4.15 Water, steam and pressure or vacuum and other lines should be installed so as to be easily accessible during all phases of operation. Fixed pipe work should be clearly labeled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.
- 4.16 Each piece of major equipment should be clearly marked with an identifying number. This number will be used on all batch directions to designate the particular unit or apparatus used in that specific batch. Exception is made where a piece of equipment is solely used for one type of product.
- 4.17 Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labeled as defective.

**MAINTENANCE**

- 4.18 Equipment should be maintained at appropriate intervals to prevent malfunctions or contaminations which could alter the identity, quality, or purity of the product.



- |  |   |
|--|---|
| 4.19 Kegiatan perbaikan dan perawatan hendaknya tidak menimbulkan risiko terhadap mutu produk.   | 4.19 Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.  |
| 4.20 Bahan pendingin, pelumas dan bahan kimia lain seperti cairan alat penguji suhu hendaknya dievaluasi dan disetujui dengan proses formal.   | 4.20 Coolants, lubricants and other chemicals such as thermal probe solutions should be evaluated and approved by a formal process.   |
| 4.21 Prosedur tertulis untuk perawatan peralatan hendaknya dibuat dan dipatuhi.  | 4.21 Written procedures should be established and followed for maintenance of equipment.  |
| 4.22 Pelaksanaan perawatan dan pemakaian suatu peralatan utama hendaknya dicatat dalam buku log alat yang menunjukkan tanggal, waktu, produk, kekuatan dan nomor setiap bets atau lot yang diolah dengan alat tersebut. Catatan untuk peralatan yang digunakan khusus untuk satu produk saja dapat ditulis dalam catatan bets. | 4.22 A written record of major equipment maintenance and use should be included in individual equipment logs which also identifies the date, time, product, strength and batch or lot number of each batch processed. For equipment used solely for one product the record can be included in the production batch records. |

## BAB 5

# SANITASI DAN HIGIENE

### PRINSIP

Tingkat sanitasi dan higiene yang tinggi hendaklah diterapkan pada setiap aspek pembuatan obat. Ruang lingkup sanitasi dan higiene meliputi personil, bangunan, peralatan dan perlengkapan, bahan produksi serta wadahnya, dan segala sesuatu yang dapat merupakan sumber pencemaran produk. Sumber pencemaran potensial hendaklah dihilangkan melalui suatu program sanitasi dan higiene yang menyeluruh dan terpadu.

### HIGIENE PERORANGAN

- 5.1 Tiap personil yang masuk ke area pembuatan hendaklah mengenakan pakaian pelindung yang sesuai dengan kegiatan yang dilaksanakannya.
- 5.2 Prosedur higiene perorangan termasuk persyaratan untuk mengenakan pakaian pelindung hendaklah diberlakukan bagi semua personil yang memasuki area produksi, baik karyawan purna waktu, paruh waktu atau bukan karyawan yang berada di area pabrik, misalnya karyawan kontraktor, pengunjung, anggota manajemen senior dan inspektur.
- 5.3 Untuk menjamin perlindungan produk dari pencemaran dan untuk keamanan personil, hendaklah personil mengenakan pakaian pelindung yang bersih dan sesuai dengan tugasnya termasuk penutup rambut. Pakaian kerja kotor dan lap pembersih kotor (yang dapat dipakai ulang) hendaklah disimpan dalam wadah tertutup hingga saat pencucian.
- 5.4 Program higiene yang rinci hendaklah dibuat dan diadaptasikan terhadap

## CHAPTER 5

# SANITATION AND HYGIENE

### PRINCIPLE

High level of sanitation and hygiene should be practiced in every aspect of manufacturing pharmaceutical products. The scope of sanitation and hygiene covers personnel, premises, equipment and apparatus, production materials and containers and anything that could become a source of contamination to the product. Potential sources of contamination should be eliminated through an integrated comprehensive program of sanitation and hygiene.

### PERSONAL HYGIENE

- 5.1 Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out.
- 5.2 Personal hygiene procedures including requirement of using protective clothing should apply to all persons entering production areas, whether they are temporary or full-time employees or non-employees on company property, e.g. contractor's employees, visitors, senior management and inspectors.
- 5.3 To assure protection of the product from contaminations as well as the safety of the personnel, they should wear clean body-coverings appropriate to the duties they perform, including appropriate hair covering. Soiled uniforms and soiled cleaning cloths (if reusable) should be stored in separate closed containers until properly laundered.
- 5.4 Detailed hygiene programmes should be established and adapted to the different

berbagai kebutuhan di dalam area pembuatan. Program tersebut hendaklah mencakup prosedur yang berkaitan dengan kesehatan, praktik higiene dan pakaian pelindung personil. Prosedur hendaklah dipahami dan dipatuhi secara ketat oleh setiap personil yang bertugas di area produksi dan pengawasan. Program higiene hendaklah dipromosikan oleh manajemen dan dibahas secara luas selama sesi pelatihan.

- 5.5 Semua personil hendaklah menjalani pemeriksaan kesehatan pada saat direkrut. Industri harus bertanggung jawab agar tersedia instruksi yang memastikan bahwa keadaan kesehatan personil yang dapat memengaruhi mutu produk diberitahukan kepada manajemen industri. Sesudah pemeriksaan kesehatan awal hendaklah dilakukan pemeriksaan kesehatan kerja dan kesehatan personil secara berkala. Petugas pemeriksa visual hendaklah menjalani pemeriksaan mata secara berkala.
- 5.6 Semua personil hendaklah menerapkan higiene perorangan yang baik. Hendaklah mereka dilatih mengenai penerapan higiene perorangan. Semua personil yang berhubungan dengan proses pembuatan hendaklah memperhatikan tingkat higiene perorangan yang tinggi.
- 5.7 Tiap personil yang mengidap penyakit atau menderita luka terbuka yang dapat merugikan mutu produk hendaklah dilarang menangani bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses dan obat jadi sampai dia sembuh kembali.
- 5.8 Semua personil hendaklah diperintahkan dan didorong untuk melaporkan kepada atasan langsung tiap keadaan (pabrik, peralatan atau personil) yang menurut penilaian mereka dapat merugikan produk.
- 5.9 Hendaklah dihindarkan persentuhan langsung antara tangan operator dengan bahan awal, produk antara dan produk

needs within the manufacturing area. They should include procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be understood and followed in a very strict way by every person whose duties take him into the production and control areas. Hygiene programmes should be promoted by management and widely discussed during training sessions.

- 5.5 All personnel should receive medical examination upon recruitment. It must be the manufacturer's responsibility that there are instructions ensuring that health conditions that can be of relevance to the quality of products come to the manufacturer's knowledge. After the first medical examination, examinations should be carried out periodically for the work and personal health. Visual inspectors should also undergo periodic eye examination.
- 5.6 All personnel should practise good personal hygiene. They should be trained in the practices of personal hygiene. A high level of personal hygiene should be observed by all those concerned with the manufacturing processes.
- 5.7 Any person shown at any time to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the quality of products should not be allowed to handle starting materials, packaging materials, in-process materials, and pharmaceutical products until the condition is improved.
- 5.8 All personnel should be instructed and encouraged to report to their immediate supervisor any condition (plant, equipment or personnel) that they consider may adversely affect the products.
- 5.9 Direct contact should be avoided between the operator's hands and the exposed starting materials, intermediate

ruahan yang terbuka dan juga dengan bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.

- 5.10 Personil hendaklah diinstruksikan supaya menggunakan sarana mencuci tangan dan mencuci tangannya sebelum memasuki area produksi. Untuk tujuan itu perlu dipasang poster yang sesuai.
- 5.11 Merokok, makan, minum, mengunyah, memelihara tanaman, menyimpan makanan, minuman, bahan untuk merokok atau obat pribadi hanya diperbolehkan di area tertentu dan dilarang dalam area produksi, laboratorium, area gudang dan area lain yang mungkin berdampak terhadap mutu produk.
- 5.12 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk steril dicakup dalam Aneks 1.

#### **SANITASI BANGUNAN DAN FASILITAS**

- 5.13 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan obat hendaklah didesain dan dikonstruksi dengan tepat untuk memudahkan sanitasi yang baik.
- 5.14 Hendaklah tersedia dalam jumlah yang cukup sarana toilet dengan ventilasi yang baik dan tempat cuci bagi personil yang letaknya mudah diakses dari area pembuatan.
- 5.15 Hendaklah disediakan sarana yang memadai untuk penyimpanan pakaian personil dan milik pribadinya di tempat yang tepat.
- 5.16 Penyiapan, penyimpanan dan konsumsi makanan dan minuman hendaklah dibatasi di area khusus, misalnya kantin. Sarana ini hendaklah memenuhi standar saniter.
- 5.17 Sampah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Sampah hendaklah dikumpulkan di dalam wadah yang sesuai untuk dipindahkan ke tempat penampungan di

and bulk products as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products.

- 5.10 Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities and to wash their hands before entering production areas. Signs to this effect should be posted.
- 5.11 Smoking, eating, drinking, chewing or keeping plant, storage of food, drink, smoking material or personal medicines should be restricted to specific areas and not permitted in production, laboratory, storage areas and other areas where they might adversely influence product quality.
- 5.12 Special requirements for sterile products are covered in Annex 1.

#### **PREMISES SANITATION**

- 5.13 Premises used for manufacturing pharmaceutical products should be suitably designed and constructed to facilitate good sanitation.
- 5.14 Adequate employee's washing and well ventilated toilet facilities should be provided and easily accessible to manufacturing areas.
- 5.15 Suitable facilities should be provided in appropriate locations, for storage of employee clothing and personal property.
- 5.16 The preparation, storage and consumption of food and beverages should be restricted only to specific areas, such as lunch room. These facilities should meet sanitary standards.
- 5.17 Waste material should not be allowed to accumulate. It should be collected in suitable receptacles for removal to collection points outside the buildings

- luar bangunan dan dibuang secara teratur dan berkala dengan mengindahkan persyaratan saniter.
- 5.18 Rodentisida, insektisida, agens fumigasi dan bahan sanitasi tidak boleh mencemari peralatan, bahan awal, bahan pengemas, bahan yang sedang diproses atau produk jadi.
- 5.19 Hendaklah ada prosedur tertulis untuk pemakaian rodentisida, insektisida, fungisida, agens fumigasi, pembersih dan sanitasi yang tepat. Prosedur tertulis tersebut hendaklah disusun dan dipatuhi untuk mencegah pencemaran terhadap peralatan, bahan awal, wadah obat, tutup wadah, bahan pengemas dan label atau produk jadi. Rodentisida, insektisida dan fungisida hendaklah tidak digunakan kecuali yang sudah terdaftar dan digunakan sesuai peraturan terkait.
- 5.20 Hendaklah ada prosedur tertulis yang menunjukkan penanggung jawab untuk sanitasi serta menguraikan dengan cukup rinci mengenai jadwal, metode, peralatan dan bahan pembersih yang harus digunakan untuk pembersihan sarana dan bangunan. Prosedur tertulis terkait hendaklah dipatuhi.
- 5.21 Prosedur sanitasi hendaklah berlaku untuk pekerjaan yang dilaksanakan oleh kontraktor atau karyawan sementara maupun karyawan purna waktu selama pekerjaan operasional biasa.
- 5.22 Segala praktik tidak higienis di area pembuatan atau area lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu produk, hendaklah dilarang.
- 5.23 Persyaratan khusus untuk pembuatan produk steril dicakup dalam Aneks 1.
- and disposed of safely and in a sanitary manner at regular and frequent intervals.
- 5.18 Rodenticides, insecticides, fumigating agents and sanitizing materials should not be permitted to contaminate equipment, starting materials, packaging materials, in-process materials or finished products.
- 5.19 There should be written procedures for use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents. Such written procedures should be designed to prevent the contamination of equipment, components, pharmaceutical product containers, closures, packaging, labelling materials, or finished products and should be followed. Rodenticides, insecticides, and fungicides should not be used unless registered and used in accordance with the relevant regulation.
- 5.20 There should be written procedures assigning responsibility for sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning the buildings and facilities; such written procedures should be followed.
- 5.21 Sanitation procedures should apply to work performed by contractors or temporary employees as well as work performed by full-time employees during the ordinary course of operations.
- 5.22 Any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected should be forbidden.
- 5.23 Special requirements for sterile products are covered in Annex 1.

## PEMBERSIHAN DAN SANITASI PERALATAN

- 5.24 Setelah digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan baik bagian luar maupun bagian dalam sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan, serta dijaga dan disimpan dalam kondisi yang bersih. Tiap kali sebelum dipakai, kebersihannya diperiksa untuk memastikan bahwa semua produk atau bahan dari bets sebelumnya telah dihilangkan.
- 5.25 Metode pembersihan dengan cara vakum atau cara basah lebih dianjurkan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah digunakan dengan hati-hati dan sedapat mungkin dihindari karena menambah risiko pencemaran produk.
- 5.26 Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilaksanakan dalam ruangan yang terpisah dari ruangan pengolahan.
- 5.27 Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan serta wadah yang digunakan dalam pembuatan obat hendaklah dibuat, divalidasi dan ditaati. Prosedur ini hendaklah dirancang agar pencemaran peralatan oleh agens pembersih atau sanitasi dapat dicegah. Prosedur ini setidaknya meliputi penanggung jawab pembersihan, jadwal, metode, peralatan dan bahan yang dipakai dalam pembersihan serta metode pembongkaran dan perakitan kembali peralatan yang mungkin diperlukan untuk memastikan pembersihan yang benar terlaksana. Jika perlu, prosedur juga meliputi sterilisasi peralatan, penghilangan identitas bets sebelumnya serta perlindungan peralatan yang telah bersih terhadap pencemaran sebelum digunakan.
- 5.28 Catatan mengenai pelaksanaan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan inspeksi sebelum penggunaan peralatan hendaklah disimpan secara benar.

## EQUIPMENT CLEANING AND SANITATION

- 5.24 Equipment should be cleaned both inside and outside after use according to established procedure and should be kept or stored in a clean condition and be checked for cleanliness prior to each use to ensure that all products or materials from the previous batch are removed.
- 5.25 Vacuum or wet cleaning methods are to be preferred. Compressed air and brushes should be used with care and avoided if possible, as they increase the risk of product contamination.
- 5.26 Cleaning and storing of mobile equipment and storing of cleaning materials should be done in rooms separated from processing areas.
- 5.27 Written procedures in sufficient detail should be established, validated and followed for cleaning and sanitizing equipment and containers used in the manufacture of pharmaceutical products. These procedures should be designed to prevent equipment contamination by cleaning or sanitizing agents and should at least include responsibility for cleaning, cleaning schedule, method, equipment and materials used in cleaning operations, the method of disassembling and reassembling equipment as appropriate to assure proper cleaning and where necessary sterilization, removal of previous batch identification, protection of clean equipment from contamination prior to use.
- 5.28 Record of cleaning, sanitizing, sterilization and inspection prior to use should be kept properly.

5.29 Disinfektan dan deterjen hendaklah dipantau terhadap pencemaran mikroba; enceran disinfektan dan deterjen hendaklah disimpan dalam wadah yang sebelumnya telah dibersihkan dan hendaklah disimpan untuk jangka waktu tertentu kecuali bila disterilkan.

#### **VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN DAN SANITASI**

5.30 Prosedur pembersihan, sanitasi dan higiene hendaklah divalidasi dan dievaluasi secara berkala untuk memastikan efektivitas prosedur memenuhi persyaratan.

5.29 Disinfectants and detergents should be monitored for microbiological contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilized.

#### **VALIDATION OF CLEANING AND SANITATION PROCEDURES**

5.30 In all instances, the cleaning, sanitation and hygiene procedures should be validated and periodically assessed to ensure that the effectiveness of the procedures meet the requirements.

## BAB 6

# PRODUKSI

### PRINSIP

Produksi hendaklah dilaksanakan dengan mengikuti prosedur yang telah ditetapkan; dan memenuhi ketentuan CPOB yang menjamin senantiasa menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu serta memenuhi ketentuan izin pembuatan dan izin edar (registrasi).

### UMUM

- 6.1 Produksi hendaklah dilakukan dan diawasi oleh personil yang kompeten.
- 6.2 Penanganan bahan dan produk jadi, seperti penerimaan dan karantina, pengambilan sampel, penyimpanan, penandaan, penimbangan, pengolahan, pengemasan dan distribusi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur atau instruksi tertulis dan bila perlu dicatat.
- 6.3 Seluruh bahan yang diterima hendaklah diperiksa untuk memastikan kesesuaiannya dengan pemesanan. Wadah hendaklah dibersihkan dan bilamana perlu diberi penandaan dengan data yang sesuai.
- 6.4 Kerusakan wadah dan masalah lain yang dapat berdampak merugikan terhadap mutu bahan hendaklah diselidiki, dicatat dan dilaporkan kepada Bagian Pengawasan Mutu.
- 6.5 Bahan yang diterima dan produk jadi hendaklah dikarantina secara fisik atau administratif segera setelah diterima atau diolah, sampai dinyatakan lulus untuk pemakaian atau distribusi.

## CHAPTER 6

# PRODUCTION

### PRINCIPLE

Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practices in order to provide assurance of consistently yielding pharmaceutical products which conform to the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorizations.

### GENERAL

- 6.1 Production should be performed and supervised by competent people.
- 6.2 All handling of materials and products, such as receipt and quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.
- 6.3 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Container should be cleaned where necessary and labelled with the prescribed data.
- 6.4 Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department.
- 6.5 Incoming materials and finished product should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution.



- |  |   |
|--|---|
| 6.6 Produk antara dan produk ruahan yang diterima hendaklah ditangani seperti penerimaan bahan awal.   | 6.6 Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.   |
| 6.7 Semua bahan dan produk jadi hendaklah disimpan secara teratur pada kondisi yang disarankan oleh pabrik pembuatnya dan diatur sedemikian agar ada pemisahan antar bets dan memudahkan rotasi stok.  | 6.7 All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashioned to permit batch segregation and stock rotation.  |
| 6.8 Pemeriksaan jumlah hasil nyata dan rekonsiliasinya hendaklah dilakukan sedemikian untuk memastikan tidak ada penyimpangan dari batas yang telah ditetapkan.  | 6.8 Checks on yields, and reconciliation of quantities, should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.   |
| 6.9 Pengolahan produk yang berbeda hendaklah tidak dilakukan secara bersamaan atau bergantian dalam ruang kerja yang sama kecuali tidak ada risiko terjadinya campur baur ataupun kontaminasi silang.  | 6.9 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.   |
| 6.10 Tiap tahap pengolahan, produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap pencemaran mikroba atau pencemaran lain.  | 6.10 At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.   |
| 6.11 Bila bekerja dengan bahan atau produk kering, hendaklah dilakukan tindakan khusus untuk mencegah debu timbul serta penyebarannya. Hal ini terutama dilakukan pada penanganan bahan yang sangat aktif atau menyebabkan sensitisasi.  | 6.11 When working with dry materials and products, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. This applies particularly to the handling of highly active or sensitising materials.  |
| 6.12 Selama pengolahan, semua bahan, wadah produk ruahan, peralatan atau mesin produksi dan bila perlu ruang kerja yang dipakai hendaklah diberi label atau penandaan dari produk atau bahan yang sedang diolah, kekuatan (bila ada) dan nomor bets. Bila perlu, penandaan ini hendaklah juga menyebutkan tahapan proses produksi. | 6.12 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production. |
| 6.13 Label pada wadah, alat atau ruangan hendaklah jelas, tidak berarti ganda dan dengan format yang telah ditetapkan.   | 6.13 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the  |

Label yang berwarna seringkali sangat membantu untuk menunjukkan status (misalnya: karantina, diluluskan, ditolak, bersih dan lain-lain).

- 6.14 Pemeriksaan perlu dilakukan untuk memastikan pipa penyalur dan alat lain untuk transfer produk dari satu ke tempat lain yang telah terhubung dengan benar.
- 6.15 Penyimpangan terhadap instruksi atau prosedur sedapat mungkin dihindarkan. Bila terjadi penyimpangan maka hendaklah ada persetujuan tertulis dari kepala bagian Pemastian Mutu dan bila perlu melibatkan bagian Pengawasan Mutu.
- 6.16 Akses ke bangunan dan fasilitas produksi hendaklah dibatasi hanya untuk personil yang berwenang.
- 6.17 Pada umumnya pembuatan produk non-obat hendaklah dihindarkan dibuat di area dan dengan peralatan yang khusus untuk produk obat.

#### **BAHAN AWAL**

- 6.18 Pengadaan bahan awal hendaklah hanya dari pemasok yang telah disetujui dan memenuhi spesifikasi yang relevan.
- 6.19 Semua penerimaan, pengeluaran dan jumlah bahan tersisa hendaklah dicatat. Catatan hendaklah berisi keterangan mengenai pasokan, nomor bets/lot, tanggal penerimaan atau penyerahan, tanggal pelulusan dan tanggal daluwarsa bila ada.
- 6.20 Sebelum diluluskan untuk digunakan, tiap bahan awal hendaklah memenuhi spesifikasi dan diberi label dengan nama yang dinyatakan dalam spesifikasi. Singkatan, kode ataupun nama yang tidak resmi hendaklah tidak dipakai.

company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean, etc).

- 6.14 Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in a correct manner.
- 6.15 Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occurs, it should be approved in writing by the head of Quality Management (Quality Assurance) with the involvement of the Quality Control Department when appropriate.
- 6.16 Access to production premises should be restricted to authorised personnel.
- 6.17 Normally, the production of non-pharmaceutical products should be avoided in areas and with the equipment destined for the production of pharmaceutical products.

#### **STARTING MATERIALS**

- 6.18 Starting materials should only be purchased from approved suppliers named in the relevant specification.
- 6.19 All incoming, outgoing and remaining materials should be recorded. The record should contain information on supplies, batch or lot number, date of receipt or issuance, date of release and date of expiry if any.
- 6.20 Before release for use, each starting material employed should be in compliance with its specification and labelled with the name designated in the specification. Unauthorized abbreviations, codes or names should not be used.

- 6.21 Tiap pengiriman atau bets bahan awal hendaklah diberi nomor rujukan yang akan menunjukkan identitas pengiriman atau bets selama penyimpanan dan pengolahan. Nomor tersebut hendaklah jelas tercantum pada label wadah untuk memungkinkan akses ke catatan lengkap tentang pengiriman atau bets yang akan diperiksa.
- 6.22 Apabila dalam satu pengiriman terdapat lebih dari satu bets maka untuk tujuan pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan, hendaklah dianggap sebagai bets yang terpisah.
- 6.23 Pada tiap penerimaan hendaklah dilakukan pemeriksaan visual tentang kondisi umum, keutuhan wadah dan segelnya, ceceran dan kemungkinan adanya kerusakan bahan, dan tentang kesesuaian catatan pengiriman dengan label dari pemasok. Sampel diambil oleh personil dan dengan metode yang telah disetujui oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.
- 6.24 Wadah dari mana sampel bahan awal diambil hendaklah diberi identifikasi.
- 6.25 Sampel bahan awal hendaklah diuji pemenuhannya terhadap spesifikasi. Dalam keadaan tertentu, pemenuhan sebagian atau keseluruhan terhadap spesifikasi dapat ditunjukkan dengan sertifikat analisis yang diperkuat dengan pemastian identitas yang dilakukan sendiri.
- 6.26 Hendaklah diambil langkah yang menjamin bahwa semua wadah pada suatu pengiriman berisi bahan awal yang benar, dan melakukan pengamanan terhadap kemungkinan salah penandaan wadah oleh pemasok.
- 6.27 Bahan awal yang diterima hendaklah dikarantina sampai disetujui dan diluluskan untuk pemakaian oleh kepala bagian Pengawasan Mutu.
- 6.21 Each delivery or batch of starting materials should be assigned a reference number which will identify the delivery or batch throughout storage and processing. This number should appear on the labels of the containers and permit access to records which will enable full details of the delivery or batch to be checked.
- 6.22 Different batches within one delivery should be regarded as separate batches for sampling, testing and release purposes.
- 6.23 Each delivery should be visually checked on receipt for general condition, integrity of container(s) and seal, spillage and possible deterioration, and for correspondence between the delivery note and the supplier's labels and be sampled by personnel and methods approved by the head of Quality Control.
- 6.24 Bulk containers from which sample have been taken should be identified.
- 6.25 The sample should be tested for compliance with the starting material specifications. In certain circumstances, partial or entire compliance with specifications may be demonstrated by the possession of a certificate of analysis supported by first-hand assurance of identity.
- 6.26 Steps should be taken to provide assurance that all containers in a delivery contain the correct starting material, and to safeguard against mislabelling of the containers by the supplier.
- 6.27 Deliveries of starting materials should be held in quarantine until approved and released for use on the authority of the head of Quality Control.

- 6.28 Bahan awal di area penyimpanan hendaklah diberi label yang tepat. Label hendaklah memuat keterangan paling sedikit sebagai berikut:
- nama bahan dan bila perlu nomor kode bahan;
  - nomor bets/kontrol yang diberikan pada saat penerimaan bahan;
  - status bahan (misal: karantina, sedang diuji, diluluskan, ditolak);
  - tanggal daluwarsa atau tanggal uji ulang bila perlu;
  - jika digunakan sistem penyimpanan dengan komputerisasi yang divalidasi lengkap, maka semua keterangan di atas tidak perlu dalam bentuk tulisan yang terbaca pada label.
- 6.29 Label yang menunjukkan status bahan awal hendaklah ditempelkan oleh personil yang ditunjuk oleh kepala bagian Pengawasan Mutu. Untuk mencegah kekeliruan, label tersebut hendaklah berbeda dengan label yang digunakan oleh pemasok misalnya dengan mencantumkan nama atau logo perusahaan. Bila status bahan mengalami perubahan, maka label penunjuk status hendaklah juga diubah.
- 6.30 Persediaan bahan awal hendaklah diperiksa secara berkala untuk meyakinkan bahwa wadah tertutup rapat dan diberi label dengan benar, dan dalam kondisi yang baik. Terhadap bahan tersebut hendaklah dilakukan pengambilan sampel dan pengujian ulang secara berkala sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan. Pelaksanaan pengambilan sampel ulang hendaklah diawali dengan penempelan label uji ulang dan/atau dengan menggunakan sistem dokumentasi yang sama efektifnya.
- 6.31 Bahan awal, terutama yang dapat mengalami kerusakan karena terpapar
- 6.28 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information :
- the designated name of product and the internal code reference where applicable;
  - a batch/control number given at receipt;
  - where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);
  - where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary;
  - when fully validated computerized storage systems are used, all the above information should not necessarily be in a legible form on the label.
- 6.29 Labels indicating status should only be attached to starting materials by persons appointed by the person responsible for quality control. Such labels should be of a nature or form which prevents confusion with any similar labels previously used by the material supplier (e.g. they should bear the company name or logo). As the status of the material changes, the status-labels should be changed accordingly.
- 6.30 Stock of starting materials should be inspected at intervals to ensure that the containers are properly closed and labelled, and in good condition. They should be re-sampled and re-tested at intervals given in the starting material specification. Such re-sampling should be initiated by the application of retest labels and/or by similarly effective documentary systems.
- 6.31 Starting materials, particularly those which may deteriorate on exposure to

pada panas, hendaklah disimpan di dalam ruangan yang suhu udaranya dikendalikan dengan ketat; bahan yang peka terhadap kelembaban dan/atau cahaya hendaklah disimpan dengan benar di dalam ruangan yang dikendalikan kondisinya.

- 6.32 Penyerahan bahan awal untuk produksi hendaklah dilakukan hanya oleh personil yang berwenang sesuai dengan prosedur yang telah disetujui. Catatan persediaan bahan hendaklah disimpan dengan baik agar rekonsiliasi persediaan dapat dilakukan.
- 6.33 Alat timbang hendaklah diverifikasi tiap hari sebelum dipakai untuk membuktikan bahwa kapasitas, ketelitian dan ketepatannya memenuhi persyaratan sesuai dengan jumlah bahan yang akan ditimbang.
- 6.34 Semua bahan awal yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang menyolok, ditempatkan terpisah dan dimusnahkan atau dikembalikan kepada pemasoknya.

#### VALIDASI PROSES

- 6.35 Studi validasi hendaklah memperkuat pelaksanaan CPOB dan dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan. Hasil validasi dan kesimpulan hendaklah dicatat.
- 6.36 Sebelum suatu Prosedur Pengolahan Induk diterapkan, hendaklah diambil langkah untuk membuktikan prosedur tersebut cocok untuk pelaksanaan produksi rutin, dan bahwa proses yang telah ditetapkan dengan menggunakan bahan dan peralatan yang telah ditentukan, akan senantiasa menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu.
- 6.37 Perubahan yang berarti dalam proses, peralatan atau bahan hendaklah disertai dengan tindakan validasi ulang untuk menjamin bahwa perubahan tersebut

heat, should be stored in strictly air conditioned rooms; materials sensitive to humid and/or light should be stored in appropriately controlled condition.

- 6.32 Starting materials should be issued for use only by an authorized person using an approved procedure. Stock record should be maintained so that stock reconciliations can be made.
- 6.33 Weighing equipment should be verified daily prior to use as accurate and should have capacity, accuracy and precision appropriate to the amount of material to be weighed.
- 6.34 All rejected starting materials should be conspicuously identified, placed separately and should be destroyed or returned to the supplier.

#### PROCESS VALIDATION

- 6.35 Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.
- 6.36 When any master processing procedure is adopted, steps should be taken to demonstrate that it is suitable for routine operation and that the defined process, using materials and equipment specified, will consistently yield a product of the required quality.
- 6.37 Significant changes in process, equipment or materials should be accompanied by further validation steps to ensure that the changes

akan tetap menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu.

- 6.38 Hendaklah secara rutin dilakukan validasi dan/atau peninjauan ulang secara kritis terhadap proses dan prosedur produksi untuk memastikan bahwa proses dan prosedur tersebut tetap mampu memberikan hasil yang diinginkan.

continue to yield consistently a product of the required quality.

- 6.38 Processes and procedures should undergo periodic critical revalidation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.

#### PENCEGAHAN PENCEMARAN SILANG

- 6.39 Pencemaran bahan awal atau produk oleh bahan atau produk lain harus dihindarkan. Risiko pencemaran silang ini dapat timbul akibat tidak terkendalinya debu, gas, uap, percikan atau organisme dari bahan atau produk yang sedang diproses, dari sisa yang tertinggal pada alat dan pakaian kerja operator. Tingkat risiko pencemaran ini tergantung dari jenis pencemar dan produk yang tercemar. Di antara pencemar yang paling berbahaya adalah bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi kuat, preparat biologis yang mengandung mikroba hidup, hormon tertentu, bahan sitotoksik, dan bahan lain berpotensi tinggi. Produk yang paling terpengaruh oleh pencemaran adalah sediaan parenteral, sediaan yang diberikan dalam dosis besar dan/atau sediaan yang diberikan dalam jangka waktu yang panjang.

- 6.40 Tiap tahap proses, produk dan bahan hendaklah dilindungi terhadap pencemaran mikroba dan pencemaran lain.

- 6.41 Pencemaran silang hendaklah dihindari dengan tindakan teknis atau pengaturan yang tepat, misalnya:

- produksi di dalam gedung terpisah (diperlukan untuk produk seperti penisilin, hormon seks, sitotoksik tertentu, vaksin hidup, dan sediaan yang mengandung bakteri hidup dan produk biologi lain serta produk darah);
- tersedia ruang penyangga udara dan penghisap udara;

#### PREVENTION OF CROSS-CONTAMINATION IN PRODUCTION

- 6.39 Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of product being contaminated. Amongst the most hazardous contaminants are highly sensitising materials, biological preparations containing living organisms, certain hormones, cytotoxics, and other highly active materials. Products in which contamination is likely to be most significant are those administered by injection, those given in large doses and/or over a long time.

- 6.40 At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.

- 6.41 Cross-contamination should be avoided by appropriate technical or organizational measures, for example:

- production in separate building (required for products such as penicillins, sex hormones, certain cytotoxics, live vaccines, live bacterial preparations and some other biologicals as well as blood products);
- providing appropriate air-locks and air extraction;

- memperkecil risiko pencemaran yang disebabkan oleh udara yang disirkulasi ulang atau masuknya udara yang tidak diolah atau udara yang diolah secara tidak memadai;
  - memakai pakaian pelindung yang sesuai di area di mana produk yang berisiko tinggi terhadap pencemaran silang diproses;
  - melaksanakan prosedur pembersihan dan dekontaminasi yang terbukti efektif, karena pembersihan alat yang tidak efektif umumnya merupakan sumber pencemaran silang;
  - menggunakan sistem *self-contained*;
  - pengujian residu dan menggunakan label status kebersihan pada alat.
- minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
  - keeping protective clothing inside areas where products with special risk of cross-contamination are processed;
  - using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness, as ineffective cleaning of equipment is a common source of cross-contamination;
  - using "self contained system";
  - testing for residues and use of cleaning status labels on equipment.

6.42 Tindakan pencegahan terhadap pencemaran silang dan efektifitasnya hendaklah diperiksa secara berkala sesuai prosedur yang ditetapkan.

6.42 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to set procedures.

#### **SISTEM PENOMORAN BETS/LOT**

- 6.43 Hendaklah tersedia sistem yang menjelaskan secara rinci penomoran bets/lot dengan tujuan untuk memastikan bahwa tiap bets/lot produk antara, produk ruahan atau produk jadi dapat diidentifikasi.
- 6.44 Sistem penomoran bets/lot yang digunakan pada tahap pengolahan dan tahap pengemasan hendaklah saling berkaitan.
- 6.45 Sistem penomoran bets/lot hendaklah menjamin bahwa nomor bets/lot yang sama tidak dipakai secara berulang.
- 6.46 Alokasi nomor bets/lot hendaklah segera dicatat dalam suatu buku log. Catatan tersebut hendaklah mencakup tanggal pemberian nomor, identitas produk dan ukuran bets/lot yang bersangkutan.

#### **BATCH AND LOT NUMBERING SYSTEM**

- 6.43 There should be a system describing the details of the batch and lot numbering set up with the objective of ensuring that each batch or lot intermediate, bulk or finished product is identified with a specific batch or lot number.
- 6.44 A batch and lot numbering system applied to a processing stage and to the respective packaging stage should be relate to each other.
- 6.45 The batch and lot numbering system should be defined to assure that the same batch or lot number will not be repeatedly used.
- 6.46 Batch or lot numbers allocation should be immediately recorded in a logbook. The record should include date of allocation, product identity and size of batch or lot.

**PENIMBANGAN DAN PENYERAHAN**

- 6.47 Penimbangan atau penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan dianggap sebagai bagian dari siklus produksi dan memerlukan dokumentasi serta rekonsiliasi yang lengkap. Pengendalian terhadap pengeluaran bahan dan produk tersebut untuk produksi, dari gudang, area penyerahan, atau antar bagian produksi, adalah sangat penting.
- 6.48 Cara penanganan, penimbangan, penghitungan dan penyerahan bahan awal, bahan pengemas, produk antara, dan produk ruahan hendaklah tercakup dalam prosedur tertulis.
- 6.49 Semua pengeluaran bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan termasuk bahan tambahan yang telah diserahkan sebelumnya ke produksi, hendaklah didokumentasikan dengan benar.
- 6.50 Hanya bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang telah diluluskan oleh Pengawasan Mutu dan masih belum daluwarsa yang boleh diserahkan.
- 6.51 Untuk menghindari terjadinya campur baur, pencemaran silang, hilangnya identitas dan keragu-raguan, maka hanya bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang terkait dari satu betas saja yang boleh ditempatkan dalam area penyerahan. Setelah penimbangan, penyerahan dan penandaan, bahan awal, produk antara dan produk ruahan hendaklah diangkut dan disimpan dengan cara yang benar sehingga keutuhannya tetap terjaga sampai saat pengolahan berikutnya.
- 6.52 Sebelum penimbangan dan penyerahan, tiap wadah bahan awal hendaklah

**WEIGHING AND DISPENSING**

- 6.47 The weighing or counting and dispensing of starting materials, packaging materials, intermediate products and bulk products are considered as part of the production cycle and require complete documentation and reconciliation. The controls governing issuance of these materials for production, from warehouse, dispensing area, or from within the production department, are of critical importance.
- 6.48 The method for handling, weighing, counting and dispensing starting materials, packaging materials, intermediate products, and bulk products should be included in written procedures.
- 6.49 All issuance of starting materials, packaging materials, intermediate products and bulk products including those for additional materials for production orders already dispensed should be properly documented.
- 6.50 Only starting materials, packaging materials, intermediate products and bulk products which have been released by the Quality Control and which are within their shelf-life can be dispensed.
- 6.51 To avoid mix-up, cross-contamination, loss of identity and confusion, only the relevant starting materials, intermediate products and bulk products may be located within the dispensing areas. After weighing, dispensing and labelling, the starting materials, intermediate products and bulk products should be transported and stored in a manner that will preserve its integrity until further processing.
- 6.52 Prior to weighing and dispensing each container of starting materials should



diperiksa kebenaran penandaan, termasuk label pelulusan dari bagian Pengawasan Mutu.

be checked for proper labelling, including the approvals label from quality control.

6.53 Kapasitas, ketelitian dan ketepatan alat timbang dan alat ukur yang dipakai hendaklah sesuai dengan jumlah bahan yang ditimbang atau ditakar.

6.53 Capacity, accuracy and precision of weighing and measuring equipment used should be appropriate to the amount of materials to be weighed or measured.

6.54 Untuk tiap penimbangan atau pengukuran hendaklah dilakukan pembuktian kebenaran identitas dan jumlah bahan yang ditimbang atau diukur oleh dua orang personil yang independen, dan pembuktian tersebut dicatat.

6.54 For any weighing or measuring operation two persons should independently verify the correctness of the identity and amount of weighed or measured material and the verification recorded.

6.55 Ruang timbang dan penyerahan hendaklah dijaga kebersihannya. Bahan awal steril yang akan dipakai untuk produk steril hendaklah ditimbang dan diserahkan di area steril (lihat Glosarium: Ruang Steril).

6.55 Weighing and dispensing areas should be maintained in a clean condition. Sterile starting materials to be used for sterile products should be weighed and dispensed in the sterile area (see Glossary: Sterile Room).

6.56 Kegiatan penimbangan dan penyerahan hendaklah dilakukan dengan memakai peralatan yang sesuai dan bersih.

6.56 Weighing and dispensing operations should be carried out with suitably clean equipment.

6.57 Bahan awal, produk antara dan produk ruahan yang diserahkan hendaklah diperiksa ulang kebenarannya dan ditandatangani oleh supervisor produksi sebelum dikirim ke bagian produksi.

6.57 Dispensed starting materials, intermediate and bulk products should be rechecked for accuracy and signed by the production supervisor prior to delivery to the production area.

6.58 Sesudah ditimbang atau dihitung, bahan untuk tiap batch hendaklah disimpan dalam satu kelompok dan diberi penandaan yang jelas.

6.58 Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labelled as such.

## PENGEMBALIAN

## RETURNS

6.59 Semua bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan yang dikembalikan ke gudang penyimpanan hendaklah didokumentasikan dengan benar dan direkonsiliasi.

6.59 All starting materials, packaging materials, intermediate and bulk products returned to storage areas should be properly documented and reconciled.

6.60 Bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan produk ruahan hendaklah tidak dikembalikan ke gudang penyimpanan kecuali memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

6.60 Starting materials, packaging materials, intermediate and bulk products should not be returned to storage areas unless they meet their defined specification.

**PENGOLAHAN**

- 6.61 Semua bahan yang dipakai di dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum dipakai.
- 6.62 Kegiatan pembuatan produk yang berbeda tidak boleh dilakukan bersamaan atau berurutan di dalam ruang yang sama kecuali tidak ada risiko terjadinya campur baur atau pencemaran silang.
- 6.63 Kondisi lingkungan di area pengolahan hendaklah dipantau dan dikendalikan agar selalu berada pada tingkat yang dipersyaratkan untuk kegiatan pengolahan. Sebelum kegiatan pengolahan dimulai hendaklah diambil langkah untuk memastikan area pengolahan dan peralatan bersih dan bebas dari bahan awal, produk atau dokumen yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengolahan yang akan dilakukan.
- 6.64 Semua peralatan yang dipakai dalam pengolahan hendaklah diperiksa sebelum digunakan. Peralatan hendaklah dinyatakan bersih secara tertulis sebelum digunakan.
- 6.65 Semua kegiatan pengolahan hendaklah dilaksanakan mengikuti prosedur yang tertulis. Tiap penyimpangan hendaklah dipertanggungjawabkan dan dilaporkan.
- 6.66 Wadah dan tutup yang dipakai untuk bahan yang akan diolah, produk antara dan produk ruahan hendaklah bersih dan dibuat dari bahan yang tepat sifat dan jenisnya untuk melindungi produk atau bahan terhadap pencemaran atau kerusakan.
- 6.67 Semua wadah dan peralatan yang berisi produk antara hendaklah diberi label dengan benar yang menunjukkan tahap pengolahan. Sebelum label ditempelkan, semua penandaan terdahulu hendaklah dihilangkan.

**PROCESSING**

- 6.61 All materials utilized in processing should be checked before use.
- 6.62 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.
- 6.63 The environment of an area should be monitored and controlled to the degree required for the operation to be performed. Before any processing operation begins steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting material, product, or document not required for the current operation.
- 6.64 All equipment employed in processing should be checked before use. Equipment should be certified in writing as clean before use.
- 6.65 All operations should be performed in accordance with the written procedures. Any deviation should be justified and reported.
- 6.66 Containers and closures used for materials awaiting processing, for intermediate products and for bulk products should be clean and of a nature and type which prevent contamination or deterioration of the product or material.
- 6.67 All containers and equipment holding intermediate products should be properly labelled as to identify the stage of processing. Before applying the labels, all inappropriate labels or marks previously applied should be completely removed.

- |  |   |
|--|---|
| 6.68 Semua produk antara dan ruahan hendaklah diberi label dengan benar dan dikarantina sampai diluluskan oleh bagian Pengawasan Mutu. | 6.68 All intermediate and bulk products should be properly labelled and quarantined until approved and released by quality control. |
| 6.69 Semua pengawasan-selama-proses yang dipersyaratkan hendaklah dicatat dengan akurat pada saat pelaksanaannya.                      | 6.69 All required in-process controls should be accurately recorded at the time of performance.                                     |
| 6.70 Hasil nyata tiap tahap pengolahan bets hendaklah dicatat dan diperiksa serta dibandingkan dengan hasil teoritis.                  | 6.70 The actual yield of each processing step of a production batch should be recorded and checked against the theoretical yield.   |
| 6.71 Dalam semua tahap pengolahan perhatian utama hendaklah diberikan kepada masalah pencemaran silang.                                | 6.71 In all stages of processing, particular attention should be paid to the problem of cross-contamination.                        |
| 6.72 Batas waktu dan kondisi penyimpanan produk dalam-proses hendaklah ditetapkan.   | 6.72 Storage time limit and condition of in-process materials should be defined and established.                                    |
| 6.73 Untuk sistem komputerisasi yang kritis hendaklah disiapkan sistem pengganti manakala terjadi kegagalan.                           | 6.73 Critical computer-dependent systems should have alternate systems available in the event of a system failure.                  |

#### **BAHAN DAN PRODUK KERING**

- 6.74 Untuk mengatasi masalah pengendalian debu dan pencemaran silang yang terjadi pada saat penanganan bahan dan produk kering, perhatian khusus hendaklah diberikan pada desain, pemeliharaan serta penggunaan sarana dan peralatan. Apabila layak hendaklah dipakai sistem pembuatan tertutup atau metode lain yang sesuai.
- 6.75 Sistem penghisap udara yang efektif hendaklah dipasang dengan letak lubang pembuangan sedemikian rupa untuk menghindarkan pencemaran dari produk atau proses lain. Sistem penyaringan udara yang efektif atau sistem lain yang sesuai hendaklah dipasang untuk menyaring debu. Pemakaian alat penghisap debu pada pembuatan tablet dan kapsul sangat dianjurkan.

#### **DRY MATERIALS AND PRODUCTS**

- 6.74 To overcome problem of dust control and cross-contamination created in handling of dry materials and products special attention is needed in the design, maintenance and use of premises and equipment. Enclosed dust-containing production systems or other suitable methods should be employed if feasible.
- 6.75 Effective air-extraction systems should be installed with discharge points situated to avoid contamination of other products or processes. Effective filtration or other appropriate systems should be installed to retain dust. Tablet and capsule dedusting devices are recommended.

- 6.76 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk melindungi produk terhadap pencemaran serpihan logam atau gelas. Pemakaian peralatan gelas sedapat mungkin dihindarkan. Ayakan, *punch* dan *die* hendaklah diperiksa terhadap keausan atau kerusakan sebelum dan setelah pemakaian.
- 6.77 Hendaklah dijaga agar tablet atau kapsul tidak ada yang terselip atau tertinggal tanpa terdeteksi di mesin, alat penghitung atau wadah produk ruahan.
- 6.76 To protect against contamination of the product by fragments of metal or glass special care should be taken. Use of glass equipment is to be avoided. Screens, sieves, punches and dies should be checked for wear or breakage before and after each use.
- 6.77 Care should be taken to guard against tablets or capsules which may lodge and remain undetected in equipment, counters or bulk containers.

### Pencampuran dan Granulasi

- 6.78 Mesin pencampur, pengayak dan pengaduk hendaklah dilengkapi dengan sistem pengendali debu, kecuali digunakan sistem tertutup.
- 6.79 Parameter operasional yang kritis (misalnya waktu, kecepatan dan suhu) untuk tiap proses pencampuran, pengadukan dan pengeringan hendaklah tercantum dalam dokumen produksi induk, dan dipantau selama proses berlangsung serta dicatat dalam catatan bets.
- 6.80 Kantong filter yang dipasang pada mesin pengering *fluid bed* tidak boleh dipakai untuk produk yang berbeda tanpa pencucian lebih dahulu. Untuk produk yang berisiko tinggi atau yang dapat menimbulkan sensitisasi hendaklah digunakan kantong filter khusus bagi masing-masing produk. Udara yang masuk ke dalam alat pengering ini hendaklah disaring. Hendaklah dilakukan tindakan pengamanan untuk mencegah pencemaran silang oleh debu yang keluar dari alat pengering tersebut.
- 6.81 Pembuatan dan penggunaan larutan atau suspensi hendaklah dilaksanakan sedemikian rupa sehingga risiko pencemaran atau pertumbuhan mikroba dapat diperkecil.

### Mixing and Granulating

- 6.78 Unless operated as a closed system, mixing, sifting and blending equipment should be fitted with a dust control system.
- 6.79 Critical operating parameters (e.g. time, speed and temperature) for each mixing, blending and drying operation should be laid down in the master production document, monitored during processing and recorded in the batch records.
- 6.80 Filter bags fitted to fluid bed dryers should not be used for different products, without being washed between use. With certain highly potent or sensitizing products, bags specific to one product only should be used. Air entering the drier should be filtered. Steps should be taken to prevent cross-contamination by dust in the air leaving the drier.
- 6.81 Solutions or suspensions should be made and used in a manner which minimizes the risk of contamination or microbial growth.

**Pencetak Tablet**

- 6.82 Mesin pencetak tablet hendaklah dilengkapi dengan fasilitas pengendali debu yang efektif dan ditempatkan sedemikian rupa untuk menghindari campur baur antar produk. Tiap mesin hendaklah ditempatkan dalam ruangan terpisah. Kecuali mesin tersebut digunakan untuk produk yang sama atau dilengkapi sistem pengendali udara yang tertutup maka dapat ditempatkan dalam ruangan tanpa pemisah.
- 6.83 Untuk mencegah campur baur perlu dilakukan pengendalian yang memadai baik secara fisik, prosedural maupun penandaan.
- 6.84 Hendaklah selalu tersedia alat timbang yang akurat dan telah dikalibrasi untuk pemantauan bobot tablet selama-proses.
- 6.85 Tablet yang diambil dari ruang pencetak tablet untuk keperluan pengujian atau keperluan lain tidak boleh dikembalikan lagi ke dalam bets yang bersangkutan.
- 6.86 Tablet yang ditolak atau yang disingkirkan hendaklah ditempatkan dalam wadah yang ditandai dengan jelas mengenai status dan jumlahnya dicatat pada catatan pengolahan bets.
- 6.87 Tiap kali sebelum dipakai, *punch* dan *die* hendaklah diperiksa keausan dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi. Catatan pemakaian hendaklah disimpan.

**Penyalutan**

- 6.88 Udara yang dialirkan ke dalam panci penyalut untuk pengeringan hendaklah disaring dan mempunyai mutu yang tepat.
- 6.89 Larutan penyalut hendaklah dibuat dan digunakan dengan cara sedemikian rupa untuk mengurangi risiko pertumbuhan mikroba. Pembuatan dan pemakaian larutan penyalut hendaklah didokumentasikan.

**Compression**

- 6.82 Tablet compressing machines should be provided with effective dust control facilities and be situated to avoid product mix-up. Unless the same product is being made on each machine, or unless the compressing machine itself provides its own enclosed air controlled environment, the machines should be situated in separate cubicles.
- 6.83 There should be a suitable physical, procedural and labelling control to prevent mix-up.
- 6.84 Accurate calibrated check weighing equipment should be readily available and used for in-process monitoring of tablets weights.
- 6.85 Tablets removed from a compressing cubicle or station for testing or other purposes should not be returned to the batch.
- 6.86 Rejected or discarded tablets should be placed in containers clearly identifying them as such and the quantity recorded in the batch processing record.
- 6.87 Punches and dies should be examined before each use for wear and compliance with specification. A record of their use should be maintained.

**Coating**

- 6.88 Air supplied to coating pans for drying purposes should be filtered and of suitable quality.
- 6.89 Coating solutions should be made and used in a manner which will minimize the risk microbial growth. Their preparation and use should be documented.

**Pengisian Kapsul Keras**

- 6.90 Cangkang kapsul hendaklah diperlakukan sebagai bahan awal. Cangkang kapsul hendaklah disimpan dalam kondisi yang dapat mencegah kekeringan dan kerapuhan atau efek lain yang disebabkan oleh kelembaban.
- 6.91 Persyaratan-persyaratan yang tertulis pada 6.82 – 6.87 pada “Pencetak Tablet” juga berlaku untuk pengisian kapsul keras.

**Penandaan Tablet Salut dan Kapsul**

- 6.92 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindari campur baur selama proses penandaan tablet salut dan kapsul. Bilamana dilakukan penandaan pada produk atau betas yang berbeda dalam saat yang bersamaan hendaklah dilakukan pemisahan yang memadai.
- 6.93 Tinta yang digunakan untuk penandaan hendaklah yang memenuhi persyaratan untuk bahan makanan.
- 6.94 Hendaklah diberikan perhatian khusus untuk menghindari campur baur selama proses pemeriksaan, penyortiran dan pemolesan kapsul dan tablet salut.

**CAIRAN, KRIM DAN SALEP (non-steril)**

- 6.95 Produk cairan, krim dan salep hendaklah diproduksi sedemikian rupa agar terlindung dari pencemaran mikroba dan pencemaran lain. Penggunaan sistem tertutup untuk produksi dan transfer sangat dianjurkan. Area produksi di mana produk atau wadah bersih tanpa tutup terpapar ke lingkungan hendaklah diberi ventilasi yang efektif dengan udara yang disaring.
- 6.96 Tangki, wadah, pipa dan pompa yang digunakan hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga memudahkan pembersihan dan bila perlu disanitasi. Dalam mendesain peralatan hendaklah diperhatikan agar sesedikit

**Hard Capsule Filling**

- 6.90 Empty capsule shells should be regarded as starting materials and treated accordingly. They should be stored under conditions which will prevent drying and brittleness or other effects of moisture.
- 6.91 Requirements in Sections 6.82 - 6.87 of Compression also apply to hard capsule filling.

**Coated Tablet and Capsule Printing**

- 6.92 Special care should be taken to avoid product mix-up during any printing of coated tablets and capsule. Where different products or different batches of the same product are printed at the same time, the operations should be adequately segregated.
- 6.93 The printing ink should be an edible ink.
- 6.94 Care should be taken to avoid mix-up during the inspection, sorting and polishing of capsules and tablets.

**LIQUIDS, CREAMS AND OINMENTS (non-sterile)**

- 6.95 Liquids, creams and ointments should be produced so as to protect the product from microbial and other contamination. The use of closed systems of production and transfer is strongly recommended. Production areas where the products or open clean containers are exposed should be effectively ventilated with filtered air.
- 6.96 Tanks, containers, pipe-works and pumps should be designed and installed so that they may be readily cleaned and if necessary sanitized. In particular, equipment design should include a minimum of dead-legs or

mungkin adanya sambungan mati (*dead-legs*) atau ceruk di mana residu dapat terkumpul dan menyebabkan perkembangbiakan mikroba.

sites where residues can accumulate and promote microbial proliferation.

- 6.97 Penggunaan peralatan dari kaca sedapat mungkin dihindarkan. Baja tahan karat bermutu tinggi merupakan bahan pilihan untuk bagian peralatan yang bersentuhan dengan produk.
- 6.98 Kualitas kimia dan mikrobiologi air yang digunakan hendaklah ditetapkan dan selalu dipantau. Pemeliharaan sistem air hendaklah diperhatikan untuk menghindari perkembangbiakan mikroba. Sanitasi secara kimiawi pada sistem air hendaklah diikuti pembilasan yang prosedurnya telah divalidasi agar sisa bahan sanitasi dapat dihilangkan secara efektif.
- 6.99 Perhatian hendaklah diberikan pada transfer bahan melalui pipa untuk memastikan bahan tersebut ditransfer ke tujuan yang benar.
- 6.100 Apabila jaringan pipa digunakan untuk mengalirkan bahan awal atau produk ruahan, hendaklah diperhatikan agar sistem tersebut mudah dibersihkan. Jaringan pipa hendaklah didesain dan dipasang sedemikian rupa sehingga mudah dibongkar dan dibersihkan.
- 6.101 Ketelitian sistem pengukur hendaklah diverifikasi. Tongkat pengukur hanya boleh digunakan untuk bejana tertentu dan telah dikalibrasi untuk bejana yang bersangkutan. Tongkat pengukur hendaklah terbuat dari bahan yang tidak bereaksi dan tidak menyerap (misal: bukan kayu).
- 6.102 Perhatian hendaklah diberikan untuk mempertahankan homogenitas campuran, suspensi dan produk lain selama pengisian. Proses pencampuran dan pengisian hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada awal pengisian, sesudah penghentian dan pada akhir proses
- 6.97 The use of glass apparatus should be avoided wherever possible. High quality stainless steel is often the material of choice for parts coming into contact with product.
- 6.98 The chemical and microbiological quality of the water used should be specified and monitored. Care should be taken in the maintenance of water system in order to avoid the risk of microbial proliferation. After any chemical sanitization of the water systems, a validated flushing procedure should be followed to ensure that the sanitizing agent has been effectively removed.
- 6.99 Care should be taken when transferring materials through pipelines to ensure that they are delivered to their correct destination.
- 6.100 Where pipelines are used for delivery of ingredients or supply of bulk products, care should be taken to ensure that such systems are easy to clean. Pipe-work should be designed and installed so that it may be readily dismantled and cleaned.
- 6.101 Measuring systems should be verified as accurate. Where dipsticks are used, they should be used only with the particular vessel for which they have been calibrated. They should be made of suitable non-reactive, non-absorptive material (e.g. not wood).
- 6.102 Care should be taken to maintain the homogeneity of mixtures, suspensions, etc. during filling. Mixing and filling processes should be validated. Special care should be taken at the beginning of a filling process, after stoppages and at the end of the process to ensure that

pengisian untuk memastikan produk selalu dalam keadaan homogen.

homogeneity is maintained.

- 6.103 Apabila produk ruahan tidak langsung dikemas hendaklah dibuat ketetapan mengenai waktu paling lama produk ruahan boleh disimpan serta kondisi penyimpanannya dan ketetapan ini hendaklah dipatuhi.

- 6.103 When the bulk product is not immediately packaged, the maximum period of storage and the storage conditions should be specified and adhered to.

### BAHAN PENGEMAS

- 6.104 Pengadaan, penanganan dan pengawasan bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak serta bahan cetak lain hendaklah diberi perhatian yang sama seperti terhadap bahan awal.
- 6.105 Perhatian khusus hendaklah diberikan kepada bahan cetak. Bahan cetak tersebut hendaklah disimpan dengan kondisi keamanan yang memadai dan orang yang tidak berkepentingan dilarang masuk. Label lepas dan bahan cetak lepas lain hendaklah disimpan dan diangkut dalam wadah tertutup untuk menghindarkan campur baur. Bahan pengemas hendaklah diserahkan kepada orang yang berhak sesuai prosedur tertulis yang disetujui.
- 6.106 Tiap penerimaan atau tiap betas bahan pengemas primer hendaklah diberi nomor yang spesifik atau penandaan yang menunjukkan identitasnya.
- 6.107 Bahan pengemas primer, bahan pengemas cetak atau bahan cetak lain yang tidak berlaku lagi atau obsolet hendaklah dimusnahkan dan pemusnahannya dicatat.
- 6.108 Untuk menghindari campur baur, hanya satu jenis bahan pengemas cetak atau bahan cetak tertentu saja yang diperbolehkan diletakkan di tempat kodifikasi pada saat yang sama. Hendaklah ada sekat pemisah yang memadai antar tempat kodifikasi tersebut.

### PACKAGING MATERIALS

- 6.104 The purchase, handling and control of primary and printed packaging materials as well as other printed materials shall be accorded attention similar to that given to starting materials.
- 6.105 Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorized access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorized personnel following an approved and documented procedure.
- 6.106 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.
- 6.107 Outdated or obsolete primary packaging material, printed packaging material or other printed material should be destroyed and this disposal recorded.
- 6.108 To avoid mix-up, only one particular printed packaging material or printed material is permitted in a single coding station at a time. Adequate segregation should be maintained between coding stations



**KEGIATAN PENGEMASAN**

- 6.109 Kegiatan pengemasan berfungsi membagi dan mengemas produk ruahan menjadi produk jadi. Pengemasan hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian yang ketat untuk menjaga identitas, keutuhan dan mutu produk akhir yang dikemas.
- 6.110 Hendaklah ada prosedur tertulis yang menguraikan penerimaan dan identifikasi produk ruahan dan bahan pengemas, pengawasan untuk menjamin bahwa produk ruahan dan bahan pengemas cetak dan bukan cetak serta bahan cetak lain yang akan dipakai adalah benar, pengawasan-selama-proses pengemasan rekonsiliasi terhadap produk ruahan, bahan pengemas cetak dan bahan cetak lain, serta pemeriksaan hasil akhir pengemasan. Semua kegiatan pengemasan hendaklah dilaksanakan sesuai dengan instruksi yang diberikan dan menggunakan bahan pengemas yang tercantum dalam Prosedur Pengemasan Induk. Rincian pelaksanaan pengemasan hendaklah dicatat dalam Catatan Pengemasan Bets.
- 6.111 Sebelum kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan untuk memastikan bahwa area kerja dan peralatan telah bersih serta bebas dari produk lain, sisa produk lain atau dokumen lain yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan yang bersangkutan.
- 6.112 Semua penerimaan produk ruahan, bahan pengemas dan bahan cetak lain hendaklah diperiksa dan diverifikasi kebenarannya terhadap Prosedur Pengemasan Induk atau perintah pengemasan khusus.

**Pra-kodifikasi Bahan Pengemas**

- 6.113 Label, karton dan bahan pengemas dan bahan cetak lain yang memerlukan pra-

**PACKAGING OPERATIONS**

- 6.109 The function of the packaging operation is to subdivide and package bulk product into finished product. These operations should be performed under strict controls designed to protect the identity, integrity and quality of the final package.
- 6.110 There should be written procedures describing the receipt and identification of bulk and packaging materials, proper controls to assure that the correct bulk, printed and unprinted packaging materials, and other printed materials are used, the required in-process control the reconciliation of bulk products, printed packaging materials and other printed materials, and final package examination. All packaging operations should proceed in accordance with the instructions given and using the specified materials in the Master Packaging Procedure. Details of the operation should be recorded on the Batch Packaging Record.
- 6.111 Before a packaging operation begins, checks should be carried out to ensure that the work area and equipment are clean and free from any products, product residues or documents not required for the operation.
- 6.112 All deliveries of bulk product, packaging materials and other printed materials should be checked and verified for their correctness against the Master Packaging Procedure or a specific packaging order.

**Pre-coding of Components**

- 6.113 Labels, cartons, packaging materials and other printed materials that

kodifikasi dengan nomor bets/lot, tanggal kadaluarsa dan informasi lain sesuai dengan perintah pengemasan hendaklah diawasi dengan ketat pada tiap tahap proses, sejak diterima dari gudang sampai menjadi bagian dari produk atau dimusnahkan.

require pre-coding with a batch number or lot number, expiration date, or other information specific to a given packaging order should be strictly controlled at all stages of the process, from the time of delivery from the warehouse until become parts of finished packages or are destroyed.

- 6.114 Bahan pengemas dan bahan cetak lain yang sudah dialokasikan untuk pra-kodifikasi hendaklah disimpan di dalam wadah yang tertutup rapat dan ditempatkan di area terpisah serta terjamin keamanannya.
- 6.115 Proses pra-kodifikasi bahan pengemas dan bahan cetak lain hendaklah dilakukan di area yang terpisah dari kegiatan pengemasan lainnya.
- 6.116 Seluruh bahan pengemas dan bahan cetak lain yang telah diberi pra-kodifikasi hendaklah diperiksa sebelum ditransfer ke area pengemasan.

- 6.114 Packaging materials and other printed materials allocated for pre-coding should be stored in sealed containers within an appropriate area for proper security and segregation.
- 6.115 Pre-coding of packaging materials and other printed materials should take place in an area isolated from other packaging operations.
- 6.116 All pre-coded packaging materials and other printed materials should be checked before transfer to packaging area.

#### Kesiapan Jalur

- 6.117 Segera sebelum menempatkan bahan pengemas dan bahan cetak lain pada jalur pengemasan, personil penanggung jawab yang ditunjuk dari bagian pengemasan hendaklah melakukan pemeriksaan kesiapan jalur sesuai dengan prosedur tertulis yang disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), untuk:
- memastikan bahwa semua bahan dan produk yang sudah dikemas dari kegiatan pengemasan sebelumnya telah benar disingkirkan dari jalur pengemasan dan area sekitarnya;
  - memeriksa kebersihan jalur dan area sekitarnya; dan
  - memastikan kebersihan peralatan yang akan dipakai.

#### Line Clearance

- 6.117 Immediately prior to the placement of packaging materials and other printed materials on the packaging line, a line clearance check should be made by a designated responsible packaging person in accordance with a written line clearance procedure, approved by the head of Quality Management (Quality Assurance), to:
- verify that all materials and packaged products from the previous packaging operation have been removed from the packaging line and line area;
  - check the line and immediate area for general cleanliness; and
  - verify that the equipment has been properly cleaned.

#### Praktik Pengemasan

- 6.118 Risiko kesalahan terjadi dalam pengemasan dapat diperkecil dengan

#### Packaging Practices

- 6.118 Risk of packaging errors can be minimized by the following means:

cara sebagai berikut:

- |   |  |
|---|--|
| <p>a) menggunakan label dalam gulungan;</p> <p>b) pemberian penandaan bets pada jalur pemasangan label;</p> <p>c) dengan menggunakan alat pemindai dan penghitung label elektronik;</p> <p>d) label dan bahan cetak lain didesain sedemikian rupa sehingga masing-masing mempunyai tanda khusus untuk tiap produk yang berbeda; dan</p> <p>e) di samping pemeriksaan secara visual selama pengemasan berlangsung, hendaklah dilakukan pula pemeriksaan secara independen oleh bagian Pengawasan Mutu selama dan pada akhir proses pengemasan.</p> | <p>a) the use of roll-feed labels;</p> <p>b) on-line batch coding;</p> <p>c) use of electronic code readers and labels counters;</p> <p>d) labels and other printed materials designed with distinct marks for different products; and</p> <p>e) in addition to visual checks during the packaging run, independent quality control checks during and at the end of the run should be performed.</p> |
| <p>6.119 Produk yang penampilannya mirip hendaklah tidak dikemas pada jalur yang berdampingan kecuali ada pemisahan secara fisik.</p>   | <p>6.119 Products of similar appearance should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.</p>  |
| <p>6.120 Pada tiap jalur pengemasan nama dan nomor bets produk yang sedang dikemas hendaklah dapat terlihat dengan jelas.</p>   | <p>6.120 At each packaging line the name and batch of the product being packaged should be prominently displayed.</p>  |
| <p>6.121 Wadah yang dipakai untuk menyimpan produk ruahan, produk yang baru sebagian dikemas, atau sub-bets hendaklah diberi label atau penandaan yang menunjukkan identitas, jumlah, nomor bets dan status produk tersebut.</p>  | <p>6.121 Containers in which bulk product, partly packed product, or sub-batch is stored should be labelled or marked with an indication of product identity, quantity, batch and status.</p>  |
| <p>6.122 Wadah yang akan diisi hendaklah diserahkan ke jalur atau tempat pengemasan dalam keadaan bersih.</p>   | <p>6.122 Containers to be filled should be supplied to the packaging line or station in a clean condition.</p>   |
| <p>6.123 Semua personil bagian pengemasan hendaklah memperoleh pelatihan agar memahami persyaratan pengawasan-selama-proses dan melaporkan tiap penyimpangan yang ditemukan pada saat mereka menjalankan tanggung jawab spesifik tersebut.</p>  | <p>6.123 All packaging personnel should be trained to recognize in-process control requirements and report any deviation they may detect while performing their specific responsibilities.</p>   |
| <p>6.124 Area pengemasan hendaklah dibersihkan secara teratur dan sering selama jam kerja dan tiap ada tumpahan bahan. Personil kebersihan hendaklah diberi pelatihan untuk tidak melakukan praktik yang dapat menye-</p>   | <p>6.124 Packaging areas should be cleaned at frequent intervals throughout the work day and at any time a spill of material occurs. Personnel engaged in cleaning should be trained to avoid practices that could cause mix-up or</p>   |

- babkan campur baur atau pencemaran silang.
- 6.125 Bila ditemukan bahan pengemas cetak pada saat pembersihan hendaklah diberikan kepada supervisor, yang selanjutnya ditempatkan di dalam wadah yang disediakan untuk keperluan rekonsiliasi dan kemudian dimusnahkan pada akhir proses pengemasan.
- 6.126 Kemasan akhir dan kemasan setengah jadi yang ditemukan di luar jalur pengemasan hendaklah diserahkan kepada supervisor dan tidak boleh langsung dikembalikan ke jalur pengemasan. Bila produk tersebut setelah diperiksa oleh supervisor ternyata identitasnya sama dengan bets yang sedang dikemas dan keadaannya baik, maka supervisor dapat mengembalikannya ke jalur pengemasan yang sedang berjalan. Kalau tidak, maka bahan tersebut hendaklah dimusnahkan dan jumlahnya dicatat.
- 6.127 Produk yang telah diisikan ke dalam wadah akhir tetapi belum diberi label hendaklah dipisahkan dan diberi penandaan untuk menghindari campur baur.
- 6.128 Bagian peralatan pengemas yang biasanya tidak bersentuhan dengan produk ruahan tapi dapat menjadi tempat penumpukan debu, serpihan, bahan pengemas ataupun produk yang kemudian dapat jatuh ke dalam produk atau mencemari atau dapat menjadi penyebab campur baur produk yang sedang dikemas, hendaklah dibersihkan dengan cermat
- 6.129 Hendaklah diambil tindakan untuk mengendalikan penyebaran debu selama proses pengemasan khususnya produk kering. Area pengemasan yang terpisah diperlukan untuk produk tertentu misalnya obat yang berdosisi rendah dan berpotensi tinggi atau produk toksik dan bahan yang dapat menimbulkan sensitisasi. Udara
- cross-contamination.
- 6.125 Any printed packaging material found in clean-up should be turned over to a supervisor, and be placed in a designated container for reconciliation and destruction at the end packaging run.
- 6.126 Finished or semi-finished packages that are observed off the packaging line should be given to the supervisor and never returned directly of the packaging line. If the package can be identified by the supervisor from its labelling which is of the same lot being packaged and if the package is otherwise in satisfactory condition, it may be returned to the line. Otherwise the material should be scrapped and the amount recorded.
- 6.127 Products filled into their final containers and held awaiting labelling should be segregated and marked so as to avoid mix-up.
- 6.128 Packaging equipment whose parts do not normally come in contact with the bulk product but in which dust, debris, packaging components or product might collect and later fall into the product or otherwise become a contaminant or source of mix-up, should be appropriately cleaned.
- 6.129 Measures should be taken to control the spread of dust during packaging especially of dry products. Segregated packaging areas are necessary for some products e.g. potent low dose or toxic products and sensitizing agents. Compressed air should never be used to clean equipment within an operation

bertekanan tidak boleh digunakan untuk membersihkan peralatan di area kegiatan pengemasan di mana pencemaran silang dapat terjadi.

packaging area where there is danger of cross-contamination.

- 6.130 Pemakaian sikat hendaklah dibatasi karena dapat menimbulkan bahaya pencemaran dari bulu sikat dan/atau partikel yang menempel pada sikat.
- 6.131 Personil hendaklah diingatkan untuk tidak menaruh bahan pengemas atau produk di dalam saku mereka. Bahan tersebut hendaklah dibawa dengan tangan atau di dalam wadah yang tertutup dan diberi tanda yang jelas.
- 6.132 Bahan yang diperlukan dalam proses pengemasan seperti pelumas, perekat, tinta, cairan pembersih, dan sebagainya, hendaklah disimpan di dalam wadah yang jelas tampak berbeda dengan wadah yang dipakai untuk pengemasan produk dan hendaklah diberi penandaan yang jelas dan mencolok sesuai dengan isinya.

- 6.130 Brushes should be restricted in use because of the contamination hazard of hairs or bristles and/or particles held in the brushes.
- 6.131 Personnel should be cautioned not to place packaging components or products in their pockets. Such material should be carried only in their hands or in closed, properly identified containers.
- 6.132 Essential supplies, such as lubricants, adhesive, inks, cleaning fluids, etc. should be kept in containers that look completely different from any container that is used for product packaging and should be prominently and clearly labelled as to their contents.

#### **Penyelesaian Kegiatan Pengemasan**

#### **Completion of the Packaging Operations**

- 6.133 Pada penyelesaian kegiatan pengemasan, hendaklah kemasan terakhir diperiksa dengan cermat untuk memastikan bahwa kemasan produk tersebut sepenuhnya sesuai dengan Prosedur Pengemasan Induk.
- 6.134 Hanya produk yang berasal dari satu betas dari satu kegiatan pengemasan saja yang boleh ditempatkan pada satu palet. Bila ada karton yang tidak penuh maka jumlah kemasan hendaklah dituliskan pada karton tersebut.
- 6.135 Setelah proses rekonsiliasi pengemasan, kelebihan bahan pengemas dan produk ruahan yang akan disingkirkan hendaklah diawasi dengan ketat agar hanya bahan dan produk yang dinyatakan memenuhi syarat saja yang dapat dikembalikan ke gudang untuk dimanfaatkan lagi. Bahan dan produk tersebut hendaklah diberi penandaan yang jelas.

- 6.133 On the completion of the packaging operations, the last production package should be carefully checked to confirm that it fully agrees with the Master Packaging Procedure.
- 6.134 Only finished goods from a single packaging operation should be placed on a pallet. Any partial carton and the quantity contained should be indicated on the carton.
- 6.135 The removal of excess packaging components and bulk product, after reconciliation, should be closely supervised to ensure that only the packaging components and bulk product permitted to be returned to the warehouse are saved and that these are properly identified.

- |   |  |
|---|--|
| <p>6.136 Supervisor hendaklah mengawasi penghitungan dan pemusnahan bahan pengemas dan produk ruahan yang tidak dapat lagi dikembalikan ke gudang. Semua sisa bahan pengemas yang sudah diberi penandaan tapi tidak terpakai hendaklah dihitung dan dimusnahkan. Jumlah yang dimusnahkan hendaklah dicatat pada catatan pengemasan bets.</p> <p>6.137 Supervisor hendaklah menghitung dan mencatat jumlah pemakaian neto semua bahan pengemas dan produk ruahan.</p> <p>6.138 Tiap penyimpangan hasil yang tidak dapat dijelaskan atau tiap kegagalan untuk memenuhi spesifikasi hendaklah diselidiki secara teliti dengan mempertimbangkan bets atau produk lain yang mungkin juga terpengaruh.</p> <p>6.139 Setelah rekonsiliasi disetujui, produk jadi hendaklah ditempatkan di area karantina produk jadi sambil menunggu pelulusan dari kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).</p> | <p>6.136 The supervisor should oversee the counting and destruction of non-returnable packaging components and bulk product. All unused coded materials should be reconciled and destroyed. Quantities destroyed should be recorded on the batch packaging record.</p> <p>6.137 The supervisor should calculate and record the net used for all packaging components and bulk product.</p> <p>6.138 Any unexplained yield discrepancies or failures to comply with the specifications should be thoroughly investigated, with consideration extended to other batches or other products which might also be affected.</p> <p>6.139 After acceptable reconciliation, the finished product should be delivered to the finished product detention area pending final release by the head of Quality Management (Quality Assurance).</p> |
|---|--|

#### **PENGAWASAN-SELAMA-PROSES**

- 6.140 Untuk memastikan keseragaman bets dan keutuhan obat, prosedur tertulis yang menjelaskan pengambilan sampel, pengujian atau pemeriksaan yang harus dilakukan selama proses dari tiap bets produk hendaklah dilaksanakan sesuai dengan metode yang telah disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan hasilnya dicatat. Pengawasan tersebut dimaksudkan untuk memantau hasil dan memvalidasi kinerja dari proses produksi yang mungkin menjadi penyebab variasi karakteristik produk selama proses berjalan.
- 6.141 Prosedur tertulis untuk pengawasan-

#### **IN-PROCESS CONTROL**

- 6.140 To assure batch uniformity and integrity of pharmaceutical products, written procedures describing sample taking, the controls or examinations to be conducted on in-process product of each batch should be performed according to methods approved by the head of Quality Management (Quality Assurance) and the results recorded. Such control is intended to monitor the product yield and validate the performance of the production process that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process products.
- 6.141 Written in-process control procedures

selama-proses hendaklah dipatuhi. Prosedur tersebut hendaklah menjelaskan titik pengambilan sampel, frekuensi pengambilan sampel, jumlah sampel yang diambil, spesifikasi yang harus diperiksa dan batas penerimaan untuk tiap spesifikasi.

- 6.142 Di samping itu, pengawasan-selama-proses hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada prosedur umum sebagai berikut:
- a) semua parameter produk, volume atau jumlah isi produk hendaklah diperiksa pada saat awal dan selama proses pengolahan atau pengemasan; dan
  - b) kemasan akhir hendaklah diperiksa selama proses pengemasan dengan selang waktu yang teratur untuk memastikan kesesuaiannya dengan spesifikasi dan memastikan semua komponen sesuai dengan yang ditetapkan dalam Prosedur Pengemasan Induk.
- 6.143 Selama proses pengolahan dan pengemasan bets hendaklah diambil sampel pada awal, tengah dan akhir proses oleh personil yang ditunjuk.
- 6.144 Hasil pengujian/inspeksi selama proses hendaklah dicatat, dan dokumen tersebut hendaklah menjadi bagian dari catatan bets.
- 6.145 Spesifikasi pengawasan-selama-proses hendaklah konsisten dengan spesifikasi produk. Spesifikasi tersebut hendaklah berasal dari hasil rata-rata proses sebelumnya yang diterima dan bila mungkin dari hasil estimasi variasi proses dan ditentukan dengan menggunakan metode statistis yang cocok bila ada.

#### **BAHAN DAN PRODUK YANG DITOLAK, DIPULIHKAN DAN DIKEMBALIKAN**

- 6.146 Bahan dan produk yang ditolak hendaklah diberi penandaan yang jelas

should be followed. These procedures should describe the point of sampling, frequency of sampling, number of samples to be taken, specification to be checked, in the limits of acceptability for each specification.

- 6.142 In addition, in-process control should include, but not limited to the following general procedures:
- a) all parameter attributes, product fill or count should be checked at the start of processing or packaging run; and
  - b) finished packages should be checked throughout the run at regular intervals to assure that they fully comply with the specifications and that all components are those specified in the Master Packaging Procedure.
- 6.143 During the batch processing and packaging run samples/ packed units should be collected at the beginning, middle and end of operation by appointed persons.
- 6.144 Results of in-process test/inspection should be recorded, and those documents should become a part of the batch record.
- 6.145 In-process specifications should be consistent with the product specifications. They should be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical methods where appropriate.

#### **REJECTED, RECOVERED AND RETURNED MATERIALS**

- 6.146 Rejected materials and products should be clearly marked as such

dan disimpan terpisah di “area terlarang” (*restricted area*). Bahan atau produk tersebut hendaklah dikembalikan kepada pemasoknya atau, bila dianggap perlu, diolah ulang atau dimusnahkan. Langkah apapun yang diambil hendaklah lebih dulu disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan dicatat.

and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Whatever action is taken should be approved and recorded by the head of Quality Management (Quality Assurance).

- |       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 6.147 | Pengolahan ulang produk yang ditolak hendaklah merupakan suatu kekecualian. Hal ini hanya diperbolehkan jika mutu produk akhirnya tidak terpengaruh, bila spesifikasinya dipenuhi dan prosesnya dikerjakan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan dan disetujui setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin timbul. Catatan pengolahan ulang hendaklah disimpan.   | 6.147 | The reprocessing of rejected products should be exceptional. It is only permitted if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met and if it is done in accordance with a defined and authorised procedure after evaluation of the risks involved. Record of the reprocessing should be kept.  |
| 6.148 | Pemulihan semua atau sebagian dari bets sebelumnya, yang memenuhi persyaratan mutu, dengan cara penggabungan ke dalam bets lain dari produk yang sama pada suatu tahap pembuatan obat, hendaklah diotorisasi sebelumnya. Pemulihan ini hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan setelah dilakukan evaluasi terhadap risiko yang mungkin terjadi, termasuk kemungkinan pengaruh terhadap masa edar produk. Pemulihan ini hendaklah dicatat. | 6.148 | The recovery of all or part of earlier batches, which conform to the required quality by incorporation into a batch of the same product at a defined stage of manufacture, should be authorized beforehand. This recovery should be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf life. The recovery should be recorded. |
| 6.149 | Kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah mempertimbangkan perlunya pengujian tambahan untuk produk hasil pengolahan ulang, atau bets yang mendapat produk yang dipulihkan.  | 6.149 | The need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the head of Quality Management (Quality Assurance).   |
| 6.150 | Bets yang mengandung produk pulihan hanya boleh diluluskan setelah semua bets asal produk pulihan yang bersangkutan telah dinilai dan dinyatakan memenuhi spesifikasi yang ditetapkan.   | 6.150 | The recovered batch should not be released until the incorporating batches from which the materials originated have been evaluated and found suitable for use.   |
| 6.151 | Produk yang dikembalikan dari peredaran dan telah lepas dari   | 6.151 | Products returned from the market and which have left the control of the   |



pengawasan industri pembuat hendaklah dimusnahkan. Produk tersebut dapat dijual lagi, diberi label kembali atau dipulihkan ke bets berikut hanya bila tanpa ragu mutunya masih memuaskan setelah dilakukan evaluasi secara kritis oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) sesuai prosedur tertulis. Evaluasi tersebut meliputi pertimbangan sifat produk, kondisi penyimpanan khusus yang diperlukan, kondisi dan riwayat produk serta lamanya produk dalam peredaran. Bilamana ada keraguan terhadap mutu, produk tidak boleh dipertimbangkan untuk didistribusikan atau dipakai lagi, walaupun pemrosesan ulang secara kimia untuk memperoleh kembali bahan aktif dimungkinkan. Tiap tindakan yang diambil hendaklah dicatat dengan baik.

manufacturer should be destroyed unless without doubt their quality is satisfactory; they may be considered for re-sale, re-labelling or recovery with a subsequent batch only after they have been critically assessed by the head of Quality Management (Quality Assurance) in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-issue or re-use, although basic chemical re-processing to recover active ingredients may be possible. Any action taken should be appropriately recorded.

#### **KARANTINA DAN PENYERAHAN PRODUK JADI**

- 6.152 Karantina produk jadi merupakan tahap akhir pengendalian sebelum penyerahan ke gudang dan siap untuk didistribusikan. Sebelum diluluskan untuk diserahkan ke gudang, pengawasan yang ketat hendaklah dilaksanakan untuk memastikan produk dan catatan pengemasan bets memenuhi semua spesifikasi yang ditentukan.
- 6.153 Prosedur tertulis hendaklah mencantumkan cara penyerahan produk jadi ke area karantina, cara penyimpanan sambil menunggu pelulusan, persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh pelulusan, dan cara pemindahan selanjutnya ke gudang produk jadi.
- 6.154 Selama menunggu pelulusan dari bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), seluruh bets/lot yang sudah dikemas hendaklah ditahan dalam status karantina.
- 6.155 Kecuali sampel untuk pengawasan

#### **FINISHED PRODUCT QUARANTINE AND DELIVERY TO FINISHED STOCK**

- 6.152 Finished product quarantine is the last point of control before the product enters the warehouse and becomes available for distribution to the market. Strict controls should be exercised to ensure that the product and its packaging records meet all specified requirements before release to the warehouse.
- 6.153 Written procedures should describe the transfer of finished product into the quarantined area, storage while waiting approval, requirements that should be met for approval, and subsequent transfer to the finished goods warehouse.
- 6.154 Pending release by the Quality Management (Quality Assurance), the entire packaged batch or lot should be detained in the finished goods quarantine.
- 6.155 No product except samples for the

- mutu, tidak boleh ada produk yang diambil dari suatu bets/lot selama produk tersebut masih ditahan di area karantina.
- 6.156 Area karantina merupakan area terbatas hanya bagi personil yang benar-benar diperlukan untuk bekerja atau diberi wewenang untuk masuk ke area tersebut.
- 6.157 Produk jadi yang memerlukan kondisi penyimpanan khusus hendaklah diberi penandaan jelas yang menyatakan kondisi penyimpanan yang diperlukan, dan produk tersebut hendaklah disimpan di area karantina dengan kondisi yang sesuai.
- 6.158 Pelulusan akhir produk hendaklah didahului dengan penyelesaian yang memuaskan dari paling tidak hal sebagai berikut:
- a) produk memenuhi persyaratan mutu dalam semua spesifikasi pengolahan dan pengemasan;
  - b) sampel pertinggal dari kemasan yang dipasarkan dalam jumlah yang mencukupi untuk pengujian di masa mendatang;
  - c) pengemasan dan penandaan memenuhi semua persyaratan sesuai hasil pemeriksaan oleh bagian Pengawasan Mutu;
  - d) rekonsiliasi bahan pengemas cetak dan bahan cetak dapat diterima; dan
  - e) produk jadi yang diterima di area karantina sesuai dengan jumlah yang tertera pada dokumen penyerahan barang.
- 6.159 Setelah pelulusan suatu bets/lot oleh bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), produk tersebut hendaklah dipindahkan dari area karantina ke gudang produk jadi.
- 6.160 Sewaktu menerima produk jadi, personil
- quality control unit should be dispensed from any product lot or batch while it is being held in the finished goods quarantine area.
- 6.156 Physical access to the quarantine area should be restricted, and only those persons actually required working in the area or who have been properly authorized to enter the area should be allowed access.
- 6.157 Any finished product that requires special storage conditions should be appropriately labelled to show the required storage conditions, and the material should be stored in quarantine under the specified conditions.
- 6.158 Final release of the product should be preceded by the satisfactory completion of at least the following events:
- a) finished products meet quality control requirements for all processing and packaging specifications;
  - b) retention by quality control of sufficient finished market containers as retained samples for future testing;
  - c) packaging and labelling meet all requirements as checked by quality control;
  - d) the reconciliation of printed packaging components is acceptable; and
  - e) marketed packages received in the finished goods quarantine area are reconciled with the amount shown on the transfer documents.
- 6.159 After the Quality Management (Quality Assurance) has approved a batch or a lot, the material should be removed from the finished goods quarantine area to the finished goods storage.
- 6.160 Upon receipt on the finished goods,

gudang hendaklah mencatat pemasukan bets tersebut ke dalam kartu stok yang bersangkutan.

the warehouse unit should make entry in the corresponding inventory card for the batch received.

#### **CATATAN PENGENDALIAN PENGIRIMAN OBAT**

- 6.161 Sistem distribusi hendaklah didesain sedemikian rupa untuk memastikan produk yang pertama masuk didistribusikan lebih dahulu.
- 6.162 Sistem distribusi hendaklah menghasilkan catatan sedemikian rupa sehingga distribusi tiap bets/lot obat dapat segera diketahui untuk mempermudah penyelidikan atau penarikan kembali jika diperlukan.
- 6.163 Prosedur tertulis mengenai distribusi obat hendaklah dibuat dan dipatuhi.
- 6.164 Penyimpangan terhadap konsep *first-in first-out (FIFO)* atau *first-expire first-out (FEFO)* hendaklah hanya diperbolehkan untuk jangka waktu yang pendek dan hanya atas persetujuan pimpinan yang bertanggung jawab.

#### **PENYIMPANAN BAHAN AWAL, BAHAN PENGEMAS, PRODUK ANTARA, PRODUK RUAHAN DAN PRODUK JADI**

- 6.165 Semua bahan dan produk hendaklah disimpan secara rapi dan teratur untuk mencegah risiko campur baur atau pencemaran serta memudahkan pemeriksaan dan pemeliharaan.
- 6.166 Bahan dan produk hendaklah tidak diletakkan langsung di lantai dan dengan jarak yang cukup terhadap sekelilingnya.
- 6.167 Bahan dan produk hendaklah disimpan dengan kondisi lingkungan yang sesuai. Penyimpanan yang memerlukan kondisi khusus hendaklah disediakan.

#### **CONTROL RECORD FOR SHIPMENT OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

- 6.161 A system designed to control the shipment of pharmaceutical products should assure that the first incoming material is distributed first.
- 6.162 The system should generate records from which the distribution of each batch or lot pharmaceutical product can be readily determined to facilitate investigation or recall if necessary.
- 6.163 Written procedures describing the distribution of pharmaceutical products should be established and followed.
- 6.164 Deviation from first-in first-out concept should be permitted for only short period, and only when authorized by responsible management.

#### **STORAGE OF STARTING MATERIALS, PACKAGING MATERIALS, INTERMEDIATES, BULK PRODUCTS AND FINISHED PRODUCTS**

- 6.165 Materials should be stored in an orderly manner to prevent any risk of mix-up or contamination and to facilitate inspection and maintenance.
- 6.166 Materials should be stored off the floor and sufficiently spaced.
- 6.167 The materials should be stored under suitable environmental condition. Any specifically required storage condition should be provided.

- 6.168 Kondisi penyimpanan obat dan bahan hendaklah sesuai dengan yang tertera pada penandaan berdasarkan hasil uji stabilitas.
- 6.168 Storage conditions for pharmaceutical products and materials should be in compliance with the labelling, which is based on the results of stability testing.
- 6.169 Data pemantauan suhu hendaklah tersedia untuk dievaluasi. Alat yang dipakai untuk pemantauan hendaklah diperiksa pada selang waktu yang telah ditentukan dan hasil pemeriksaan hendaklah dicatat dan disimpan. Semua catatan pemantauan hendaklah disimpan untuk jangka waktu paling tidak sama dengan umur bahan atau produk yang bersangkutan ditambah 1 tahun, atau sesuai dengan peraturan pemerintah. Pemetaan suhu hendaklah dapat menunjukkan suhu sesuai batas spesifikasi di semua area fasilitas penyimpanan. Disarankan agar alat pemantau suhu diletakkan di area yang paling sering menunjukkan fluktuasi suhu.
- 6.169 Recorded temperature monitoring data should be available for review. The equipment used for monitoring should be checked at suitable predetermined intervals and the results of such checks should be recorded and retained. All monitoring records should be kept for at least the shelf-life of the stored material or product plus 1 year, or as required by national legislation. Temperature mapping should show uniformity of the temperature across the storage facility. It is recommended that temperature monitors be located in areas that are most likely to show fluctuations.
- 6.170 Penyimpanan di luar gedung diperbolehkan untuk bahan yang dikemas dalam wadah yang kedap (misalnya drum logam) dan mutunya tidak terpengaruh oleh suhu atau kondisi lain.
- 6.170 Outdoor storage is permissible for materials in secured containers (e.g. metal drums) and whose condition will not be adversely affected by exposure to temperature or other conditions.
- 6.171 Kegiatan pergudangan hendaklah terpisah dari kegiatan lain.
- 6.171 Storage operations should be adequately segregated from other operations.
- 6.172 Semua penyerahan ke area penyimpanan, termasuk bahan kembalian, hendaklah didokumentasikan dengan baik.
- 6.172 All deliveries to storage areas, including returns, should be properly documented.
- 6.173 Tiap betas bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang disimpan di area gudang hendaklah mempunyai kartu stok. Kartu stok tersebut hendaklah secara periodik direkonsiliasi dan bila ditemukan perbedaan hendaklah dicatat dan diberikan alasan bila jumlah yang disetujui untuk pemakaian berbeda dari jumlah pada saat penerimaan atau pengiriman. Hal
- 6.173 Each batch of starting materials, packaging materials, intermediates, bulk products and finished products stored in storage areas should have an inventory card. Inventory cards should be periodically reconciled and if there is any discrepancy found it should be recorded and justified when the quantity approved for use is different from the original receipt or delivery. This should be documented

ini hendaklah didokumentasikan dengan penjelasan tertulis.

with a written explanation.

### Penyimpanan Bahan Awal dan Bahan Pengemas

### Storage of Starting Materials and Packaging Materials

- |  |   |
|--|---|
| <p>6.174 Pemisahan secara fisik atau cara lain yang tervalidasi (misalnya cara elektronik) hendaklah disediakan untuk penyimpanan bahan atau produk yang ditolak, daluwarsa, ditarik dari peredaran atau obat atau bahan kembalian. Bahan atau produk, dan area penyimpanan tersebut hendaklah diberi identitas yang tepat.</p> <p>6.175 Semua bahan awal dan bahan pengemas yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kebenaran identitas, kondisi wadah dan tanda pelulusan oleh bagian Pengawasan Mutu.</p> <p>6.176 Bila identitas atau kondisi wadah bahan awal atau bahan pengemas diragukan atau tidak sesuai dengan persyaratan identitas atau kondisinya, wadah tersebut hendaklah dikirim ke area karantina. Selanjutnya pihak Pengawasan Mutu hendaklah menentukan status bahan tersebut.</p> <p>6.177 Bahan awal dan bahan pengemas yang ditolak hendaklah tidak disimpan bersama-sama dengan bahan yang sudah diluluskan, tapi dalam area khusus yang diperuntukkan bagi bahan yang ditolak.</p> <p>6.178 Bahan cetak hendaklah disimpan di "area penyimpanan terlarang" (<i>restricted storage area</i>) dan penyerahan di bawah pengawasan yang ketat.</p> <p>6.179 Stok tertua bahan awal dan bahan pengemas dan yang mempunyai tanggal daluwarsa paling dekat hendaklah digunakan terlebih dahulu (prinsip FIFO dan FEFO).</p> <p>6.180 Bahan awal dan bahan pengemas</p> | <p>6.174 Physical or other equivalent validated (e.g. electronic) segregation should be provided for the storage of rejected, expired, recalled or returned materials or products. The materials or products, and areas concerned should be appropriately identified.</p> <p>6.175 All starting materials and packaging materials delivered to storage areas should be checked for proper identity, condition of container and approval of quality control unit.</p> <p>6.176 If the identity or condition of any container of starting materials or packaging materials is suspicious or does not comply with the requirements of identity or condition, that container should be delivered to the quarantine area. The quality control unit shall determine the disposition of the material.</p> <p>6.177 Rejected starting materials and packaging materials should not be stored together with approved materials. They are to be stored in the assigned location for rejects.</p> <p>6.178 Printed materials should be stored in a restrictive storage area and dispensed under strict supervision.</p> <p>6.179 The oldest stock of approved starting materials and packaging materials (FIFO-First In First Out principle) and those nearing expiration date should be used first (FEFO- First Expired First Out principle).</p> <p>6.180 Starting materials and packaging</p> |
|--|---|

hendaklah diuji ulang terhadap identitas, kekuatan, mutu dan kemurnian, sesuai kebutuhan, misalnya setelah disimpan lama, atau terpapar ke udara, panas atau kondisi lain yang mungkin berdampak buruk terhadap mutu.

materials should be retested for identity, strength, quality and purity as necessary e.g. after storage periods, or after exposure to air, heat or other condition that may adversely affect their quality.

#### **Penyimpanan Produk Antara, Produk Ruahan dan Produk jadi**

- 6.181 Produk antara, produk ruahan dan produk jadi hendaklah dikarantina selama menunggu hasil uji mutu dan penentuan status.
- 6.182 Tiap penerimaan hendaklah diperiksa untuk memastikan bahwa bahan yang diterima sesuai dengan dokumen pengiriman.
- 6.183 Tiap wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi yang diserahkan ke area penyimpanan hendaklah diperiksa kesesuaian identitas dan kondisi wadah.
- 6.184 Bila identitas atau kondisi wadah produk antara, produk ruahan dan produk jadi diragukan atau tidak sesuai dengan persyaratan identitas atau kondisinya, wadah tersebut hendaklah dikirim ke area karantina. Selanjutnya pihak Pengawasan Mutu hendaklah menentukan status produk tersebut.

#### **Storage of Intermediate, Bulk and Finished Products**

- 6.181 Intermediates, bulk products and finished products should be quarantined pending quality control testing and disposition.
- 6.182 Each delivery should be checked to verify that the material delivered agrees with the delivery documentation.
- 6.183 Each container of intermediates, bulk products and finished products delivered to the storage area should be checked for proper identification, and condition of containers.
- 6.184 If the identity or condition of any container of intermediates, bulk products and finished products is suspected, or does not comply with the requirements of identity or condition, that container should be retained in the quarantine for quality control inspection and disposition.

#### **PENGIRIMAN DAN PENGANGKUTAN**

- 6.185 Bahan dan obat hendaklah diangkut dengan cara sedemikian rupa sehingga tidak merusak keutuhannya dan kondisi penyimpanannya terjaga.
- 6.186 Perhatian khusus hendaklah diberikan bila menggunakan es kering dalam rangkaian sistem pendinginan. Di samping itu, tindakan pengamanan hendaklah memastikan agar bahan atau produk tidak bersentuhan langsung dengan es kering tersebut, karena dapat berdampak buruk terhadap mutu produk, misalnya terjadi pembekuan.

#### **DISPATCH AND TRANSPORT**

- 6.185 Materials and pharmaceutical products should be transported in such a way that their integrity is not impaired and that storage conditions are maintained.
- 6.186 Special care should be exercised when using dry ice in cold chains. In addition observing to safety precautions, it must be ensured that the materials or product does not come in into contact with dry ice, as this may adversely affect the product quality, e.g. by freezing.

- |   |  |
|---|--|
| <p>6.187 Bilamana perlu, dianjurkan penggunaan alat untuk memantau kondisi, misalnya suhu, selama pengangkutan. Hasil pemantauan tersebut hendaklah dicatat untuk pengkajian.</p> <p>6.188 Pengiriman dan pengangkutan bahan atau obat hendaklah dilaksanakan hanya setelah ada <i>order</i> pengiriman. Tanda terima <i>order</i> pengiriman dan pengangkutan bahan hendaklah didokumentasikan.</p> <p>6.189 Prosedur pengiriman hendaklah dibuat dan didokumentasikan, dengan mempertimbangkan sifat bahan dan obat yang akan dikirim serta tindakan pencegahan khusus yang mungkin diperlukan.</p> <p>6.190 Wadah luar yang akan dikirim hendaklah memberikan perlindungan yang cukup terhadap seluruh pengaruh luar serta diberi label yang jelas dan tidak terhapuskan.</p> <p>6.191 Catatan pengiriman hendaklah disimpan, yang menyatakan minimal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ tanggal pengiriman;</li> <li>➤ nama dan alamat pelanggan;</li> <li>➤ uraian tentang produk, misalnya nama, bentuk dan kekuatan sediaan (bila perlu), nomor betas dan jumlah; dan</li> <li>➤ kondisi pengangkutan dan penyimpanan.</li> </ul> <p>6.192 Semua catatan hendaklah mudah diakses dan tersedia bila diminta.</p> | <p>6.187 Where appropriate, the use of devices to monitor conditions such as temperature during transportation is recommended. Monitoring records should be available for review.</p> <p>6.188 The dispatch and transport of materials and pharmaceutical products should be carried out only after receipt of a delivery order. The receipt of the delivery order and the dispatch of the goods must be documented.</p> <p>6.189 Dispatch procedures should be established and documented, taking into account the nature of the materials and pharmaceutical products concerned and any special precautions that might be required.</p> <p>6.190 The outside container should offer adequate protection from all external influences and should be indelibly and clearly labelled.</p> <p>6.191 Records for dispatch should be retained, stating at least:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ the date of dispatch;</li> <li>➤ the customer's name and address;</li> <li>➤ the product description, e.g. name, dosage form and strength (if appropriate), batch number and quantify; and</li> <li>➤ the transport and storage conditions.</li> </ul> <p>6.192 All records should be readily accessible and available on request.</p> |
|---|--|

## BAB 7

# PENGAWASAN MUTU

### PRINSIP

Pengawasan Mutu merupakan bagian yang esensial dari Cara Pembuatan Obat yang Baik untuk memberikan kepastian bahwa produk secara konsisten mempunyai mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya. Keterlibatan dan komitmen semua pihak yang berkepentingan pada semua tahap merupakan keharusan untuk mencapai sasaran mutu mulai dari awal pembuatan sampai kepada distribusi produk jadi. Pengawasan Mutu tidak terbatas pada kegiatan laboratorium, tapi juga harus terlibat dalam semua keputusan yang terkait dengan mutu produk. Ketidaktergantungan Pengawasan Mutu dari Produksi dianggap hal yang fundamental agar Pengawasan Mutu dapat melakukan kegiatan dengan memuaskan.

### UMUM

- 7.1 Tiap pemegang izin pembuatan harus mempunyai Bagian Pengawasan Mutu. Bagian ini harus independen dari bagian lain dan di bawah tanggung jawab dan wewenang seorang dengan kualifikasi dan pengalaman yang sesuai, yang membawahi satu atau beberapa laboratorium. Sarana yang memadai harus tersedia untuk memastikan bahwa segala kegiatan Pengawasan Mutu dilaksanakan dengan efektif dan dapat diandalkan.
- 7.2 Pengawasan Mutu hendaklah mencakup semua kegiatan analitis yang dilakukan di laboratorium, termasuk pengambilan sampel, pemeriksaan dan pengujian bahan awal, produk antara, produk ruahan dan produk jadi. Kegiatan ini mencakup juga uji stabilitas, program pemantauan lingkungan, pengujian yang dilakukan dalam rangka validasi, penanganan sampel pertinggal, menyusun dan memperbaharui spesifikasi bahan dan produk serta metode pengujiannya.

## CHAPTER 7

# QUALITY CONTROL

### PRINCIPLE

Quality Control is an essential part of Good Manufacturing Practices to provide assurance that the products will be consistently of a quality appropriate to their intended use. The involvement and commitment of all concerned at all stages are mandatory towards the achievement of this quality objective from the start of manufacturing to the distribution of the finished product. Quality Control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may concern the quality of the product. The independence of Quality Control from Production is considered fundamental to the satisfactory operation of Quality Control.

### GENERAL

- 7.1 Each holder of a manufacturing authorization should have a Quality Control Department. This department should be independent from other departments, and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the Quality Control arrangements are effectively and reliably carried out.
- 7.2 Quality Control should involve all analytical functions conducted in the laboratory, including sampling, inspecting and testing of starting materials, intermediate, bulk and finished products. It also includes stability test, environmental monitoring program, validation tests, sample retention program and establishing and maintaining current specification of materials and products and their test methods.



- 7.3 Dokumentasi dan prosedur pelulusan yang diterapkan bagian Pengawasan Mutu hendaklah menjamin bahwa pengujian yang diperlukan telah dilakukan sebelum bahan digunakan dalam produksi dan produk disetujui sebelum didistribusikan.
- 7.3 Documentations and approval procedures applied by the quality control unit should ensure that the necessary tests are carried out before the materials are used for production and products are approved for distribution.
- 7.4 Bagian Pengawasan Mutu hendaklah mempunyai tugas pokok sebagai berikut:
- 7.4 The quality control unit should have the following principal duties:
- a) menyusun dan merevisi prosedur pengawasan dan spesifikasi;
  - a) to establish and revise control procedures and specifications;
  - b) menyiapkan prosedur tertulis yang rinci untuk melakukan seluruh pemeriksaan, pengujian dan analisis;
  - b) to prepare detailed written instructions for carrying out each inspection, test and analysis;
  - c) menyusun program dan prosedur pengambilan sampel secara tertulis;
  - c) to establish written sampling plans and sampling procedures;
  - d) memastikan pemberian label yang benar pada wadah bahan dan produk;
  - d) to ensure the correct labelling of containers of materials and products;
  - e) menyimpan sampel pertinggal untuk rujukan di masa mendatang;
  - e) to maintain retained sample for future reference;
  - f) meluluskan atau menolak tiap bets bahan awal, produk antara, produk ruahan atau produk jadi;
  - f) to release or reject each batch of starting material, intermediate, bulk or finished product;
  - g) melakukan evaluasi stabilitas semua produk jadi secara berkelanjutan dan bahan awal jika diperlukan, serta menetapkan kondisi penyimpanan bahan dan produk berdasarkan data stabilitasnya;
  - g) to evaluate the stability of all finished products on an on-going basis and starting materials where necessary, and to establish instructions for the storage of materials and products on the basis of their stability data;
  - h) menetapkan masa simpan bahan awal dan produk jadi berdasarkan data stabilitas serta kondisi penyimpanannya;
  - h) to establish shelf-life of starting materials and finished products based on their stability data and storage condition;
  - i) berperan atau membantu pelaksanaan program validasi;
  - i) to take part or assist in validation program;
  - j) menyiapkan baku pembanding sekunder sesuai dengan prosedur pengujian yang berlaku dan menyimpan baku pembanding tersebut pada kondisi yang tepat;
  - j) to prepare secondary reference standards as specified in the current procedure for testing and to store these standards under proper conditions;
  - k) menyimpan catatan analitis dari hasil pengujian semua sampel yang diambil;
  - k) to maintain analytical records of the tests of all samples taken;
  - l) melakukan evaluasi produk jadi kembalian dan menetapkan apakah produk tersebut dapat diluluskan atau diolah ulang atau harus dimusnahkan;
  - l) to evaluate returned pharmaceutical products and determine whether such products could be released or reprocessed or should be destroyed;

- m) ikut serta dalam program inspeksi diri bersama dengan bagian lain dari perusahaan; dan
- n) memberikan rekomendasi kegiatan pembuatan obat berdasarkan kontrak setelah melakukan evaluasi kemampuan penerima kontrak yang bersangkutan untuk membuat produk yang memenuhi persyaratan mutu yang ditetapkan perusahaan.

7.5 Personil Pengawasan Mutu hendaklah memiliki akses ke area produksi untuk pengambilan sampel dan penyelidikan yang diperlukan.

7.5 Quality Control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

### **CARA BERLABORATORIUM PENGAWASAN MUTU YANG BAIK**

#### 7.6 Bangunan dan Fasilitas

- a) Laboratorium pengujian hendaklah didesain, dilengkapi peralatan dan memiliki ruang yang memadai sehingga dapat melaksanakan semua kegiatan terkait.
- b) Hendaklah disediakan sarana yang sesuai dan aman untuk limbah yang akan dibuang. Bahan beracun dan bahan mudah terbakar harus disimpan dalam lemari tertutup dan terpisah dengan desain yang sesuai.
- c) Laboratorium hendaklah terpisah secara fisik dari ruang produksi.
- d) Laboratorium biologi, mikrobiologi dan kimia hendaklah terpisah satu dari yang lain.
- e) Ruangan terpisah untuk instrumen mungkin diperlukan untuk memberikan perlindungan terhadap interferensi listrik, getaran, kelembaban yang berlebihan serta pengaruh luar lain atau, bila perlu untuk mengisolasi instrumen tersebut.
- f) Desain laboratorium hendaklah mempertimbangkan kesesuaian bahan konstruksi, perlindungan personil terhadap asap dan ventilasi. Unit penanganan udara yang terpisah diperlukan untuk laboratorium biologi,

### **GOOD QUALITY CONTROL LABORATORY PRACTICES**

#### 7.6 Premises

- a) Control laboratories should be designed, equipped and of sufficient space to suit the relevant operations.
- b) Provisions should be made for the proper and safe storage of waste materials awaiting disposal. Toxic substances and inflammable materials should be stored in suitably designed and separated enclosed cupboards.
- c) The laboratories should be physically separated from the production rooms.
- d) Biological, microbiological and chemical laboratories should be segregated from each other.
- e) A separate room may be needed for instruments to protect these against electrical interference, vibration, contact with excessive moisture and other external factors or where there is need to isolate the instrument.
- f) The design of the laboratory should take into account the suitability of construction materials, fume prevention and ventilation. Separate air handling units should be

mikrobiologi dan radioisotop.

- g) Semua pipa dan peralatan hendaklah diberi penandaan yang memadai dan diberi perhatian khusus untuk konektor atau adaptor yang tidak dapat saling ditukar untuk gas dan cairan berbahaya.

### 7.7 Personil

- a) Tiap personil yang bertugas melakukan supervisi atau melakukan kegiatan laboratorium hendaklah memiliki pendidikan, mendapat pelatihan dan pengalaman yang sesuai atau kombinasinya untuk memungkinkan pelaksanaan tugas dengan baik. Tugas dan tanggung jawab tiap personil hendaklah dirinci dengan jelas dalam uraian tugas atau dalam bentuk lain yang sesuai.
- b) Tiap personil hendaklah memakai pakaian pelindung dan alat pengaman seperti respirator atau masker, kaca mata pelindung dan sarung tangan tahan asam atau basa sesuai tugas yang dilaksanakan.

### 7.8 Peralatan

- a) Peralatan dan instrumen laboratorium hendaklah sesuai dengan prosedur pengujian yang dilakukan.
- b) Prosedur tetap untuk pengoperasian tiap instrumen dan peralatan hendaklah tersedia dan diletakkan di dekat instrumen atau peralatan yang bersangkutan.
- c) Peralatan, instrumen dan perangkat lunak terkait hendaklah dikualifikasi/divalidasi, dirawat dan dikalibrasi dalam selang waktu yang telah ditetapkan dan dokumentasinya disimpan. Pemeriksaan untuk memastikan bahwa instrumen berfungsi baik hendaklah dilakukan tiap hari atau sebelum instrumen tersebut digunakan untuk pengujian analitis.

installed for biological, microbiological and radioisotope laboratories.

- g) All service piping and devices should be adequately marked and special attention paid to the provision of non-interchangeable connections or adaptors for dangerous gases and liquids.

### 7.7 Personnel

- a) Each individual engaged in the supervision or conduct of a laboratory operation should have proper education, training and experience or combination thereof, to enable the individual to perform the assigned functions. Their duties and responsibilities should be clearly defined in job descriptions or by other suitable means.
- b) Personnel should wear protective clothing and safety equipment such as respirators or face masks, safety glasses and acid or alkali resistant gloves appropriate to the duties being performed.

### 7.8 Equipment

- a) Control laboratory equipment and instruments should be suitable to the testing procedures undertaken.
- b) Standard operating procedures should be available for each instrument and equipment; the forms should be placed in close proximity to the equipment.
- c) Equipment, instrument and related soft ware should be qualified / validated, maintained and calibrated at pre-specified intervals and their records maintained. Pre-check of the instrument to ensure its satisfactory functioning should be conducted daily or prior to using the instrument for performing analytical tests.

- d) Tanggal kalibrasi, perawatan dan kalibrasi ulang sesuai dengan jadwal hendaklah tertera dengan jelas pada peralatan atau dengan cara lain yang sesuai.
- e) Hendaklah diberi penandaan yang jelas pada alat yang rusak atau dalam perawatan. Alat yang rusak hendaklah tidak digunakan sebelum diperbaiki.
- f) Pancuran air keselamatan dan pem-basuh mata hendaklah tersedia di dekat area kerja laboratorium.
- 7.9 Personil, bangunan dan fasilitas serta peralatan laboratorium hendaklah sesuai untuk jenis tugas yang ditentukan dan skala kegiatan pembuatan obat. Penggunaan laboratorium luar sesuai dengan ketentuan yang tercantum dalam Bab 11, Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak, dapat diterima untuk hal tertentu.
- 7.10 Pereaksi dan Media Perbenihan
- a) Penerimaan atau pembuatan pereaksi dan media perbenihan hendaklah dicatat.
- b) Pereaksi dan media perbenihan yang dibuat di laboratorium hendaklah mengikuti prosedur pembuatan tertulis dan diberi label yang sesuai. Pada label hendaklah dicantumkan konsentrasi, faktor standardisasi, batas waktu penggunaan, tanggal standardisasi ulang dan kondisi penyimpanan. Label hendaklah ditandatangani dan dibubuhi tanggal oleh petugas yang membuat pereaksi tersebut.
- c) Baik kontrol positif maupun kontrol negatif hendaklah digunakan untuk memastikan kesesuaian media perbenihan. Konsentrasi inokulum dalam kontrol positif hendaklah disesuaikan dengan kepekaan pertumbuhan yang diinginkan.
- d) The date of calibration, maintenance and recalibration due date should be clearly displayed on the equipment or by other appropriate means.
- e) Provisions should be made to indicate failure of equipment or maintenance to equipment. Defective equipment should be withdrawn from use until the defect has been rectified.
- f) A safety shower and eye-bath should be provided in close proximity to the laboratory working area.
- 7.9 The personnel, premises, and equipment in the laboratories should be appropriate to the tasks imposed by the nature and the scale of the manufacturing operations. The use of outside laboratories, in conformity with the principles detailed in Chapter 11, Contract Manufacture and Analysis, can be accepted for particular reasons.
- 7.10 Reagents and Culture Media
- a) All reagents and culture media should be recorded upon receipt or preparation.
- b) Reagents and culture media made up in the laboratory should be prepared following written procedures and appropriately labelled. The label should indicate the concentration, standardization factor, shelf-life, re-standardization due date and storage conditions. The label should be signed and dated by the person preparing the reagent.
- c) Both positive and negative controls should be applied to verify the suitability of culture media. The size of the inoculum used in positive controls should be appropriate to the sensitivity required.

- 7.11 Baku Pembanding
- a) Baku pembanding hendaklah menjadi tanggung jawab personil yang ditunjuk.
  - b) Baku pembanding hendaklah digunakan sesuai peruntukannya seperti yang diuraikan dalam monografi yang bersangkutan.
  - c) Baku pembanding sekunder atau baku pembanding kerja dapat dibuat dan dipakai setelah dilakukan pengujian yang sesuai dan pemeriksaan berkala untuk mengoreksi penyimpangan yang terjadi serta menjamin ketepatan hasilnya.
  - d) Semua baku pembanding hendaklah disimpan dan ditangani secara tepat agar tidak berpengaruh terhadap mutunya.
  - e) Pada label baku pembanding hendaklah dicantumkan kadar, tanggal pembuatan, tanggal daluwarsa, tanggal pertama kali tutup wadahnya dibuka dan bila perlu kondisi penyimpanannya.
- 7.12 Bila perlu, tanggal penerimaan tiap bahan yang digunakan untuk kegiatan pengujian (misalnya pereaksi dan baku pembanding) hendaklah tercantum pada wadahnya. Instruksi penggunaan dan penyimpanan hendaklah diikuti. Dalam hal tertentu perlu dilakukan uji identifikasi dan/atau pengujian lain untuk bahan pereaksi pada waktu diterima atau sebelum digunakan.
- 7.13 Hewan yang digunakan untuk pengujian komponen, bahan atau produk, hendaklah, bila perlu, dikarantina sebelum digunakan. Hewan tersebut hendaklah dipelihara dan diawasi sedemikian untuk memastikan kesesuaian tujuan penggunaannya. Hewan tersebut hendaklah diidentifikasi dan catatan yang memadai hendaklah disimpan dan dijaga agar dapat menunjukkan riwayat penggunaannya.
- 7.11 Reference Standards
- a) Reference standards should be under the responsibility of a designated person.
  - b) Reference standards should be used only for the purpose described in the appropriate monograph.
  - c) Secondary or working standards may be established by the application of appropriate tests and checks at regular intervals to correct deviations and to assure the accuracy of the result.
  - d) All reference standards should be stored and used in a manner which will not adversely affect their quality.
  - e) The label of reference standards should indicate the concentration, date of manufacture, expiration date, date the closure is first opened and storage conditions where appropriate.
- 7.12 Where necessary, the date of receipt of any substance used for testing operations (e.g. reagents and reference standards) should be indicated on the container. Instructions for use and storage should be followed. In certain cases it may be necessary to carry out an identification test and/or other testing of reagent materials upon receipt or before use.
- 7.13 Animals used for testing components, materials or products, should, where appropriate, be quarantined before use. They should be maintained and controlled in a manner that assures their suitability for the intended use. They should be identified, and adequate records should be maintained, showing the history of their use.

## 7.14 Spesifikasi and Prosedur Pengujian

- a) Prosedur pengujian hendaklah divalidasi dengan memperhatikan fasilitas dan peralatan yang ada sebelum prosedur tersebut digunakan dalam pengujian rutin.
- b) Semua kegiatan pengujian hendaklah dilakukan sesuai dengan metode yang telah disetujui pada saat pemberian izin edar.
- c) Spesifikasi dan prosedur pengujian untuk tiap bahan awal, produk antara, produk ruahan dan produk jadi hendaklah mencakup spesifikasi dan prosedur pengujian mengenai identitas, kemurnian, mutu dan kadar/potensi.
- d) Prosedur pengujian hendaklah mencakup :
  - jumlah sampel yang diperlukan untuk pengujian dan yang harus disimpan untuk rujukan masa mendatang;
  - jumlah tiap pereaksi, larutan dapar dan sebagainya yang diperlukan pada pengujian;
  - rumus perhitungan yang digunakan; dan
  - nilai yang diharapkan dan batas toleransi dari tiap pengujian.
- e) Prosedur pengujian hendaklah mencakup frekuensi pengujian ulang dari tiap bahan awal yang ditentukan dengan mempertimbangkan stabilitasnya.
- f) Semua pengujian hendaklah mengikuti instruksi yang tercantum dalam prosedur pengujian untuk masing-masing bahan atau produk. Hasil pengujian, terutama yang menyangkut perhitungan, hendaklah diperiksa oleh supervisor sebelum bahan atau produk tersebut diluluskan atau ditolak.

## 7.15 Catatan Analisis

Catatan analisis hendaklah mencakup:

- a) Nama dan nomor bets sampel dan bentuk sediaan;
- b) Nama petugas yang mengambil sampel;
- c) metode analisis yang digunakan;

## 7.14 Specifications and Testing Procedures

- a) Testing procedures should be validated in the context of available facilities and equipment before they are adopted for routine testing.
- b) All testing operations described in the marketing authorization should be carried out according to the approved methods.
- c) Specifications and testing procedures established for each starting material, intermediate, bulk and finished product should include specifications and testing procedures for identity, purity, quality and strength.
- d) Testing procedures should include :
  - amount of sample necessary for testing and retention for future analysis;
  - amount of each reagent, buffer solution, etc., necessary for the tests;
  - equations for computation; and
  - target value and tolerance allowable for each test.
- e) Testing procedures should include frequency for re-assaying each starting material determined by considering its stability.
- f) All tests should follow the instructions given in the relevant test procedure for each material or product. The result, especially where calculations are involved, should be checked by the supervisor before the material or product is released or rejected.

## 7.15 Records of Analysis

Records of analysis should include:

- a) name and batch number of sample and dosage form;
- b) name of the individual who takes the sample;
- c) methods of analysis;

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>d) semua data, seperti berat, pembacaan buret, volume dan pengenceran yang dibuat;</li> <li>e) perhitungan dalam unit ukuran dan rumus yang digunakan;</li> <li>f) pernyataan mengenai batas toleransi;</li> <li>g) pernyataan apakah memenuhi atau tidak memenuhi spesifikasi;</li> <li>h) tanggal dan tanda tangan petugas yang melakukan pengujian dan petugas yang memeriksa perhitungan;</li> <li>i) pernyataan diluluskan atau ditolak dan usul pemusnahan, yang ditandatangani serta diberi tanggal oleh petugas yang berwenang;</li> <li>j) nama pemasok, jumlah keseluruhan dan jumlah wadah bahan yang diterima; dan</li> <li>k) jumlah keseluruhan dan jumlah wadah bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan, produk jadi dari tiap betas yang dianalisis.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>d) all data, such as weight, burette readings, volumes and dilutions made;</li> <li>e) calculation in units of measurement and the formula of calculation;</li> <li>f) statement of permitted tolerances;</li> <li>g) statement of compliance or non-compliance with specification;</li> <li>h) date and signature of the person performing the test and the person verifying the calculations;</li> <li>i) statement of approval or rejection and recommendation for its disposal, signed and dated by the authorized person,</li> <li>j) the name of supplier, total quantity and the number of containers of material received; and</li> <li>k) total quantity and number of containers of starting material, packaging material, intermediate, bulk or finished product of each batch analyzed.</li> </ul> |
|---|---|

#### **PENGAWASAN BAHAN AWAL, PRODUK ANTARA, PRODUK RUAHAN DAN PRODUK JADI**

##### 7.16 Spesifikasi

- a) Tiap spesifikasi hendaklah disetujui dan disimpan oleh bagian Pengawasan Mutu kecuali untuk produk jadi yang harus disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). Spesifikasi bahan awal, produk antara, produk ruahan dan produk jadi mengacu pada Butir 10.10 – 10.14; dan
- b) Revisi berkala dari tiap spesifikasi perlu dilakukan agar memenuhi Farmakope Indonesia edisi terakhir atau kompendia resmi lain.

#### **CONTROL OF STARTING MATERIALS, INTERMEDIATE, BULK AND FINISHED PRODUCTS**

##### 7.16 Specifications

- a) Each specification should be approved and maintained by the quality control unit except for finished products which should be approved by the head of Quality Management (Quality Assurance). Specification of starting materials, intermediate, bulk and finished products is referred to Sections 10.10 – 10.14; and
- b) Periodic revisions of the specifications are necessary to comply with the latest edition of the national pharmacopoeia or other official compendia.

**DOKUMENTASI**

7.17 Dokumentasi laboratorium hendaklah mengikuti prinsip yang diuraikan dalam Bab 10. Dokumentasi penting yang berkaitan dengan pengawasan mutu berikut ini hendaklah tersedia di bagian Pengawasan Mutu:

- spesifikasi;
- prosedur pengambilan sampel;
- prosedur dan catatan pengujian (termasuk lembar kerja analisis dan/atau buku catatan laboratorium);
- laporan dan/atau sertifikat analisis;
- data pemantauan lingkungan, bila diperlukan;
- catatan validasi metode analisis, bila diperlukan; dan
- prosedur dan catatan kalibrasi instrumen serta perawatan peralatan.

7.18 Semua dokumentasi Pengawasan Mutu yang terkait dengan catatan bets hendaklah disimpan sampai satu tahun setelah tanggal daluwarsa bets yang bersangkutan.

7.19 Untuk beberapa jenis data (misalnya hasil uji analisis, hasil nyata, pemantauan lingkungan) hendaklah dibuat sedemikian rupa untuk memungkinkan pelaksanaan evaluasi tren.

7.20 Di samping informasi yang merupakan bagian dari catatan bets, data asli lain seperti buku catatan laboratorium dan/atau rekaman hendaklah disimpan dan tersedia.

**PENGAMBILAN SAMPEL**

7.21 Pengambilan sampel merupakan kegiatan penting di mana hanya sebagian kecil saja dari satu bets yang diambil. Keabsahan kesimpulan secara keseluruhan tidak dapat didasarkan pada pengujian yang dilakukan terhadap sampel yang tidak mewakili satu bets. Oleh karena itu cara pengambilan

**DOCUMENTATION**

7.17 Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 10. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department:

- specifications;
- sampling procedures;
- testing procedures and records (including analytical worksheets and/or laboratory notebooks);
- analytical reports and/or certificates;
- data from environmental monitoring, where required;
- validation records of test methods, where applicable; and
- procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of equipment.

7.18 Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained for one year after the expiry date of the batch.

7.19 For some kinds of data (e.g. analytical tests results, yields, environmental monitoring) it is recommended that records in a manner permitting trend evaluation be kept.

7.20 In addition to the information which is part of the batch record, other original data such as laboratory notebooks and/or records should be retained and readily available.

**SAMPLING**

7.21 Sampling is an important operation in which only a small fraction of a batch is taken. Valid conclusions on the whole cannot be based on tests which have been carried out on non-representative samples. Correct sampling is thus an essential part of a



sampel yang benar adalah bagian yang penting dari sistem Pemastian Mutu.

- 7.22 Personil yang mengambil sampel hendaklah memperoleh pelatihan awal dan pelatihan berkelanjutan secara teratur tentang tata cara pengambilan sampel yang benar. Pelatihan tersebut hendaklah meliputi:
- pola pengambilan sampel;
  - prosedur tertulis pengambilan sampel;
  - teknik dan peralatan untuk mengambil sampel;
  - risiko pencemaran silang;
  - tindakan pencegahan yang harus diambil terhadap bahan yang tidak stabil dan/atau steril;
  - pentingnya memperhatikan pemerian bahan, wadah dan label secara visual; dan
  - pentingnya mencatat hal yang tidak diharapkan atau tidak biasa.

#### Bahan Awal

- 7.23 Identitas suatu betas bahan awal biasanya hanya dapat dipastikan apabila sampel diambil dari tiap wadah dan dilakukan uji identitas terhadap tiap sampel. Pengambilan sampel boleh dilakukan dari sebagian wadah bila telah dibuat prosedur tervalidasi untuk memastikan bahwa tidak satu pun wadah bahan awal yang salah label identitasnya.
- 7.24 Mutu suatu betas bahan awal dapat dinilai dengan mengambil dan menguji sampel yang representatif. Sampel yang diambil untuk uji identitas dapat digunakan untuk tujuan tersebut. Jumlah yang diambil untuk menyiapkan sampel representatif hendaklah ditentukan secara statistik dan dicantumkan dalam pola pengambilan sampel. Jumlah sampel yang dapat dicampur menjadi satu sampel komposit hendaklah ditetapkan dengan pertim-

system of Quality Assurance.

- 7.22 Personnel who take samples should receive initial and on-going regular training in the disciplines relevant to correct sampling. This training should include:
- sampling plans;
  - written sampling procedures;
  - the techniques and equipment for sampling;
  - the risks of cross-contamination;
  - the precautions to be taken with regard to unstable and/or sterile substances;
  - the importance of considering the visual appearance of materials, containers and labels; and
  - the importance of recording any unexpected or unusual circumstances.

#### Starting Materials

- 7.23 The identity of a complete batch of starting materials can normally only be ensured if individual samples are taken from all the containers and an identity test performed on each sample. It is permissible to sample only a proportion of the containers where a validated procedure has been established to ensure that no single container of starting material will be incorrectly identified on its label.
- 7.24 The quality of a batch of starting materials may be assessed by taking and testing a representative sample. The samples taken for identity testing could be used for this purpose. The number of samples taken for the preparation of a representative sample should be determined statistically and specified in a sampling plan. The number of individual samples which may be

bangan sifat bahan, informasi tentang pemasok dan homogenitas sampel komposit itu.

blended to form a composite sample should also be defined, taking into account the nature of the material, knowledge of the supplier and the homogeneity of the composite sample.

### **Bahan Pengemas**

7.25 Pola pengambilan sampel bahan pengemas hendaklah setidaknya memperhatikan hal berikut: jumlah yang diterima, mutu yang dipersyaratkan, sifat bahan (misalnya bahan pengemas primer, dan/atau bahan pengemas cetak), metode produksi dan pengetahuan tentang pelaksanaan sistem Pemastian Mutu di pabrik pembuat bahan pengemas berdasarkan audit. Jumlah sampel yang diambil hendaklah ditentukan secara statistik dan disebutkan dalam pola pengambilan sampel.

### **Packaging Material**

7.25 The sampling plan for packaging materials should take account of at least the following: the quantity received, the quality required, the nature of the material (e.g. primary packaging materials and/or printed packaging materials), the production methods, and the knowledge of Quality Assurance system of the packaging materials manufacturer based on audits. The number of samples taken should be determined statistically and specified in a sampling plan.

### **Kegiatan Pengambilan sampel**

7.26 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah kontaminasi atau efek lain yang berpengaruh tidak baik terhadap mutu. Wadah yang diambil sampelnya hendaklah diberi label yang mencantumkan antara lain isi wadah, nomor bets, tanggal pengambilan sampel dan tanda bahwa sampel diambil dari wadah tersebut. Wadah hendaklah ditutup rapat kembali setelah pengambilan sampel.

### **Sampling Operations**

7.26 Sampling should be carried out so as to avoid contamination or other adverse affects on quality. The containers which have been sampled should be marked accordingly such as the contents, the batch number and the date of sampling. The containers from which samples have been drawn should be carefully resealed after sampling.

7.27 Semua alat pengambil sampel dan wadah sampel hendaklah terbuat dari bahan yang inert dan dijaga kebersihannya.

7.27 All sampling tools and containers should be made of inert materials and kept scrupulously clean.

7.28 Instruksi pengambilan sampel hendaklah mencakup :

- metode dan pola pengambilan sampel;
- peralatan yang digunakan;
- jumlah sampel yang diambil;
- instruksi pembagian sampel sesuai kebutuhan;
- jenis wadah sampel yang harus digunakan, yakni apakah untuk

7.28 Sampling instructions should include:

- the method of sampling and the sampling plan;
- the equipment to be used;
- the amount of sample to be taken;
- instructions for any required sub-division of the sample;
- the type of sample container to be used i.e. whether it is for

- |  |   |
|--|---|
| <p>pengambilan sampel secara aseptik atau normal;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ identitas wadah yang diambil sampelnya;</li> <li>➤ peringatan khusus yang harus diperhatikan terutama yang berkaitan dengan pengambilan sampel bahan steril atau berbahaya;</li> <li>➤ kondisi penyimpanan; dan</li> <li>➤ instruksi tentang cara pembersihan dan penyimpanan alat pengambil sampel.</li> </ul>   | <p>aseptic sampling or for normal sampling;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ the identification of containers sampled;</li> <li>➤ any special precautions to be observed, especially in regard to sampling of sterile or noxious materials;</li> <li>➤ the storage conditions; and</li> <li>➤ instructions for the cleaning and storage of sampling equipment.</li> </ul>   |
| <p>7.29 Tiap wadah sampel hendaklah diberi label yang menunjukkan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ nama bahan sampel;</li> <li>➤ nomor bets atau lot;</li> <li>➤ nomor wadah yang diambil sampelnya;</li> <li>➤ tanda tangan petugas yang mengambil sampel; dan</li> <li>➤ tanggal pengambilan sampel.</li> </ul>   | <p>7.29 Each sample container should bear a label indicating :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ name of sampled material;</li> <li>➤ the batch or lot number reference;</li> <li>➤ the number of container from which the sample has been taken;</li> <li>➤ the signature of the person who takes the sample; and</li> <li>➤ the date of sampling.</li> </ul>   |
| <p>7.30 Sebelum dan setelah tiap pemakaian, alat pengambil sampel hendaklah dibersihkan, jika perlu disterilkan, dan disimpan secara terpisah dari alat laboratorium lain.</p>   | <p>7.30 Sampling equipment should be cleaned, if necessary sterilized, before and after each use and stored separately from other laboratory equipment.</p>   |
| <p>7.31 Pada saat pengambilan sampel hendaklah dilakukan pencegahan agar tidak terjadi pencemaran atau campur baur terhadap atau oleh bahan yang diambil sampelnya. Semua alat pengambil sampel yang bersentuhan dengan bahan hendaklah bersih. Perhatian khusus mungkin diperlukan untuk penanganan bahan yang berbahaya atau berpotensi tinggi.</p>  | <p>7.31 Care should be taken during sampling to guard against contamination or mix-up of, or by, the material being sampled. All sampling equipment which comes in contact with the material should be clean. Some particularly hazardous or potent materials may require special precautions.</p>  |
| <p>7.32 Sampel Pertinggal</p> <p>a) Sampel pertinggal dengan identitas yang lengkap yang mewakili tiap bets bahan awal untuk tiap penerimaan hendaklah disimpan untuk jangka waktu tertentu.</p> <p>b) Sampel pertinggal dengan identitas yang lengkap yang mewakili tiap bets produk jadi dalam bentuk kemasan lengkap hendaklah disimpan untuk jangka waktu tertentu. Sampel produk jadi hendaklah disimpan dalam kondisi yang sama dengan kondisi pemasaran sebagaimana</p> | <p>7.32 Retained Samples</p> <p>a) An appropriately identified retained sample representative of each batch in each delivery of starting material should be retained for a specified period.</p> <p>b) An appropriately identified retained sample representative of each batch of finished product in its complete packaging form should be retained for a specified period. These finished product samples should be stored under</p> |

tertera pada label.

- c) Jumlah sampel pertinggal sekurang-kurangnya dua kali dari jumlah sampel yang dibutuhkan untuk pengujian lengkap, kecuali untuk uji sterilitas.
- d) Sampel pertinggal hendaklah mewakili tiap betas bahan atau produk yang diambil sampelnya. Sampel lain juga dapat diambil untuk memantau bagian proses yang paling kritis (misalnya awal dan akhir proses).
- e) Sampel pertinggal dari tiap betas produk jadi hendaklah disimpan hingga satu tahun setelah tanggal daluwarsa. Produk jadi hendaklah disimpan dalam kemasan akhirnya dan dalam kondisi yang ditetapkan. Sampel bahan awal (selain pelarut, gas, dan air) hendaklah disimpan selama minimal dua tahun setelah tanggal pelulusan produk jadi terkait, bila stabilitasnya memungkinkan. Jangka waktu penyimpanan dapat dikurangi bila stabilitasnya lebih singkat daripada yang tercantum dalam spesifikasi.

conditions which simulate market conditions as indicated on the labelling.

- c) Retained samples should consist of at least double the quantity necessary to perform all the required tests, except those for sterility.
- d) Retained samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process).
- e) Retained samples from each batch of finished products should be retained till one year after the expiry date. Finished products should usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. Samples of starting materials (other than solvents, gases and water) should be retained for at least two years after the release of the product if their stability allows. This period may be shortened if their stability, as mentioned in the relevant specification, is shorter.

#### PERSYARATAN PENGUJIAN

- 7.33 Bahan Awal.  
Tiap bahan awal hendaklah diuji terhadap pemenuhan spesifikasi identitas, kekuatan, kemurnian dan parameter mutu lain.
- 7.34 Bahan Pengemas.  
Bahan pengemas hendaklah memenuhi spesifikasi, dengan penekanan pada kompatibilitas bahan terhadap produk yang diisikan ke dalamnya. Cacat fisik yang kritis dan dapat berdampak besar serta kebenaran penandaan yang dapat memberi kesan meragukan terhadap kualitas produk hendaklah diperiksa.

#### TEST REQUIREMENTS

- 7.33 Starting Materials  
Each starting material should be tested for conformity with specification for identity, strength, purity and other quality parameters.
- 7.34 Packaging Materials  
Packaging materials should conform with specifications, with emphasis placed on the compatibility of the material with the drug product it contains. The critical and major physical defects as well as the correctness of identity markings which may prejudice the quality of the product should be examined.

**7.35 Produk Antara dan Produk Ruahan**

- a) Untuk memastikan keseragaman dan keutuhan bets, pengawasan-selama-proses hendaklah dilakukan pengujian sampel yang representatif dari tiap bets produk antara dan produk ruahan untuk identitas, kekuatan, kemurnian dan mutunya. Persetujuan dari Bagian Pengawasan Mutu mutlak diperlukan setelah tahap produksi kritis selesai atau bila produk tersimpan lama sebelum tahap produksi selanjutnya dilaksanakan.
- b) Produk antara dan produk ruahan yang ditolak hendaklah diberi penandaan dan dikendalikan dengan sistem karantina yang dirancang untuk mencegah penggunaannya dalam proses selanjutnya, kecuali bila produk tersebut dinilai memenuhi syarat untuk kemudian diolah ulang.

**7.36 Produk Jadi**

- a) Tiap bets produk jadi hendaklah diuji terhadap spesifikasi yang ditetapkan dan dinilai memenuhi syarat sebelum diluluskan untuk distribusi.
- b) Produk jadi yang tidak memenuhi spesifikasi dan kriteria mutu lain yang ditetapkan hendaklah ditolak. Pengolahan ulang dapat dilakukan apabila memungkinkan, namun produk hasil pengolahan ulang harus memenuhi semua spesifikasi dan kriteria mutu lain yang ditetapkan sebelum diluluskan untuk distribusi.

**Pengendalian Lingkungan**

7.37 Pengendalian lingkungan hendaklah dilakukan sebagai berikut:

- a) pemantauan teratur air untuk proses, termasuk pada titik penggunaan, terhadap mutu kimiawi dan mikrobiologis. Jumlah sampel dan metode pengujian hendaklah mampu mendeteksi organisme indikator dalam konsentrasi rendah, misalnya *Pseudomonas*;

**7.35 Intermediate and Bulk Products**

- a) To ensure batch uniformity and integrity, in-process control should be conducted by testing representative samples of intermediate and bulk product of each batch for identity, strength, purity and quality as appropriate. Quality control approval of the product is mandatory after completion of critical steps of production or after the product has been stored for a long period.
- b) Rejected intermediate and bulk products should be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in further processing, unless such product is judged suitable for reprocessing later on.

**7.36 Finished Products**

- a) For each batch of pharmaceutical product, there should be appropriate laboratory determination of satisfactory conformance to its finished product specifications prior to release.
- b) Pharmaceutical products failing to meet the established specifications and any other relevant quality criteria should be rejected. Reprocessing may be performed if feasible but the reprocessed product should meet all specifications and other quality criteria prior to its acceptance and release.

**Environment Control**

7.37 The following controls should be performed :

- a) regular monitoring of the process water, including at the point of use, for chemical and microbiological quality. The sample size and test method employed should be capable of detecting the presence of low levels of indicator organisms,

- b) pemantauan mikrobiologis secara berkala pada lingkungan produksi;
- c) pengujian berkala terhadap lingkungan sekitar area produksi untuk mendeteksi produk lain yang dapat mencemari produk yang sedang diproses; dan
- d) pengendalian cemaran udara.

- e.g. Pseudomon
- b) periodic microbiological monitoring of the production environment;
  - c) periodic testing of the environment around the production areas for the presence of other drug product that will contaminate the product being processed; and
  - d) control of airborne contaminants.

#### **Pengawasan – Selama – Proses**

- 7.38 Semua pengawasan–selama–proses, termasuk yang dilakukan di area produksi oleh personil produksi, hendaklah dilakukan menurut metode yang disetujui oleh bagian Pengawasan Mutu dan hasilnya dicatat.

#### **In-Process Control**

- 7.38 All the in-process controls, including those made in the production area by production personnel, should be performed according to methods approved by Quality Control and the results recorded.

#### **Pengujian Ulang Bahan yang Diluluskan**

- 7.39 Hendaklah ditetapkan batas waktu penyimpanan yang sesuai untuk tiap bahan awal, produk antara, produk ruahan dan produk jadi. Setelah batas waktu ini bahan atau produk tersebut harus diuji ulang oleh bagian Pengawasan Mutu terhadap identitas, kekuatan, kemurnian dan mutu. Berdasarkan hasil uji ulang tersebut bahan atau produk itu dapat diluluskan kembali untuk digunakan atau ditolak.
- 7.40 Bila suatu bahan disimpan pada kondisi yang tidak sesuai dengan yang ditetapkan, bahan tersebut hendaklah diuji ulang dan dinyatakan lulus oleh bagian Pengawasan Mutu sebelum digunakan dalam proses.

#### **Retesting of Approved Materials**

- 7.39 There should be an appropriate time limit for storage of each starting material, intermediate, bulk and finished product. After this period the material or product should be retested by the quality control unit for identity, strength, purity and quality. Based on the retest result the material is either re-approved for use or rejected.
- 7.40 If a material is subjected to unusual storage condition, it should be retested and approved for use by the quality control unit prior to processing.

#### **Pengolahan Ulang**

- 7.41 Pengujian tambahan terhadap produk jadi hasil pengolahan ulang hendaklah dilakukan sesuai ketentuan.
- 7.42 Uji stabilitas lanjut hendaklah dilakukan terhadap produk hasil pengolahan ulang sesuai keperluan.

#### **Reprocessing**

- 7.41 Additional testing of any finished product which has been reprocessed should be performed as required.
- 7.42 Follow-up stability study of the reprocessed product should be conducted as necessary.

### Evaluasi Pengawasan Mutu terhadap Prosedur Produksi

- 7.43 Bagian Pengawasan Mutu hendaklah berperan serta dalam pengembangan Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk untuk tiap ukuran bets suatu obat untuk menjamin keseragaman dari bets ke bets yang dibuat.
- 7.44 Bagian Pengawasan Mutu hendaklah berperan serta dalam pengembangan prosedur pembersihan dan sanitasi peralatan produksi.

### Studi Stabilitas

- 7.45 Hendaklah dirancang program uji stabilitas untuk menilai karakteristik stabilitas obat dan untuk menentukan kondisi penyimpanan yang sesuai dan tanggal kadaluarsa.
- 7.46 Program tertulis hendaklah dipatuhi dan mencakup:
- Jumlah sampel dan interval pengujian berdasarkan kriteria statistis untuk tiap atribut yang diperiksa untuk memastikan estimasi stabilitas;
  - kondisi penyimpanan;
  - metode pengujian yang dapat diandalkan, bermakna dan spesifik;
  - pengujian produk dalam bentuk kemasan yang sama dengan yang diedarkan; dan
  - pengujian produk untuk rekonstitusi, dilakukan sebelum dan sesudah rekonstitusi.
- 7.47 Studi stabilitas hendaklah dilakukan dalam hal berikut:
- produk baru (biasanya dilakukan pada bets pilot);
  - kemasan baru yaitu yang berbeda dari standar yang telah ditetapkan;
  - perubahan formula, metode pengolahan atau sumber/pembuat bahan awal dan bahan pengemas primer;

### Quality Control Evaluation on Production Procedures

- 7.43 The quality control unit should participate in the development of Master Processing Procedures and Master Packaging Procedures for each batch size of a drug product to assure uniformity from batch to batch manufactured.
- 7.44 The quality control unit should participate in development of production equipment cleaning and sanitation procedures.

### Stability Study

- 7.45 A stability testing program should be designed to assess the stability characteristics of pharmaceutical products and to determine storage conditions and expiration date.
- 7.46 The written program should be followed and include:
- sample size, test intervals based on statistical criteria for each attribute examined to assure estimate of stability;
  - storage conditions;
  - reliable, meaningful and specific test method;
  - testing of the product in the same packaging form as that in which the product is marketed; and
  - testing of the product for reconstitution before and after it has been reconstituted.
- 7.47 A stability study should be performed under the following situations :
- new products (usually performed on pilot batches);
  - new packages i.e. those differing from the prescribed standard;
  - change in formula, processing method or source / manufacturer of starting materials and primary packaging materials;

- d) bets yang diluluskan dengan pengecualian misalnya bets yang sifatnya berbeda dari standar atau bets yang diolah ulang; dan
- e) produk yang beredar.

- d) batches released by exception e.g. batches with properties differing from standard or reworked batches; and
- e) marketed products.



## BAB 8

### INSPEKSI DIRI DAN AUDIT MUTU

#### PRINSIP

Tujuan inspeksi diri adalah untuk mengevaluasi apakah semua aspek produksi dan pengawasan mutu industri farmasi memenuhi ketentuan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Program inspeksi diri hendaklah dirancang untuk mendeteksi kelemahan dalam pelaksanaan CPOB dan untuk menetapkan tindakan perbaikan yang diperlukan. Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara independen dan rinci oleh petugas yang kompeten dari perusahaan. Ada manfaatnya bila juga menggunakan auditor luar yang independen. Inspeksi diri hendaklah dilakukan secara rutin dan, di samping itu, pada situasi khusus, misalnya dalam hal terjadi penarikan kembali obat jadi atau terjadi penolakan yang berulang. Semua saran untuk tindakan perbaikan supaya dilaksanakan. Prosedur dan catatan inspeksi diri hendaklah didokumentasikan dan dibuat program tindak lanjut yang efektif.

#### ASPEK UNTUK INSPEKSI DIRI

- 8.1 Hendaklah dibuat daftar periksa inspeksi diri yang menyajikan standar persyaratan minimal dan seragam. Daftar ini hendaklah berisi pertanyaan mengenai ketentuan CPOB yang mencakup antara lain:
- Personalia;
  - Bangunan termasuk fasilitas untuk personil;
  - Perawatan bangunan dan peralatan;
  - Penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan obat jadi;
  - Peralatan;

## CHAPTER 8

### SELF INSPECTION AND QUALITY AUDITS

#### PRINCIPLE

The purpose of self inspection is to evaluate the manufacturer's compliance with Good Manufacturing Practices on all aspects of production and quality control. The self inspection program should be designed to detect any short-coming towards the implementation of Good Manufacturing Practices and to recommend the necessary corrective actions. Self inspection should be conducted in an independent and detailed way by designated competent person(s) from the company. Independent audits by external experts may also be useful. Self inspection should be performed routinely, and may be, in addition, performed on special occasion, e.g. in the case of product recalls or repeated rejections. All recommendations for corrective action should be implemented. The procedure and record for self inspection should be documented, and there should be an effective follow-up programme.

#### ITEMS FOR SELF INSPECTION

- 8.1 A check list for self inspection should be established to provide a minimum and uniform standard of requirements. These may include questionnaires on Good Manufacturing Practices requirements covering at least the following items:
- Personnel;
  - Premises including personnel facilities;
  - Maintenance of buildings and equipment;
  - Storage of starting materials, packaging materials and finished products;
  - Equipment;

- Pengolahan dan pengawasan-selama-proses;
  - Pengawasan Mutu;
  - Dokumentasi;
  - Sanitasi dan higiene;
  - Program validasi dan re-validasi;
  
  - Kalibrasi alat atau sistem pengukuran;
  
  - Prosedur penarikan kembali obat jadi;
  - Penanganan keluhan;
  - Pengawasan label; dan
  - Hasil inspeksi diri sebelumnya dan tindakan perbaikan.
- Production and in-process controls;
  
  - Quality Control;
  - Documentation;
  - Sanitation and hygiene;
  - Validation and revalidation programmes;
  - Calibration of instruments or measurement systems;
  - Recall procedures;
  - Management of complaints;
  - Control of labels; and
  - Results of previous self inspection and any corrective steps taken.

### **TIM INSPEKSI DIRI**

8.2 Manajemen hendaklah membentuk tim inspeksi diri yang paling sedikit terdiri dari 3 (tiga) anggota yang berpengalaman dalam bidangnya masing-masing dan memahami CPOB. Anggota tim dapat dibentuk dari dalam atau dari luar perusahaan. Tiap anggota hendaklah independen dalam melakukan inspeksi dan evaluasi.

### **CAKUPAN DAN FREKUENSI INSPEKSI DIRI**

8.3 Inspeksi diri dapat dilakukan per bagian sesuai dengan kebutuhan perusahaan; namun inspeksi diri yang menyeluruh hendaklah dilakukan minimal 1 (satu) kali dalam setahun. Frekuensi inspeksi diri hendaklah tertulis dalam prosedur tetap inspeksi diri.

### **LAPORAN INSPEKSI DIRI**

8.4 Laporan hendaklah dibuat setelah inspeksi diri selesai dilaksanakan. Laporan hendaklah mencakup:

- hasil inspeksi diri;
- evaluasi serta kesimpulan; dan
- saran tindakan perbaikan.

### **TEAM OF SELF INSPECTION**

8.2 Management should appoint a team of self inspection consisting of at least three members who are experts in their own fields and familiar with Good Manufacturing Practices. The members of the team may be appointed from inside or outside the company. Each member should be independent in performing the inspection and evaluation.

### **COVERAGE AND FREQUENCY OF SELF INSPECTION**

8.3 Self Inspection may be conducted by part of unit depending on the company requirements; however, a complete self inspection should be conducted at least once a year. The frequency should be stated in the procedure for self inspection.

### **SELF INSPECTION REPORT**

8.4 A report should be made at the completion of self inspection. The report should include:

- self inspection results;
- evaluation and conclusion; and
- recommended corrective actions.

### **TINDAK LANJUT**

- 8.5 Manajemen perusahaan hendaklah mengevaluasi laporan inspeksi diri dan tindakan perbaikan.

Hendaklah dibuat program tindak lanjut yang efektif.

### **AUDIT MUTU**

- 8.6 Penyelenggaraan audit mutu berguna sebagai pelengkap inspeksi diri. Audit mutu meliputi pemeriksaan dan penilaian semua atau sebagian dari sistem manajemen mutu dengan tujuan spesifik untuk meningkatkan mutu. Audit mutu umumnya dilaksanakan oleh spesialis dari luar atau independen atau tim yang dibentuk khusus untuk hal ini oleh manajemen perusahaan. Audit mutu juga dapat diperluas terhadap pemasok dan penerima kontrak. (lihat Bab 11 Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak).

### **AUDIT DAN PERSETUJUAN PEMASOK**

- 8.7 Kepala Bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) hendaklah bertanggung jawab bersama bagian lain yang terkait untuk memberi persetujuan pemasok yang dapat diandalkan memasok bahan awal dan bahan pengemas dan memenuhi spesifikasi yang telah ditentukan.
- 8.8 Hendaklah dibuat daftar pemasok yang disetujui untuk bahan awal dan bahan pengemas. Daftar pemasok hendaklah ditinjau ulang secara berkala.
- 8.9 Hendaklah dilakukan evaluasi sebelum pemasok disetujui dan dimasukkan ke dalam daftar pemasok atau spesifikasi. Evaluasi hendaklah mempertimbangkan riwayat pemasok dan sifat bahan yang dipasok.

### **FOLLOW – UP ACTION**

- 8.5 The company management should evaluate both the self inspection report and the corrective actions.

There should be an effective follow-up programme.

### **QUALITY AUDIT**

- 8.6 It may be useful to supplement self inspections with a quality audit. A quality audit consists of an examination and assessment of all or part of a quality management system with specific purpose of improving it. A quality audit is usually conducted by outside or independent specialist or a team designated by the management for this purpose. Such audits may also be extended to suppliers and contractors. (see Chapter 11 Contract Manufacture and Analysis).

### **SUPPLIERS' AUDITS AND APPROVAL**

- 8.7 The head of Quality Management (Quality Assurance) should have responsibility together with other relevant departments for approving suppliers who can reliably supply starting and packaging materials that meet established specifications.
- 8.8 A list of approved suppliers of starting and packaging materials should be established and reviewed.
- 8.9 Before suppliers are approved and included in the approved suppliers list or specifications, they should be evaluated. The evaluation should take into account a supplier's history and the nature of the materials to be supplied.

Jika audit diperlukan, audit tersebut hendaklah menetapkan kemampuan pemasok dalam pemenuhan standar CPOB.

If an audit is required, it should determine the supplier's ability to conform with GMP standards.

8.10 Semua pemasok hendaklah dievaluasi secara teratur.

8.10 All established suppliers should be evaluated regularly.

**PENANGANAN KELUHAN  
TERHADAP PRODUK,  
PENARIKAN KEMBALI  
PRODUK DAN PRODUK  
KEMBALIAN**

**PRINSIP**

Semua keluhan dan informasi lain yang berkaitan dengan kemungkinan terjadi kerusakan obat hendaklah dikaji dengan teliti sesuai dengan prosedur tertulis.

Untuk menangani semua kasus yang mendesak, hendaklah disusun suatu sistem, bila perlu mencakup penarikan kembali produk yang diketahui atau diduga cacat dari peredaran secara cepat dan efektif.

Penarikan kembali produk adalah suatu proses penarikan kembali dari satu atau beberapa betas atau seluruh betas produk tertentu dari peredaran.

Penarikan kembali produk dilakukan apabila ditemukan produk yang cacat mutu atau bila ada laporan mengenai reaksi yang merugikan yang serius serta berisiko terhadap kesehatan.

Penarikan kembali produk dari peredaran dapat mengakibatkan penundaan atau penghentian pembuatan obat tersebut.

Produk kembalian adalah obat jadi yang telah beredar, yang kemudian dikembalikan ke industri farmasi karena keluhan mengenai kerusakan, daluwarsa, atau alasan lain misalnya kondisi wadah atau kemasan yang dapat menimbulkan keraguan akan identitas, mutu, jumlah dan keamanan obat yang bersangkutan.

**KELUHAN**

9.1 Hendaklah ditunjuk personil yang bertanggung jawab untuk menangani keluhan dan memutuskan tindakan yang hendak dilakukan bersama staf yang memadai untuk membantunya. Apabila personil tersebut bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian

**HANDLING OF PRODUCT  
COMPLAINT,  
PRODUCT RECALL AND  
RETURNED PRODUCTS**

**PRINCIPLE**

All complaints and other information concerning potentially defective products must be carefully reviewed according to written procedures. In order to provide for all contingencies, a system should be designed to recall, if necessary, promptly and effectively products known or suspected to be defective from the market.

A product recall is a process of withdrawing one or more batches or all of a certain product from market distribution. A product recall is instituted following discovery of a quality defect or if there is a report of serious adverse reaction of a pharmaceutical product which may cause health risk.

Total withdrawal of a pharmaceutical product from market distribution may result in a suspension or discontinuation of manufacturing of the product.

A returned pharmaceutical product is a finished product which is already in distribution and returned to the manufacturer due to complaint of damage, expiration or other reasons such as the condition of the container or package which may cast doubt on the product identity, quality, quantity and safety.

**COMPLAINTS**

9.1 A person should be designated responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken together with sufficient supporting staff to assist him. If this person is not the head of Quality Management (Quality Assurance), the latter should be made

Mutu), maka ia hendaklah memahami cara penanganan seluruh keluhan, penyelidikan atau penarikan kembali produk.

aware of any complaint, investigation or recall.

- 9.2 Laporan dan keluhan mengenai produk dapat disebabkan oleh:
- keluhan mengenai mutu yang berupa kerusakan fisik, kimiawi atau biologis dari produk atau kemasannya;
  - keluhan atau laporan karena reaksi yang merugikan seperti alergi, toksisitas, reaksi fatal atau reaksi hampir fatal dan reaksi medis lain; dan
  - keluhan atau laporan mengenai efek terapeutik produk seperti produk tidak berkhasiat atau respon klinis yang rendah.
- 9.3 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci penyelidikan, evaluasi, tindak lanjut yang sesuai, termasuk pertimbangan untuk penarikan kembali produk, dalam menanggapi keluhan terhadap obat yang diduga cacat. Tiap laporan dan keluhan hendaklah diselidiki dan dievaluasi secara menyeluruh dan mendalam mencakup:
- pengkajian seluruh informasi mengenai laporan atau keluhan;
  - inspeksi atau pengujian sampel obat yang dikeluhkan dan diterima serta, bila perlu, pengujian sampel pertinggal dari batch yang sama; dan
  - pengkajian semua data dan dokumentasi termasuk catatan batch, catatan distribusi dan laporan pengujian dari produk yang dikeluhkan atau dilaporkan.
- 9.4 Penanganan keluhan dan laporan suatu produk termasuk hasil evaluasi dari penyelidikan serta tindak lanjut yang dilakukan hendaklah dicatat dan dilaporkan kepada manajemen atau bagian yang terkait.
- 9.5 Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk menetapkan apakah keluhan disebabkan oleh pemalsuan.
- 9.2 A product complaint and report may be:
- a complaint about quality whether physical, chemical or biological defect of the product or its packaging;
  - a complaint or report of adverse reaction like allergy, toxicity, fatal or near fatal reaction and other medical reaction; and
  - a complaint or report of the product the product therapeutic activity such as the product lack of efficacy or poor clinical response.
- 9.3 There should be written procedures describing investigation, evaluation, appropriate follow-up action, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect. Each complaint and report should be thoroughly investigated and evaluated including:
- review of all information on the complaint or report;
  - inspection or test on the complaint sample received and if necessary on the retained sample of the same batch; and
  - review of all data and documentation including the batch record, distribution record and test report of the product complaint or report.
- 9.4 The handling of product complaints and reports including result of their evaluation of investigation and the follow-up actions taken should be recorded and reported to the relevant management or department.
- 9.5 Special attention should be given to establishing whether a complaint was caused because of counterfeiting

- 9.6 Tiap keluhan yang menyangkut kerusakan produk hendaklah dicatat yang mencakup rincian mengenai asal-usul keluhan dan diselidiki secara menyeluruh dan mendalam. Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah dilibatkan dalam pengkajian masalah tersebut.
- 9.7 Jika produk pada suatu batch ditemukan atau diduga cacat, maka hendaklah dipertimbangkan untuk memeriksa batch lain untuk memastikan apakah batch lain juga terpengaruh. Khusus batch yang mengandung hasil pengolahan ulang dari batch yang cacat hendaklah diselidiki.
- 9.8 Setelah melakukan penyelidikan dan evaluasi terhadap laporan dan keluhan mengenai suatu produk hendaklah dilakukan tindak lanjut. Tindak lanjut ini mencakup:
- tindakan perbaikan bila diperlukan;
  - penarikan kembali satu batch atau seluruh produk akhir yang bersangkutan; dan
  - tindakan lain yang tepat.
- 9.9 Catatan keluhan hendaklah dikaji secara berkala untuk mengidentifikasi hal yang spesifik atau masalah yang berulang terjadi, yang memerlukan perhatian dan kemungkinan penarikan kembali produk dari peredaran.
- 9.10 Otoritas Pengawasan Obat hendaklah diberitahukan apabila industri farmasi mempertimbangkan tindakan yang terkait dengan kemungkinan kesalahan pembuatan, kerusakan produk, pemalsuan atau segala hal lain yang serius mengenai mutu produk.
- 9.6 Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The head of Quality Control should normally be involved in the study of such problems.
- 9.7 If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to checking other batches in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches which may contain reworks of the defective batch should be investigated.
- 9.8 A follow up action should be taken after investigation and evaluating of the product complaint and report. The action may include:
- corrective action where applicable;
  - recall of the batch or all the finished products; and
  - other appropriate action.
- 9.9 Complaints record should be reviewed regularly for any indication of specific or recurring problems requiring attention and possibly the recall of marketed products.
- 9.10 The Drug Regulatory Authority (DRA) should be informed if a manufacturer is considering action following possibly faulty manufacture, product deterioration, counterfeiting or any other serious quality problems with a product.

## **PENARIKAN KEMBALI PRODUK**

- 9.11 Hendaklah ditunjuk personil yang bertanggung jawab untuk melaksanakan dan mengoordinasikan penarikan kembali produk dan hendaklah ditunjang oleh staf yang memadai untuk menangani semua aspek penarikan

## **RECALLS**

- 9.11 A person should be designated as responsible for execution and coordination of recalls and should be supported by sufficient staff to handle all the aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency. This

kembali sesuai dengan tingkat urgensinya. Personil tersebut hendaklah independen terhadap bagian penjualan dan pemasaran. Jika personil ini bukan kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu), maka ia hendaklah memahami segala operasi penarikan kembali.

responsible person should normally be independent of the sales and marketing organisation. If this person is not the head of Quality Management (Quality Assurance), the latter should be made aware of any recall operation.

- 9.12 Hendaklah tersedia prosedur tertulis, yang diperiksa secara berkala dan dimutakhirkan jika perlu, untuk mengatur segala tindakan penarikan kembali.
- 9.13 Operasi penarikan kembali hendaklah mampu untuk dilakukan segera dan tiap saat.
- 9.14 Keputusan penarikan kembali produk:
- a) dapat diprakarsai oleh industri farmasi atau atas perintah Otoritas Pengawasan Obat;
  - b) secara intern hendaklah datang dari kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) dan manajemen perusahaan;
  - c) dapat melibatkan satu batch atau lebih atau seluruh batch produk akhir; dan
  - d) dapat mengakibatkan penundaan atau penghentian pembuatan produk.
- 9.15 Pelaksanaan Penarikan Kembali
- a) Tindakan penarikan kembali produk hendaklah dilakukan segera setelah diketahui ada produk yang cacat mutu atau diterima laporan mengenai reaksi yang merugikan ;
  - b) Pemakaian produk yang berisiko tinggi terhadap kesehatan, hendaklah dihentikan dengan cara embargo yang dilanjutkan dengan penarikan kembali dengan segera. Penarikan kembali hendaklah menjangkau sampai tingkat konsumen;
  - c) Sistem dokumentasi penarikan kembali produk di industri farmasi, hendaklah menjamin bahwa embargo dan penarikan kembali dilaksanakan secara cepat, efektif dan tuntas; dan
- 9.12 There should be established written procedures, regularly checked and updated when necessary, in order to organise any recall activity.
- 9.13 Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time.
- 9.14 Decision for recall a product:
- a) may be initiated by the manufacturing or under instruction of the government authority;
  - b) should come internally from the head of Quality Management (Quality Assurance) and the company management;
  - c) may involve one or more batches or all of the finished product; and
  - d) may result in suspension or discontinuation of manufacturing of the product.
- 9.15 Institution of Recall
- a) A product recall should be instituted immediately after discovery of a quality defect or receiving report of adverse reaction of the product;
  - b) Products with high health risk should be prevented from further usage by having them under embargo as well as recalling the products immediately. The recall point should reach the consumer level;
  - c) The manufacturer documentation system for product recall should ensure that recall and embargo have been adequate quickly, effectively and completely carried out; and



- d) Pedoman dan prosedur penarikan kembali terhadap produk hendaklah dibuat untuk memungkinkan embargo dan penarikan kembali dapat dilakukan dengan cepat dan efektif dari seluruh mata rantai distribusi.
- 9.16 Catatan dan laporan termasuk hasil tindakan embargo dan penarikan kembali produk hendaklah didokumentasikan dengan baik.
- 9.17 Otoritas Pengawasan Obat dari negara ke mana produk didistribusikan hendaklah diinformasikan segera apabila akan dilakukan penarikan kembali karena cacat atau dugaan cacat.
- 9.18 Catatan distribusi hendaklah tersedia untuk digunakan oleh personil yang bertanggung jawab terhadap penarikan kembali. Catatan distribusi hendaklah berisi informasi yang lengkap mengenai distributor dan pelanggan yang dipasok secara langsung (dengan alamat, nomor telepon, dan/atau nomor fax pada saat jam kerja dan di luar jam kerja, nomor bts dan jumlah yang dikirim), termasuk distributor di luar negeri untuk produk yang diekspor dan sampel medis.
- 9.19 Produk yang ditarik kembali hendaklah diberi identifikasi dan disimpan terpisah di area yang aman sementara menunggu keputusan terhadap produk tersebut.
- 9.20 Perkembangan dari proses penarikan kembali hendaklah dicatat dan dibuat laporan akhir, termasuk hasil rekonsiliasi antara jumlah produk yang dikirim dan yang ditemukan kembali.
- 9.21 Efektivitas dari penyelenggaraan penarikan kembali hendaklah dievaluasi dari waktu ke waktu.
- d) Procedure and guideline to recall a product should be established to enable the recall and embargo be quickly and effectively carried out from all points of distribution.
- 9.16 The record and report of product recall including the result of product recall and embargo action should be properly documented.
- 9.17 All Drug Regulatory Authority (DRA) of all countries to which products may have been distributed should be informed promptly if products are intended to be recalled because they are, or are suspected of, being defective.
- 9.18 The distribution records should be readily available to the person(s) responsible for recalls, and should contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers (with addresses, phone and/or fax numbers inside and outside working hours, batches and amounts delivered), including those for exported products and medical samples.
- 9.19 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area while awaiting a decision on their fate.
- 9.20 The progress of the recall process should be recorded and a final report issued, including reconciliation between the delivered and recovered quantities of the products.
- 9.21 The effectiveness of the arrangements for recalls should be evaluated from time to time.

## PRODUK KEMBALIAN

9.22 Industri farmasi hendaklah menyiapkan prosedur untuk penahanan, penyelidikan dan pengujian produk kembalian serta pengambilan keputusan apakah produk kembalian dapat diproses ulang atau harus dimusnahkan setelah dilakukan evaluasi secara kritis. Berdasarkan hasil evaluasi, produk kembalian dapat dikategorikan sebagai berikut:

- a) produk kembalian yang masih memenuhi spesifikasi dan karena itu dapat dikembalikan ke dalam persediaan;
- b) produk kembalian yang dapat diproses ulang; dan
- c) produk kembalian yang tidak memenuhi spesifikasi dan tidak dapat diproses ulang.

9.23 Prosedur hendaklah mencakup:

- a) identifikasi dan catatan mutu produk kembalian;
- b) penyimpanan produk kembalian dalam karantina;
- c) penyelidikan, pengujian dan analisis produk kembalian oleh bagian Pengawasan Mutu;
- d) evaluasi yang kritis sebelum manajemen mengambil keputusan apakah produk dapat diproses ulang atau tidak; dan
- e) pengujian tambahan terhadap persyaratan dari produk hasil pengolahan ulang.

9.24 Produk kembalian yang tidak dapat diolah ulang hendaklah dimusnahkan. Prosedur pemusnahan bahan atau pemusnahan produk yang ditolak hendaklah disiapkan. Prosedur ini hendaklah mencakup tindakan pencegahan terhadap pencemaran lingkungan dan penyalahgunaan bahan atau produk oleh orang yang tidak mempunyai wewenang.

## RETURNED PRODUCTS

9.22 The manufacturer should establish a procedure for holding, investigating and analysing the returned product and deciding whether the product may be reprocessed or should be destroyed after critical evaluation is made. Based on the evaluation, the returned products are categorized as follows:

- a) returned products which still meet their specifications and therefore may be returned to inventory;
- b) returned products which may be reprocessed; and
- c) returned products which do not meet their specifications and cannot be reprocessed.

9.23 The procedure should include:

- a) identifying and recording the quality of returned product;
- b) holding the product in quarantine;
- c) investigation, test and analysis of the product by quality control;
- d) critical evaluation before the management decides whether the product may be reprocessed or not; and
- e) additional test for a requirement of the reprocessed product.

9.24 Returned products which cannot be reprocessed should be destroyed. A procedure for destruction of rejected materials or product should be available. The procedure should include precautionary measures to prevent pollution of the environment and misuse of the material or product by unauthorized persons.

## **DOKUMENTASI**

9.25 Penanganan produk kembalian dan tindak lanjutnya hendaklah didokumentasikan dan dilaporkan. Bila produk harus dimusnahkan, dokumentasi hendaklah mencakup berita acara pemusnahan yang diberi tanggal dan ditandatangani oleh personil yang melaksanakan dan personil yang menyaksikan pemusnahan.

## **DOCUMENTATION**

9.25 The handling or returned product and the follow-up actions should be documented and reported. If the product is to be destroyed, the documentation should include a certificate of destruction which is dated and signed by the persons performing and witnessing the destruction.

## BAB 10

# DOKUMENTASI

### PRINSIP

Dokumentasi adalah bagian dari sistem informasi manajemen dan dokumentasi yang baik merupakan bagian yang esensial dari pemastian mutu. Dokumentasi yang jelas adalah fundamental untuk memastikan bahwa tiap personil menerima uraian tugas yang relevan secara jelas dan rinci sehingga memperkecil risiko terjadi salah tafsir dan kekeliruan yang biasanya timbul karena hanya mengandalkan komunikasi lisan. Spesifikasi, Dokumen Produksi Induk/Formula Pembuatan, prosedur, metode dan instruksi, laporan dan catatan harus bebas dari kekeliruan dan tersedia secara tertulis. Keterbacaan dokumen adalah sangat penting.

### UMUM

- 10.1 Spesifikasi menguraikan secara rinci persyaratan yang harus dipenuhi produk atau bahan yang digunakan atau diperoleh selama pembuatan. Dokumen ini merupakan dasar untuk mengevaluasi mutu.
- Dokumen Produksi Induk, Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk (Formula Pembuatan, Instruksi Pengolahan dan Instruksi Pengemasan) menyatakan seluruh bahan awal dan bahan pengemas yang digunakan serta menguraikan semua operasi pengolahan dan pengemasan.
- Prosedur berisi cara untuk melaksanakan operasi tertentu, misalnya pembersihan, berpakaian, pengendalian lingkungan, pengambilan sampel, pengujian, dan pengoperasian peralatan.
- Catatan menyajikan riwayat tiap batch produk, termasuk distribusinya dan semua keadaan yang relevan yang berpengaruh pada mutu produk akhir.

## CHAPTER 10

# DOCUMENTATION

### PRINCIPLE

Documentation is a part of management information system, and good documentation constitutes an essential part of the quality assurance. Clear documentation is fundamental for ensuring that each personnel receives clear and detailed description of the relevant job assignment to minimize the risk of misinterpretation and error, which are normally associated with habits of communication by oral practice only. Specifications, Master Production Document/Manufacturing Formula, procedures, methods and instructions, reports and records must be free from errors and available in writing. The legibility of documents is of paramount importance.

### GENERAL

- 10.1 Specifications describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation. Master Production Documents, Master Processing Procedure and Master Packaging Procedure (Manufacturing Formulae, Processing and Packaging Instruction) state all starting materials and packaging materials used and lay down all processing and packaging operations.
- Procedures give directions for performing certain operations e.g. cleaning, clothing, environmental control, sampling, testing, and equipment operations.
- Records provide a history of each batch of product, including its distribution, and also of all other relevant circumstances pertinent for the quality of the final product.

- |      |  |      |   |
|------|--|------|---|
| 10.2 | Dokumen hendaklah didesain, disiapkan, dikaji dan didistribusikan dengan cermat. Bagian dokumen pembuatan dan dokumen registrasi ( <i>dossier</i> ) yang relevan hendaklah sesuai.   | 10.2 | Document should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the manufacturing and marketing authorization dossiers.  |
| 10.3 | Dokumen hendaklah disetujui, ditandatangani dan diberi tanggal oleh personil yang sesuai dan diberi wewenang.  | 10.3 | Documents should be approved, signed and dated by appropriate and authorized persons.   |
| 10.4 | Isi dokumen hendaklah tidak berarti ganda; judul, sifat dan tujuannya hendaklah dinyatakan dengan jelas. Penampilan dokumen hendaklah dibuat rapi dan mudah dicek. Dokumen hasil reproduksi hendaklah jelas dan terbaca. Reproduksi dokumen kerja dari dokumen induk tidak boleh menimbulkan kekeliruan yang disebabkan proses reproduksi.   | 10.4 | Documents should have unambiguous contents; title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.   |
| 10.5 | Dokumen hendaklah dikaji ulang secara berkala dan dijaga agar selalu <i>up-to-date</i> . Bila suatu dokumen direvisi, hendaklah dijalankan suatu sistem untuk menghindari penggunaan dokumen yang sudah tidak berlaku secara tidak sengaja.  | 10.5 | Documents should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents.  |
| 10.6 | Dokumen hendaklah tidak dituliskan; namun, bila dokumen memerlukan pencatatan data, maka pencatatan ini hendaklah ditulis-tangan dengan jelas, terbaca, dan tidak dapat dihapus. Hendaklah disediakan ruang yang cukup untuk mencatat data.  | 10.6 | Document should not be hand-written; although, where documents require the entry data; these entries may be made clear, legible, indelible handwriting. Sufficient space should be provided for such entries.   |
| 10.7 | Semua perubahan yang dilakukan terhadap pencatatan pada dokumen hendaklah ditandatangani dan diberi tanggal; perubahan hendaklah memungkinkan pembacaan informasi semula. Di mana perlu, alasan perubahan hendaklah dicatat. Pencatatan hendaklah dibuat atau dilengkapi pada tiap langkah yang dilakukan dan sedemikian rupa sehingga semua aktivitas yang signifikan mengenai pembuatan obat dapat ditelusuri. Catatan pembuatan | 10.7 | Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded. The records should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of pharmaceutical products are traceable. They should be retained for at least one year after the |

hendaklah disimpan selama paling sedikit satu tahun setelah tanggal daluwarsa produk jadi.

- 10.8 Data dapat dicatat dengan menggunakan sistem pengolahan data elektronis, cara fotografis atau cara lain yang dapat diandalkan, namun prosedur rinci berkaitan dengan sistem yang digunakan hendaklah tersedia, dan akurasi catatan hendaklah dicek. Apabila dokumentasi dikelola dengan menggunakan metode pengolahan data elektronis, hanya personil yang diberi wewenang boleh mengentri atau memodifikasi data dalam komputer dan hendaklah perubahan dan penghapusannya dicatat; akses hendaklah dibatasi dengan menggunakan kata sandi (*password*) atau dengan cara lain, dan hasil entri dari data kritis hendaklah dicek secara independen. Catatan bets yang disimpan secara elektronis hendaklah dilindungi dengan transfer pendukung (*back-up transfer*) menggunakan pita magnet, mikrofilm, kertas atau cara lain. Adalah sangat penting bahwa data selalu tersedia selama kurun waktu penyimpanan.

## DOKUMEN YANG DIPERLUKAN

### Spesifikasi

- 10.9 Hendaklah tersedia spesifikasi bahan awal, bahan pengemas dan produk jadi yang disahkan dengan benar dan diberi tanggal; di mana perlu, hendaklah juga tersedia spesifikasi bagi produk antara dan produk ruahan.

### Spesifikasi Bahan Awal

- 10.10 Spesifikasi bahan awal hendaklah mencakup, di mana diperlukan:
- a) deskripsi bahan, termasuk
    - nama yang ditentukan dan kode referen (kode produk) internal;
    - rujukan monografi farmakope, bila ada;

expiry date of the finished product.

- 10.8 Data may be recorded by electronic data processing systems, photographic or other reliable means, but detailed procedures relating to the system in use ought to be available, and the accuracy of the records should be checked. If documentation is handled by electronic data processing methods, only authorized persons should be able to enter or modify data in the computer and there should be a record of changes and deletions; access should be restricted by password or other means and the result of entry of critical data should be independently checked. Batch records electronically stored should be protected by back-up transfer on magnetic tape, microfilm, paper or other means. It is particularly important that the data ready available throughout the period of retention.

## DOCUMENTS REQUIRED

### Specifications

- 10.9 There should be appropriately authorized and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products; where appropriate, they should be also available for intermediate or bulk products.

### Specifications for Starting Materials

- 10.10 The specifications for starting materials should include, if applicable:
- a) a description of the material, including
    - the designated name and the internal code reference;
    - the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;

- pemasok yang disetujui dan, bila mungkin, produsen bahan;
- standar mikrobiologis, bila ada;
- b) petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan;
- c) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan;
- d) kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan; dan
- e) batas waktu penyimpanan sebelum dilakukan pengujian kembali.

### Spesifikasi Bahan Pengemas

10.11 Spesifikasi bahan pengemas hendaklah mencakup, di mana diperlukan:

- a) deskripsi bahan, termasuk
  - nama yang ditentukan dan kode referen (kode produk) internal;
  - rujukan monografi farmakope, bila ada;
  - pemasok yang disetujui dan, bila mungkin, produsen bahan;
  - standar mikrobiologis, bila ada;
  - spesimen bahan pengemas cetak, termasuk warna;
- b) petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan;
- c) persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan;
- d) kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan; dan
- e) batas waktu penyimpanan sebelum dilakukan pengujian kembali.

### Spesifikasi Produk Antara dan Produk Ruahan

10.12 Spesifikasi produk antara dan produk ruahan hendaklah tersedia, apabila produk tersebut dibeli atau dikirim, atau apabila data dari produk antara digunakan untuk mengevaluasi produk jadi. Spesifikasi hendaklah mirip dengan spesifikasi bahan awal atau produk jadi,

- the approved suppliers and, if possible, the original producer of the material;
- microbiological standards, if any;
- b) directions for sampling and testing or reference to procedures;
- c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;
- d) storage conditions and precautions; and
- e) the maximum period of storage before re-examination.

### Specifications for Packaging Materials

10.11 The specifications for packaging materials should include, if applicable:

- a) a description of the material, including
  - the designated name and the internal code reference;
  - the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;
  - the approved suppliers and, if possible, the original producer of the material;
  - microbiological standards, if any; and
  - a specimen of printed materials, including colour;
- b) directions for sampling and testing or reference to procedures;
- c) qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;
- d) storage conditions and precautions; and
- e) the maximum period of storage before re-examination.

### Specifications for Intermediate and Bulk Products

10.12 Specification for intermediate and bulk products should be available if these are purchased or dispatched, or if data obtained from intermediate products are used for the evaluation of the finished product. The specifications should be similar to specifications for

sesuai keperluan.

### Spesifikasi Produk Jadi

- 10.13 Spesifikasi produk jadi hendaklah mencakup:
- nama produk yang ditentukan dan kode referen (kode produk);
  - formula/komposisi atau rujukan;
  - deskripsi bentuk sediaan dan uraian mengenai kemasan, termasuk ukuran kemasan;
  - petunjuk pengambilan sampel dan pengujian atau prosedur rujukan;
  - persyaratan kualitatif dan kuantitatif dengan batas penerimaan;
  - kondisi penyimpanan dan tindakan pengamanan khusus, bila diperlukan; dan
  - masa edar/simpan.

### Dokumen Produksi

- 10.14 Dokumen yang esensial dalam produksi adalah:
- Dokumen Produksi Induk yang berisi formula produksi dari suatu produk dalam bentuk sediaan dan kekuatan tertentu, tidak tergantung dari ukuran bets;
  - Prosedur Produksi Induk, terdiri dari Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk, yang masing-masing berisi prosedur pengolahan dan prosedur pengemasan yang rinci untuk suatu produk dengan bentuk sediaan, kekuatan dan ukuran bets spesifik. Prosedur Produksi Induk dipersyaratkan divalidasi sebelum mendapat pengesahan untuk digunakan; dan
  - Catatan Produksi Bets, terdiri dari Catatan Pengolahan Bets dan Catatan Pengemasan Bets, yang merupakan reproduksi dari masing-masing Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk, dan berisi semua data dan informasi yang berkaitan dengan pelaksanaan produksi dari suatu bets produk.

starting materials or finished products, as appropriate.

### Specifications for Finished Products

- 10.13 Specifications for finished products should include :
- the designated name of the product and the code reference;
  - the formula or reference to;
  - a description of the pharmaceutical form and packaging details, including pack size;
  - directions for sampling and testing or reference to procedures;
  - qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;
  - storage conditions and any special handling precautions, where applicable; and
  - the shelf-life.

### Production Documents

- 10.14 The documents in production essentially are :
- Master Production Document which contain the production formula of a product in its dosage form and strength irrespective of the batch size;
  - Master Production Procedure consisting of Master Processing Procedure and Master Packaging Procedure which contain a detailed procedure for processing and packaging respectively of a product in its dosage form, strength and specific batch size. The Master Production Procedure requires validation before it is authorized for use; and
  - Batch Production Records consisting of Batch Processing Record and Batch Packaging Record which are reproductions of their respective Master Production Procedure and contain all data and information related to the production of a batch of product. The Batch Production



Kadang-kadang pada Catatan Produksi Bets, prosedur yang tertera dalam Prosedur Produksi Induk tidak lagi dicantumkan secara rinci.

Records, the procedure as outlined in the Master Production Procedure, is sometime not given in detail.

### Dokumen Produksi Induk

10.15 Dokumen Produksi Induk yang disahkan secara formal hendaklah mencakup nama, bentuk sediaan, kekuatan dan deskripsi produk, nama penyusun dan bagiannya, nama pemeriksa serta daftar distribusi dokumen dan berisi hal sebagai berikut:

- a) informasi bersifat umum yang menguraikan jenis bahan pengemas primer yang harus digunakan atau alternatifnya, pernyataan mengenai stabilitas produk, tindakan pengamanan selama penyimpanan dan tindakan pengamanan lain yang harus dilakukan selama pengolahan dan pengemasan produk;
- b) komposisi atau formula produk untuk tiap satuan dosis dan untuk satu sampel ukuran bets;
- c) daftar lengkap bahan awal, baik yang tidak akan berubah maupun yang akan mengalami perubahan selama proses;
- d) spesifikasi bahan awal;
- e) daftar lengkap bahan pengemas;
- f) spesifikasi bahan pengemas primer;
- g) prosedur pengolahan dan pengemasan;
- h) daftar peralatan yang dapat digunakan untuk pengolahan dan pengemasan;
- i) pengawasan-selama-proses pengolahan dan pengemasan; dan
- j) masa edar/simpan.

### Prosedur Pengolahan Induk

10.16 Prosedur Pengolahan Induk yang disahkan secara formal hendaklah tersedia untuk tiap produk dan ukuran bets yang akan dibuat. Prosedur Pengolahan Induk hendaklah mencakup:

### Master Production Document

10.15 A formally authorized Master Production Document should include the product name, dosage form, strength and description, the writer's name and department, name of verifier and list of document distribution and contain the following data:

- a) general information describing the type of primary packaging material to be used or its alternative, statement of the product stability, safety precautions during storage and other precautions to be taken during processing and packaging of the product;
- b) product composition or formula for one dosage unit as well as for a sample of batch size;
- c) a complete list of starting materials whether they remain unchanged or become altered during processing;
- d) specification of starting materials;
- e) a complete list of packaging materials;
- f) specification of primary packaging materials;
- g) processing and packaging procedures;
- h) list of equipment which may be used for processing and packaging;
- i) in-process control during processing and packaging; and
- j) product shelf-life.

### Master Processing Procedure

10.16 A formally authorized Master Processing Procedure should exist for each product and batch size to be manufactured. The Master Processing Procedure should include:

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>a) nama produk dengan kode referen produk yang merujuk pada spesifikasinya;</li> <li>b) deskripsi bentuk sediaan, kekuatan produk dan ukuran bets;</li> <li>c) daftar dari semua bahan awal yang harus digunakan, dengan menyebutkan masing-masing jumlahnya, dinyatakan dengan menggunakan nama dan referen (kode produk) yang khusus bagi bahan itu; hendaklah dicantumkan apabila ada bahan yang hilang selama proses;</li> <li>d) pernyataan mengenai hasil akhir yang diharapkan dengan batas penerimaan, dan bila perlu, tiap hasil antara yang relevan;</li> <li>e) pernyataan mengenai lokasi pengolahan dan peralatan utama yang harus digunakan;</li> <li>f) metode atau rujukan metode yang harus digunakan untuk mempersiapkan peralatan kritis (misalnya pembersihan, perakitan, kalibrasi, sterilisasi);</li> <li>g) instruksi rinci tahap proses (misalnya pemeriksaan bahan, perlakuan awal, urutan penambahan bahan, waktu pencampuran, suhu);</li> <li>h) instruksi untuk semua pengawasan-selama-proses dengan batas penerimaannya;</li> <li>i) bila perlu, syarat penyimpanan produk ruahan; termasuk wadah, pelabelan dan kondisi penyimpanan khusus, di mana perlu; dan</li> <li>j) semua tindakan khusus yang harus diperhatikan.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) the name of the product, with a product reference code relating to the specification;</li> <li>b) a description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;</li> <li>c) a list of all starting materials to be used, with the amount of each, described using the designate name and a reference which is unique to that material; mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;</li> <li>d) a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of the relevant intermediate yield, where applicable;</li> <li>e) a statement of the processing location and the principal equipment to be used;</li> <li>f) the methods, or reference to the methods, to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilizing);</li> <li>g) detailed stepwise processing instructions (e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, mixing times, temperatures);</li> <li>h) the instructions for any in-process controls with their limits;</li> <li>i) where necessary, the requirement for bulk storage of the products; including the container, labelling and special storage conditions where applicable; and</li> <li>j) any special precautions to be observed.</li> </ul> |
|--|---|

### Prosedur Pengemasan Induk

10.17 Prosedur Pengemasan Induk yang disahkan secara formal hendaklah tersedia untuk tiap produk dan ukuran bets serta ukuran dan jenis kemasan. Dokumen ini umumnya mencakup, atau merujuk, pada hal berikut:

- a) nama produk;
- b) deskripsi bentuk sediaan dan

### Master Packaging Procedure

10.17 There should be formally authorized Master Packaging Procedures for each product for each batch size as well as pack size and type. This should normally include, or have a reference to, the following:

- a) name of the product;
- b) description of its pharmaceutical

- kekuatannya, di mana perlu;
- c) ukuran kemasan yang dinyatakan dalam angka, berat atau volume produk dalam wadah akhir;
  - d) daftar lengkap semua bahan pengemas yang diperlukan untuk satu bets standar, termasuk jumlah, ukuran dan jenis bersama kode atau nomor referen yang berkaitan dengan spesifikasi tiap bahan pengemas;
  - e) di mana sesuai, contoh atau reproduksi dari bahan pengemas cetak yang relevan dan spesimen yang menunjukkan tempat untuk mencetak nomor bets dan tanggal daluwarsa bets;
  - f) tindakan khusus yang harus diperhatikan, termasuk pemeriksaan secara cermat area dan peralatan untuk memastikan kesiapan jalur (*line clearance*) sebelum kegiatan dimulai;
  - g) uraian kegiatan pengemasan, termasuk segala kegiatan tambahan yang signifikan serta peralatan yang harus digunakan; dan
  - h) pengawasan-selama-proses yang rinci termasuk pengambilan sampel dan batas penerimaan.
- form, and strength where applicable;
- c) the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;
  - d) a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specification of each packaging material;
  - e) where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging material, and specimens indicating where to apply batch number references, and expiry date of the product batch;
  - f) special precaution to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin;
  - g) a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used; and
  - h) details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.

### Catatan Pengolahan Bets

- 10.18 Catatan Pengolahan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets yang diolah. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Prosedur Pengolahan Induk yang berlaku. Metode pembuatan catatan ini hendaklah didesain untuk menghindarkan kesalahan transkripsi. Catatan hendaklah mencantumkan nomor bets yang sedang dibuat. Sebelum suatu proses dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan yang dicatat, bahwa peralatan dan tempat kerja telah bebas dari produk dan dokumen sebelumnya atau bahan yang tidak diperlukan untuk pengolahan yang direncanakan, serta

### Batch Processing Record

- 10.18 A Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Master Processing Procedure. The method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the number of the batch being manufactured. Before any processing begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned processing, and that equipment is clean and suitable for use. During processing, the following

peralatan bersih dan sesuai untuk penggunaannya.

Selama pengolahan, informasi sebagai berikut hendaklah dicatat pada saat tiap tindakan dilakukan dan - setelah lengkap - hendaklah catatan diberi tanggal dan ditandatangani dengan persetujuan dari personil yang bertanggung jawab untuk kegiatan pengolahan:

- a) nama produk;
- b) tanggal dan waktu dari permulaan, dari tahap antara yang signifikan dan dari penyelesaian pengolahan;
- c) nama personil yang bertanggung jawab untuk tiap tahap proses;
- d) paraf operator untuk berbagai langkah pengolahan yang signifikan dan, di mana perlu, paraf personil yang memeriksa tiap kegiatan ini (misalnya penimbangan);
- e) nomor bets dan/atau nomor kontrol analisis dan jumlah nyata tiap bahan awal yang ditimbang atau diukur (termasuk nomor bets dan jumlah bahan hasil pemulihan atau hasil pengolahan ulang yang ditambahkan);
- f) semua kegiatan pengolahan atau kejadian yang relevan dan peralatan utama yang digunakan;
- g) catatan pengawasan-selama-proses dan paraf personil yang melaksanakan serta hasil yang diperoleh;
- h) jumlah hasil produk yang diperoleh dari tahap pengolahan berbeda dan penting; dan
- i) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk segala penyimpangan terhadap Prosedur Pengolahan Induk.

#### Catatan Pengemasan Bets

- 10.19 Catatan Pengemasan Bets hendaklah tersedia untuk tiap bets yang dikemas. Dokumen ini hendaklah dibuat berdasarkan bagian relevan dari Prosedur Pengemasan Induk yang berlaku dan metode pembuatan catatan ini hendaklah didesain untuk menghindar-

information should be recorded at the time each action is taken and, after completion; the record should be dated and signed in agreement by the person responsible for the processing operations:

- a) the name of the product;
- b) dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of processing;
- c) name of person responsible for each stage of processing;
- d) initials of the operator of different significant steps of processing and, where appropriate, of the person who checked each of these operations (e.g. weighing);
- e) the batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed or measured (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);
- f) any relevant processing operation or event and major equipment used;
- g) a record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;
- h) the amount of product yield obtained at different and pertinent stages of processing; and
- i) notes on special problems including details, with signed authorization for any deviation from the Master Processing Procedure.

#### Batch Packaging Record

- 10.19 A Batch Packaging Record should be kept for each batch packed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Master Packaging Procedure and the method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors.

kan kesalahan transkripsi. Catatan hendaklah mencantumkan nomor bets dan jumlah produk jadi yang direncanakan akan diperoleh.

Sebelum suatu kegiatan pengemasan dimulai, hendaklah dilakukan pemeriksaan yang dicatat, bahwa peralatan dan tempat kerja telah bebas dari produk dan dokumen sebelumnya atau bahan yang tidak diperlukan untuk pengemasan yang direncanakan, serta peralatan bersih dan sesuai untuk penggunaannya.

Selama pengemasan, informasi sebagai berikut hendaklah dicatat pada saat tiap tindakan dilakukan dan – setelah lengkap – hendaklah catatan diberi tanggal dan ditandatangani dengan persetujuan dari personil yang bertanggung jawab untuk kegiatan pengemasan:

- a) nama produk;
- b) tanggal dan waktu tiap kegiatan pengemasan;
- c) nama personil yang bertanggung jawab untuk melaksanakan kegiatan pengemasan;
- d) paraf operator dari berbagai langkah pengemasan yang signifikan;
- e) catatan pemeriksaan terhadap identitas dan konformitas dengan Prosedur Pengemasan Induk termasuk hasil pengawasan-selama-proses;
- f) rincian kegiatan pengemasan yang dilakukan, termasuk referensi peralatan dan jalur pengemasan yang digunakan;
- g) apabila dimungkinkan, sampel bahan pengemas cetak yang digunakan, termasuk spesimen dari kodifikasi bets, pencetakan tanggal daluwarsa serta semua pencetakan tambahan;
- h) catatan mengenai masalah khusus yang terjadi termasuk uraiannya dengan tanda tangan pengesahan untuk semua penyimpangan terhadap Prosedur Pengemasan Induk; dan
- i) jumlah dan nomor referen atau identifikasi dari semua bahan

The record should carry the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained.

Before any packaging operation begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging, and that equipment is clean and suitable for use.

The following information should be entered at the time each action is taken and, after completion; the record should be dated and signed in agreement by the person(s) responsible for the packaging operations:

- a) the name of the product;
- b) the date(s) and times of the packaging operations;
- c) the name of the responsible persons carrying out the packaging operation;
- d) the initials of the operators of different significant steps;
- e) record of checks for identity and conformity with the Master Packaging Procedure including the results of in-process controls;
- f) details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used;
- g) whenever possible, samples of printed packaging materials used, including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting;
- h) notes on any special problems or unusual events including details with signed authorization for any deviation from the Master Packaging Procedure; and
- i) the quantities and reference number or identification of all printed

pengemas cetak dan produk ruahan yang diserahkan, digunakan, dimusnahkan atau dikembalikan ke stok dan jumlah produk yang diperoleh untuk melakukan rekonsiliasi yang memadai.

packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to provide for an adequate reconciliation.

### Prosedur dan Catatan

### Procedures and Records

#### Penerimaan

#### Receipt

10.20 Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan penerimaan untuk tiap pengiriman tiap bahan awal, bahan pengemas primer dan bahan pengemas cetak.

10.20 There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting, primary and printed packaging material.

10.21 Catatan penerimaan hendaklah mencakup:

- nama bahan pada surat pengiriman dan wadah;
- nama "internal" dan/atau kode bahan [bila tidak sama dengan a)];
- tanggal penerimaan;
- nama pemasok dan, bila mungkin, nama pembuat;
- nomor bets atau referen pembuat;
- jumlah total dan jumlah wadah yang diterima;
- nomor bets yang diberikan setelah penerimaan; dan
- segala komentar yang relevan (misalnya kondisi wadah saat diterima).

10.21 The records of the receipts should include:

- the name of material on the delivery note and containers;
- the "in-house" name and/or code of material [if different from a)];
- date of receipt;
- supplier's name and, if possible, manufacturer's name;
- manufacturer's batch or reference number;
- total quantity, and number of containers received;
- the batch number assigned after receipt; and
- any relevant comment (e.g. state of the containers).

10.22 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk penandaan karantina internal dan penyimpanan bahan awal, bahan pengemas dan bahan lain, sesuai keperluan.

10.22 There should be written procedures for the internal labelling quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

#### Pengambilan Sampel

#### Sampling

10.23 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengambilan sampel yang mencakup personil yang diberi wewenang mengambil sampel, metode dan alat yang harus digunakan, jumlah yang harus diambil dan segala tindakan pengamanan

10.23 There should be written procedures for sampling, which include the person(s) authorized to take samples, the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination

yang harus diperhatikan untuk menghindari kontaminasi terhadap bahan atau segala penurunan mutu (lihat Bab 7, Butir 7.26 – 7.30).

of the material or any deterioration in its quality (see Chapter 7, Sections 7.26. – 7.30.).

### Pengujian

- 10.24 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk pengujian bahan dan produk yang diperoleh dari tiap tahap produksi yang menguraikan metode dan alat yang harus digunakan. Pengujian yang dilaksanakan hendaklah dicatat (lihat Bab 7, Butir 7.15).

### Testing

- 10.24 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of production, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded (see Chapter 7, Section 7.15.)

### Lain-lain

- 10.25 Hendaklah tersedia prosedur pelulusan dan penolakan tertulis untuk bahan dan produk dan – terutama – pelulusan untuk penjualan produk jadi oleh kepala Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

### Others

- 10.25 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by the head of Quality Management (Quality Assurance).

- 10.26 Catatan mengenai distribusi tiap bets produk hendaklah disimpan untuk memfasilitasi penarikan kembali bets bila perlu (lihat Bab 9).

- 10.26 Records should be maintained of the distribution of each batch of a product in order to facilitate the recall of the batch if necessary (see Chapter 9).

- 10.27 Hendaklah tersedia prosedur tertulis dan catatan yang berkaitan mengenai tindakan yang harus diambil atau kesimpulan yang dicapai, di mana berlaku, untuk:

- 10.27 There should be written procedures and the associated records of actions to be taken or conclusions reached, where appropriate, for:

- validasi, misalnya proses, prosedur, prosedur analisis, sistem komputerisasi;
- perakitan peralatan, kualifikasi dan kalibrasi;
- perawatan, pembersihan dan sanitasi;
- hal yang berkaitan dengan personil termasuk pelatihan, pakaian, higiene;
- pemantauan lingkungan;
- pengendalian hama;
- keluhan;
- penarikan kembali; dan
- penanganan produk kembalian.

- validation e.g. process, procedures, analytical procedures, computerized systems;
- equipment assembly, qualification and calibration;
- maintenance, cleaning and sanitization;
- personnel matters including training, clothing, hygiene;
- environmental monitoring;
- pest control;
- complaints;
- recalls; and
- returns.

- |       |   |       |   |
|-------|---|-------|---|
| 10.28 | Hendaklah tersedia prosedur pengoperasian yang jelas untuk peralatan utama pembuatan dan pengujian.   | 10.28 | Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.   |
| 10.29 | Hendaklah disediakan buku log untuk mencatat peralatan utama atau kritis, sesuai keperluan, semua kegiatan validasi, kalibrasi, perawatan, pembersihan dan perbaikan, termasuk tanggal, identitas personil yang melaksanakan kegiatan tersebut. | 10.29 | Log books should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried out these operations. |
| 10.30 | Pada buku log hendaklah juga dicatat dalam urutan kronologis penggunaan peralatan utama atau kritis dan area tempat produk diolah.  | 10.30 | Log books should also record in chronological order the use of major or critical equipment and the areas where the products have been processed.  |



## BAB 11

# PEMBUATAN DAN ANALISIS BERDASARKAN KONTRAK

### PRINSIP

Pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak harus dibuat secara benar, disetujui dan dikendalikan untuk menghindari kesalahpahaman yang dapat menyebabkan produk atau pekerjaan dengan mutu yang tidak memuaskan. Kontrak tertulis antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak harus dibuat secara jelas menentukan tanggung jawab dan kewajiban masing-masing pihak. Kontrak harus menyatakan secara jelas prosedur pelulusan tiap batch produk untuk diedarkan yang menjadi tanggung jawab penuh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

Catatan: Bab ini meliputi tanggung jawab industri farmasi terhadap Otoritas Pengawasan Obat (OPO) dalam hal pemberian izin edar dan pembuatan obat. Hal ini tidak dimaksudkan untuk memengaruhi tanggung jawab legal dari Penerima Kontrak dan Pemberi Kontrak terhadap konsumen.

### UMUM

- 11.1 Hendaklah dibuat kontrak tertulis yang meliputi pembuatan dan/atau analisis obat yang dikontrakkan dan semua pengaturan teknis terkait.
- 11.2 Semua pengaturan untuk pembuatan dan analisis berdasarkan kontrak termasuk usul perubahan dalam pengaturan teknis atau pengaturan lain hendaklah sesuai dengan izin edar untuk produk bersangkutan.
- 11.3 Kontrak hendaklah mengizinkan Pemberi Kontrak untuk mengaudit sarana dari Penerima Kontrak

## CHAPTER 11

# CONTRACT MANUFACTURE AND ANALYSIS

### PRINCIPLE

Contract manufacture and analysis must be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could result in a product or work of unsatisfactory quality. There must be a written contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly establishes the duties of each party. The contract must clearly state the way in which the head of Quality Management (Quality Assurance) releasing each batch of product for sale exercises his full responsibility.

Note: This Chapter deals with the responsibilities of manufacturers towards the Drug Regulatory Authority (DRA) with respect to the granting of marketing and manufacturing authorizations. It is not intended in any way to affect the respective liability of contract acceptors and contract givers to consumers.

### GENERAL

- 11.1 There should be a written contract covering the manufacture and/or analysis arranged under contract and any technical arrangements made in connection with it.
- 11.2 All arrangements for contract manufacture and analysis including any proposed changes in technical or other arrangements should be in accordance with the marketing authorization for the product concerned.
- 11.3 The contract should permit the contract giver to audit the facilities of the contract acceptor.

11.4 Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, pelulusan akhir harus diberikan oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu) Pemberi Kontrak.

11.4 In the case of contract analysis, the final approval for release must be given by the head of Quality Management (Quality Assurance) of the contract giver.

### **PEMBERI KONTRAK**

11.5 Pemberi Kontrak bertanggung jawab untuk menilai kompetensi Penerima Kontrak dalam melaksanakan pekerjaan atau pengujian yang diperlukan dan memastikan bahwa prinsip dan pedoman CPOB diikuti.

11.5 The Contract Giver is responsible for assessing the competence of the Contract Acceptor to carry out successfully the work or tests required and for ensuring by means of the contract that the principles and Good Manufacturing Practices Guidelines as interpreted in these Guidelines are followed.

11.6 Pemberi Kontrak hendaklah menyediakan semua informasi yang diperlukan kepada Penerima Kontrak untuk melaksanakan pekerjaan kontrak secara benar sesuai izin edar dan persyaratan legal lain. Pemberi Kontrak hendaklah memastikan bahwa Penerima Kontrak memahami sepenuhnya masalah yang berkaitan dengan produk atau pekerjaan atau pengujian yang dapat membahayakan gedung, peralatan, personil, bahan atau produk lain.

11.6 The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the marketing authorization and any other legal requirements. The Contract Giver should ensure that the Contract Acceptor is fully aware of any problems associated with the product or the work or tests which might pose a hazard to his premises, equipment, personnel, other materials or other products.

11.7 Pemberi Kontrak hendaklah memastikan bahwa semua produk yang diproses dan bahan yang dikirimkan oleh Penerima Kontrak memenuhi spesifikasi yang ditetapkan atau produk telah diluluskan oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu)

11.7 The Contract Giver should ensure that all processed products and materials delivered to him by the Contract Acceptor comply with their specifications or that the products have been released by the head of Quality Management (Quality Assurance).

### **PENERIMA KONTRAK**

11.8 Penerima Kontrak harus mempunyai gedung dan peralatan yang cukup, pengetahuan dan pengalaman, dan personil yang kompeten untuk melakukan pekerjaan yang diberikan oleh Pemberi Kontrak dengan

### **THE CONTRACT ACCEPTOR**

11.8 The Contract Acceptor must have adequate premises and equipment, knowledge and experience, and competent personnel to carry out satisfactorily the work ordered by the Contract Giver. Contract manufacture

memuaskan. Pembuatan obat berdasarkan kontrak hanya dapat dilakukan oleh industri farmasi yang memiliki sertifikat CPOB yang diterbitkan oleh Otoritas Pengawasan Obat (OPO).

may be undertaken only by a manufacturer holding GMP certificate issued by the Drug Regulatory Authority (DRA).

11.9 Penerima Kontrak hendaklah memastikan bahwa semua produk dan bahan yang diterima sesuai dengan tujuan penggunaannya.

11.9 The Contract Acceptor should ensure that all products or materials delivered to him are suitable for their intended purpose.

11.10 Penerima Kontrak hendaklah tidak mengalihkan pekerjaan atau pengujian apapun yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak kepada pihak ketiga tanpa terlebih dahulu dievaluasi dan disetujui oleh Pemberi Kontrak. Pengaturan antara Penerima Kontrak dan pihak ketiga manapun hendaklah memastikan bahwa informasi pembuatan dan analisis disediakan kepada pihak ketiga dengan cara yang sama seperti yang dilakukan pada awalnya antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak.

11.10 The Contract Acceptor should not pass to a third party any of the work or tests entrusted to him under the contract without the Contract Giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that the manufacturing and analytical information is made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.

11.11 Penerima Kontrak hendaklah membatasi diri dari segala aktifitas yang dapat berpengaruh buruk pada mutu produk yang dibuat dan/atau dianalisis untuk Pemberi Kontrak.

11.11 The Contract Acceptor should refrain from any activity which may adversely affect the quality of the product manufactured and/or analyzed for the Contract Giver.

## KONTRAK

## THE CONTRACT

11.12 Kontrak hendaklah dibuat antara Pemberi Kontrak dan Penerima Kontrak dengan menetapkan tanggung jawab masing-masing pihak yang berhubungan dengan produksi dan pengendalian mutu produk. Aspek teknis dari kontrak hendaklah dibuat oleh personil yang kompeten yang mempunyai pengetahuan yang sesuai di bidang teknologi farmasi, analisis dan Cara Pembuatan Obat yang Baik. Semua pengaturan pembuatan dan analisis harus sesuai dengan izin edar dan disetujui oleh kedua belah pihak.

11.12 A contract should be drawn up between the Contract Giver and the Contract Acceptor which specifies their respective responsibilities relating to the manufacture and control of the product. Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in pharmaceutical technology, analysis and Good Manufacturing Practices. All arrangements for manufacture and analysis must be in accordance with the marketing authorization and agreed by both parties.

11.13 Kontrak hendaklah menyatakan secara jelas prosedur pelulusan tiap bets

11.13 The contract should specify the way in which the head of Quality

produk untuk diedarkan dan memastikan bahwa tiap batch telah dibuat dan diperiksa pemenuhannya terhadap persyaratan izin edar yang menjadi tanggung jawab penuh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).

Management (Quality Assurance) releasing the batch for sale ensures that each batch has been manufactured and checked for compliance with the requirements of Marketing Authorization.

- 11.14 Kontrak hendaklah menguraikan secara jelas penanggung jawab pengadaan, pengujian dan pelulusan bahan, produksi dan pengendalian mutu, termasuk pengawasan-selama-proses, dan penanggung jawab pengambilan sampel dan fungsi analisis. Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, kontrak hendaklah menyatakan apakah Penerima Kontrak mengambil atau tidak mengambil sampel di sarana pembuat obat.
- 11.15 Catatan pembuatan, analisis dan distribusi, dan sampel pertinggal hendaklah disimpan oleh, atau disediakan untuk, Pemberi Kontrak. Semua catatan yang relevan untuk penilaian mutu produk, bila terjadi keluhan atau cacat produk, harus dapat diakses dan ditetapkan dalam prosedur penanganan produk cacat dan penarikan kembali obat yang dibuat oleh Pemberi Kontrak.
- 11.16 Kontrak hendaklah memuat izin Pemberi Kontrak untuk menginspeksi sarana Penerima Kontrak.
- 11.17 Dalam hal analisis berdasarkan kontrak, Penerima Kontrak hendaklah memahami bahwa dia merupakan subjek untuk diinspeksi oleh Otoritas Pengawasan Obat (OPO)
- 11.18 Kontrak hendaklah menguraikan penanganan bahan awal, bahan pengemas, produk antara dan ruahan, dan produk jadi bila bahan atau produk tersebut ditolak. Kontrak hendaklah juga menguraikan prosedur yang harus diikuti bila analisis berdasarkan kontrak menunjukkan bahwa produk yang diuji harus ditolak.
- 11.14 The contract should describe clearly who is responsible for purchasing materials, testing and releasing materials, undertaking production and quality controls, including in-process controls, and who has responsibility for sampling and analysis. In the case of contract analysis, the contract should state whether or not the Contract Acceptor should take samples at the premises of the manufacturer.
- 11.15 Manufacturing, analytical and distribution records, and reference samples should be kept by, or be available to, the Contract Giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect must be accessible and specified in the defect / recall procedures of the Contract Giver.
- 11.16 The contract should permit the Contract Giver to visit the facilities of the Contract Acceptor.
- 11.17 In case of contract analysis, the Contract Acceptor should understand that he is subject to inspection by the Drug Regulatory Authority (DRA).
- 11.18 The contract should describe the handling of starting materials, packaging materials, intermediate and bulk products and finished products if they are rejected. It should also describe the procedure to be followed if the contract analysis shows that the tested product must be rejected.

## BAB 12

### KUALIFIKASI DAN VALIDASI

#### PRINSIP

Bab ini menguraikan prinsip kualifikasi dan validasi yang dilakukan di industri farmasi. CPOB mensyaratkan industri farmasi untuk mengidentifikasi validasi yang perlu dilakukan sebagai bukti pengendalian terhadap aspek kritis dari kegiatan yang dilakukan. Perubahan signifikan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang dapat memengaruhi mutu produk hendaklah divalidasi. Pendekatan dengan kajian risiko hendaklah digunakan untuk menentukan ruang lingkup dan cakupan validasi.

#### PERENCANAAN VALIDASI

- 12.1 Seluruh kegiatan validasi hendaklah direncanakan. Unsur utama program validasi hendaklah dirinci dengan jelas dan didokumentasikan di dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen setara.
- 12.2 RIV hendaklah merupakan dokumen yang singkat, tepat dan jelas.
- 12.3 RIV hendaklah mencakup sekurang-kurangnya data sebagai berikut:
- kebijakan validasi;
  - struktur organisasi kegiatan validasi;
  - ringkasan fasilitas, sistem, peralatan dan proses yang akan divalidasi;
  - format dokumen: format protokol dan laporan validasi, perencanaan dan jadwal pelaksanaan;
  - pengendalian perubahan; dan
  - acuan dokumen yang digunakan.

## CHAPTER 12

### QUALIFICATION AND VALIDATION

#### PRINCIPLE

This chapter describes the principles of qualification and validation which are applicable to the manufacture of pharmaceutical products. It is a requirement of GMP that manufacturers identify what validation work is needed to prove control of the critical aspects of their particular operations. Significant changes to the facilities, the equipment and the processes, which may affect the quality of the product, should be validated. A risk assessment approach should be used to determine the scope and extent of validation.

#### PLANNING FOR VALIDATION

- 12.1 All validation activities should be planned. The key elements of a validation programme should be clearly defined and documented in a Validation Master Plan (VMP) or equivalent documents.
- 12.2 The VMP should be a summary document which is brief, concise and clear.
- 12.3 The VMP should contain data on at least the following:
- validation policy;
  - organisational structure of validation activities;
  - summary of facilities, systems, equipment and processes to be validated;
  - documentation format: the format to be used for protocols and reports; planning and scheduling;
  - change control; and
  - reference to existing documents.

- 12.4 RIV terpisah mungkin diperlukan untuk suatu proyek besar.
- 12.4 In case of large projects, it may be necessary to create separate validation master plans.

### **DOKUMENTASI**

- 12.5 Protokol validasi tertulis hendaklah dibuat untuk merinci kualifikasi dan validasi yang akan dilakukan. Protokol hendaklah dikaji dan disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu). Protokol validasi hendaklah merinci langkah kritis dan kriteria penerimaan.
- 12.6 Hendaklah dibuat laporan yang mengacu pada protokol kualifikasi dan/atau protokol validasi dan memuat ringkasan hasil yang diperoleh, tanggapan terhadap penyimpangan yang terjadi, kesimpulan dan rekomendasi perbaikan. Tiap perubahan terhadap rencana yang ditetapkan dalam protokol hendaklah didokumentasikan dengan pertimbangan yang sesuai.
- 12.7 Setelah kualifikasi selesai dilaksanakan hendaklah diberikan persetujuan tertulis untuk dapat melaksanakan tahap kualifikasi dan validasi selanjutnya.

### **DOCUMENTATION**

- 12.5 A written protocol should be established that specifies how qualification and validation will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the head of Quality Management (Quality Assurance). The protocol should specify critical steps and acceptance criteria.
- 12.6 A report that cross-references the qualification and/or validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the necessary conclusions, including recommending changes necessary to correct deficiencies. Any changes to the plan as defined in the protocol should be documented with appropriate justification.
- 12.7 After completion of a satisfactory qualification, a formal release for the next step in qualification and validation should be made as a written authorisation.

### **KUALIFIKASI**

#### **Kualifikasi Desain (KD)**

- 12.8 Kualifikasi Desain (KD) adalah unsur pertama dalam melakukan validasi terhadap fasilitas, sistem atau peralatan baru.
- 12.9 Desain hendaklah memenuhi ketentuan CPOB dan didokumentasikan.

### **QUALIFICATION**

#### **Design Qualification**

- 12.8 The first element of the validation of new facilities, systems or equipment could be design qualification (DQ).
- 12.9 The compliance of the design with GMP should be demonstrated and documented.

**Kualifikasi Instalasi (KI)**

- 12.10 Kualifikasi Instalasi (KI) hendaklah dilakukan terhadap fasilitas, sistem dan peralatan baru atau yang dimodifikasi.
- 12.11 KI hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:
- instalasi peralatan, pipa dan sarana penunjang dan instrumentasi hendaklah sesuai dengan spesifikasi dan gambar teknik yang didesain;
  - pengumpulan dan penyusunan dokumen pengoperasian dan perawatan peralatan dari pemasok;
  - ketentuan dan persyaratan kalibrasi; dan
  - verifikasi bahan konstruksi.

**Kualifikasi Operasional (KO)**

- 12.12 KO hendaklah dilakukan setelah KI selesai dilaksanakan, dikaji dan disetujui.
- 12.13 KO hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:
- pengujian yang perlu dilakukan berdasarkan pengetahuan tentang proses, sistem dan peralatan; dan
  - pengujian yang meliputi satu atau beberapa kondisi yang mencakup batas operasional atas dan bawah, sering dikenal sebagai kondisi terburuk (*worst case*).
- 12.14 Penyelesaian formal KO hendaklah mencakup kalibrasi, prosedur pengoperasian dan pembersihan, pelatihan operator dan ketentuan perawatan preventif. Penyelesaian KO fasilitas, sistem dan peralatan hendaklah dilengkapi dengan persetujuan tertulis.

**Installation Qualification**

- 12.10 Installation qualification (IQ) should be performed on new or modified facilities, systems and equipment.
- 12.11 IQ should include, but not be limited to the following:
- installation of equipment, piping, services and instrumentation checked to current engineering drawings and specifications;
  - collection and collation of supplier operating and working instructions and maintenance requirements;
  - calibration requirements; and
  - verification of materials of construction.

**Operational Qualification**

- 12.12 Operational qualification (OQ) is performed after IQ has been completed, reviewed and approved.
- 12.13 OQ should include, but not be limited to the following:
- tests that have been developed from knowledge of processes, systems and equipment; and
  - tests to include a condition or a set of conditions encompassing upper and lower operating limits, sometimes referred to as "worst case" conditions.
- 12.14 The completion of a successful operational qualification should allow the finalisation of calibration, operating and cleaning procedures, operator training and preventative maintenance requirements. It should permit a formal "release" of the facilities, systems and equipment.

**Kualifikasi Kinerja (KK)**

- 12.15 KK hendaklah dilakukan setelah KI dan KO selesai dilaksanakan, dikaji dan disetujui.
- 12.16 KK hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:
- pengujian dengan menggunakan bahan baku, bahan pengganti yang memenuhi spesifikasi atau produk simulasi yang dilakukan berdasarkan pengetahuan tentang proses, fasilitas, sistem dan peralatan;
  - uji yang meliputi satu atau beberapa kondisi yang mencakup batas operasional atas dan bawah.
- 12.17 Meskipun KK diuraikan sebagai kegiatan terpisah, dalam beberapa kasus pelaksanaannya dapat disatukan dengan KO.

**Kualifikasi Fasilitas, Peralatan dan Sistem Terpasang yang telah Operasional**

- 12.18 Hendaklah tersedia bukti untuk mendukung dan memverifikasi parameter operasional dan batas variabel kritis pengoperasian alat. Selain itu, kalibrasi, prosedur pengoperasian, pembersihan, perawatan preventif serta prosedur dan catatan pelatihan operator hendaklah didokumentasikan.

**VALIDASI PROSES****Umum**

- 12.19 Ketentuan dan prinsip yang diuraikan dalam bab ini berlaku untuk pembuatan sediaan obat, yang mencakup validasi (*initial validation*) proses baru, validasi bila terjadi perubahan proses dan validasi ulang.

**Performance Qualification**

- 12.15 Performance qualification (PQ) is performed after both IQ and OQ have been completed, reviewed and approved.
- 12.16 PQ should include, but not be limited to the following:
- tests, using production materials, qualified substitutes or simulated product, that have been developed from knowledge of the process and the facilities, systems or equipment;
  - tests to include a condition or set of conditions encompassing upper and lower operating limits.
- 12.17 Although PQ is described as a separate activity, it may in some cases be appropriate to perform it in conjunction with OQ.

**Qualification of Established (in-use) Facilities, Systems and Equipment**

- 12.18 Evidence should be available to support and verify the operating parameters and limits for the critical variables of the operating equipment. Additionally, the calibration, cleaning, preventative maintenance, operating procedures and operator training procedures and records should be documented.

**PROCESS VALIDATION****General**

- 12.19 The requirements and principles outlined in this chapter are applicable to the manufacture of pharmaceutical dosage forms. They cover the initial validation of new processes, subsequent validation of modified processes and revalidation.



- |   |  |
|---|--|
| <p>12.20 Pada umumnya validasi proses dilakukan sebelum produk dipasarkan (validasi prospektif). Dalam keadaan tertentu, jika hal di atas tidak memungkinkan, validasi dapat juga dilakukan selama proses produksi rutin dilakukan (validasi konkuren). Proses yang sudah berjalan hendaklah juga divalidasi (validasi retrospektif).</p> | <p>12.20 Process validation should normally be completed prior to the distribution and sale of the pharmaceutical product (prospective validation). In exceptional circumstances, where this is not possible, it may be necessary to validate processes during routine production (concurrent validation). Processes in use for some time should also be validated (retrospective validation).</p> |
| <p>12.21 Fasilitas, sistem dan peralatan yang digunakan hendaklah telah terkualifikasi dan metode analisis hendaklah divalidasi. Personil yang melakukan validasi hendaklah mendapat pelatihan yang sesuai.</p>   | <p>12.21 Facilities, systems and equipment to be used should have been qualified and analytical testing methods should be validated. Staff taking part in the validation work should have been appropriately trained.</p>  |
| <p>12.22 Fasilitas, sistem, peralatan dan proses hendaklah dievaluasi secara berkala untuk verifikasi bahwa fasilitas, sistem, peralatan dan proses tersebut masih bekerja dengan baik.</p>   | <p>12.22 Facilities, systems, equipment and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner.</p>  |

### Validasi Prospektif

- 12.23 Validasi prospektif hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:
- uraian singkat suatu proses;
  - ringkasan tahap kritis proses pembuatan yang harus diinvestigasi;
  - daftar peralatan/fasilitas yang digunakan termasuk alat ukur, pemantau dan pencatat serta status kalibrasinya;
  - spesifikasi produk jadi untuk diluluskan;
  - daftar metode analisis yang sesuai;
  - usul pengawasan selama proses dan kriteria penerimaan;
  - pengujian tambahan yang akan dilakukan termasuk kriteria penerimaan dan validasi metode analisisnya, bila diperlukan;
  - pola pengambilan sampel;
  - metode pencatatan dan evaluasi

### Prospective Validation

- 12.23 Prospective validation should include, but not be limited to the following:
- short description of the process;
  - summary of the critical processing steps to be investigated;
  - list of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with its calibration status;
  - finished product specifications for release;
  - list of analytical methods, as appropriate;
  - proposed in-process controls with acceptance criteria;
  - additional testing to be carried out, with acceptance criteria and analytical validation, as appropriate;
  - sampling plan (location and frequency);
  - methods for recording and

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>hasil;</li> <li>➤ fungsi dan tanggung jawab; dan</li> <li>➤ jadwal yang diusulkan;</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>evaluating results;</li> <li>➤ functions and responsibilities; and</li> <li>➤ proposed timetable.</li> </ul>  |
| <p>12.24 Dengan menggunakan prosedur (termasuk komponen) yang telah ditetapkan, bets-bets berurutan dapat diproduksi dalam kondisi rutin. Secara teoritis, jumlah proses produksi dan pengamatan yang dilakukan sudah cukup menggambarkan variasi dan menetapkan tren sehingga dapat memberikan data yang cukup untuk keperluan evaluasi. Secara umum, 3 (tiga) bets berurutan yang memenuhi parameter yang disetujui dapat diterima telah memenuhi persyaratan validasi proses.</p> | <p>12.24 Using this defined process (including specified components) a series of batches of the final product may be produced under routine conditions. In theory the number of process runs carried out and observations made should be sufficient to allow the normal extent of variation and trends to be established and to provide sufficient data for evaluation. It is generally considered acceptable that three consecutive batches/runs within the finally agreed parameters would constitute a validation of the process.</p> |
| <p>12.25 Ukuran bets yang digunakan dalam proses validasi hendaklah sama dengan ukuran bets produksi yang direncanakan.</p>  | <p>12.25 Batches made for process validation should be the same size as the intended industrial scale batches.</p>   |
| <p>12.26 Jika bets validasi akan dipasarkan, kondisi pembuatannya hendaklah memenuhi ketentuan CPOB, hasil validasi tersebut hendaklah memenuhi spesifikasi dan sesuai izin edar.</p>  | <p>12.26 If it is intended that validation batches be sold or supplied, the conditions under which they are produced should comply fully with the requirements of Good Manufacturing Practices, including the satisfactory outcome of the validation exercise, and the marketing authorisation.</p>  |

### Validasi Konkuren

- 12.27 Dalam hal tertentu, produksi rutin dapat dimulai tanpa lebih dulu menyelesaikan program validasi.
- 12.28 Keputusan untuk melakukan validasi konkuren hendaklah dijustifikasi, didokumentasikan dan disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).
- 12.29 Persyaratan dokumentasi untuk validasi konkuren sama seperti validasi prospektif.

### Concurrent Validation

- 12.27 In exceptional circumstances it may be acceptable not to complete a validation programme before routine production starts.
- 12.28 The decision to carry out concurrent validation must be justified, documented and approved by the head of Quality Management (Quality Assurance).
- 12.29 Documentation requirements for concurrent validation are the same as specified for prospective validation.

**Validasi Retrospektif**

- 12.30 Validasi retrospektif hanya dapat dilakukan untuk proses yang sudah mapan, namun tidak berlaku jika terjadi perubahan formula produk, prosedur pembuatan atau peralatan.
- 12.31 Validasi proses hendaklah didasarkan pada riwayat produk. Tahap validasi memerlukan pembuatan protokol khusus dan laporan hasil kajian data untuk mengambil kesimpulan dan memberikan rekomendasi.
- 12.32 Sumber data hendaklah mencakup, tetapi tidak terbatas pada catatan pengolahan bets dan catatan pengemasan bets, rekaman pengawasan proses, buku log perawatan alat, catatan penggantian personil, studi kapabilitas proses, data produk jadi termasuk catatan data tren dan hasil uji stabilitas.
- 12.33 Bets yang dipilih untuk validasi retrospektif hendaklah mewakili seluruh bets yang dibuat selama periode pengamatan, termasuk yang tidak memenuhi spesifikasi, dan hendaklah dalam jumlah yang cukup untuk menunjukkan konsistensi proses. Pengujian tambahan sampel pertinggal mungkin perlu untuk mendapatkan jumlah atau jenis data yang dibutuhkan untuk melakukan proses validasi retrospektif.
- 12.34 Pada umumnya, validasi retrospektif memerlukan data dari 10 (sepuluh) sampai 30 (tiga puluh) bets berurutan untuk menilai konsistensi proses, tapi jumlah bets yang lebih sedikit dimungkinkan bila dapat dijustifikasi.

**Retrospective Validation**

- 12.30 Retrospective validation is only acceptable for well-established processes and will be inappropriate where there have been recent changes in the composition of the product, operating procedures or equipment.
- 12.31 Validation of such processes should be based on historical data. The steps involved require the preparation of a specific protocol and the reporting of the results of the data review, leading to a conclusion and a recommendation.
- 12.32 The source of data for this validation should include, but not be limited to batch processing and packaging records, process control charts, maintenance log books, records of personnel changes, process capability studies, finished product data, including trend cards and stability results.
- 12.33 Batches selected for retrospective validation should be representative of all batches made during the review period, including any batches that failed to meet specifications, and should be sufficient in number to demonstrate process consistency. Additional testing of retained samples may be needed to obtain the necessary amount or type of data to retrospectively validate the process.
- 12.34 For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches may be examined if justified.

**VALIDASI PEMBERSIHAN**

- 12.35 Validasi pembersihan hendaklah dilakukan untuk konfirmasi efektivitas prosedur pembersihan. Penentuan batas kandungan residu suatu produk, bahan pembersih dan pencemaran mikroba, secara rasional hendaklah didasarkan pada bahan yang terkait dengan proses pembersihan. Batas tersebut hendaklah dapat dicapai dan diverifikasi.
- 12.36 Hendaklah digunakan metode analisis tervalidasi yang memiliki kepekaan untuk mendeteksi residu atau cemaran. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup peka untuk mendeteksi tingkat residu atau cemaran yang dapat diterima.
- 12.37 Biasanya validasi prosedur pembersihan dilakukan hanya untuk permukaan alat yang bersentuhan langsung dengan produk. Hendaklah dipertimbangkan juga untuk bagian alat yang tidak bersentuhan langsung dengan produk. Interval waktu antara penggunaan alat dan pembersihan hendaklah divalidasi demikian juga antara pembersihan dan penggunaan kembali. Hendaklah ditentukan metode dan interval pembersihan.
- 12.38 Prosedur pembersihan untuk produk dan proses yang serupa, dapat dipertimbangkan untuk memilih suatu rentang yang mewakili produk dan proses yang serupa. Satu studi validasi dapat dilakukan menggunakan pendekatan kondisi terburuk (*worst case*) dengan memerhatikan isu kritis.
- 12.39 Validasi prosedur pembersihan hendaklah dilakukan dengan melaksanakan prosedur tiga kali berurutan dengan hasil yang memenuhi syarat untuk membuktikan bahwa metode

**CLEANING VALIDATION**

- 12.35 Cleaning validation should be performed in order to confirm the effectiveness of a cleaning procedure. The rationale for selecting limits of carry over of product residues, cleaning agents and microbial contamination should be logically based on the materials involved. The limits should be achievable and verifiable.
- 12.36 Validated analytical methods having sensitivity to detect residues or contaminants should be used. The detection limit for each analytical method should be sufficiently sensitive to detect the established acceptable level of the residue or contaminant.
- 12.37 Normally only cleaning procedures for product contact surfaces of the equipment need to be validated. Consideration should be given to non-contact parts. The intervals between use and cleaning as well as cleaning and reuse should be validated. Cleaning intervals and methods should be determined.
- 12.38 For cleaning procedures for products and processes which are similar, it is considered acceptable to select a representative range of similar products and processes. A single validation study utilising a “worst case” approach can be carried out which takes account of the critical issues.
- 12.39 Typically three consecutive applications of the cleaning procedure should be performed and shown to be successful in order to prove that the method is validated.

tersebut telah tervalidasi.

- |       |   |       |   |
|-------|---|-------|---|
| 12.40 | "Uji sampai bersih" ( <i>test until clean</i> ) bukan merupakan satu-satunya pilihan untuk melakukan validasi pembersihan   | 12.40 | " <i>Test until clean</i> " is not considered an appropriate alternative to cleaning validation.  |
| 12.41 | Dalam keadaan tertentu produk yang mempunyai sifat fisika-kimiawi yang sama dapat digunakan untuk simulasi menggantikan suatu produk, dengan syarat bahan pengganti tidak beracun atau berbahaya. | 12.41 | Products which simulate the physicochemical properties of the substances to be removed may exceptionally be used instead of the substances themselves, where such substances are either toxic or hazardous. |

### PENGENDALIAN PERUBAHAN

- 12.42 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang merinci langkah yang diambil jika ada usul perubahan terhadap bahan awal, komponen produk, peralatan proses, lingkungan kerja (atau pabrik), metode produksi atau pengujian ataupun perubahan yang berpengaruh terhadap mutu atau reproduktibilitas proses. Prosedur pengendalian perubahan hendaklah memastikan bahwa data pendukung cukup untuk menunjukkan bahwa proses yang diperbaiki akan menghasilkan suatu produk sesuai mutu yang diinginkan dan konsisten dengan spesifikasi yang telah ditetapkan.
- 12.43 Semua usul perubahan yang dapat memengaruhi mutu produk atau reproduktibilitas proses hendaklah secara resmi diajukan, didokumentasikan dan disetujui. Kemungkinan dampak perubahan fasilitas, sistem dan peralatan terhadap produk hendaklah dievaluasi, termasuk analisis risiko. Hendaklah ditentukan kebutuhan dan cakupan untuk melakukan kualifikasi dan validasi ulang.

### VALIDASI ULANG

- 12.44 Secara berkala fasilitas, sistem, peralatan dan proses termasuk

### CHANGE CONTROL

- 12.42 Written procedures should be in place to describe the actions to be taken if a change is proposed to a starting material, product component, process equipment, process environment (or site), method of production or testing or any other change that may affect product quality or reproducibility of the process. Change control procedures should ensure that sufficient supporting data are generated to demonstrate that the revised process will result in a product of the desired quality, consistent with the approved specifications.
- 12.43 All changes that may affect product quality or reproducibility of the process should be formally requested, documented and accepted. The likely impact of the change of facilities, systems and equipment on the product should be evaluated, including risk analysis. The need for, and the extent of, re-qualification and re-validation should be determined.

### RE-VALIDATION

- 12.44 Facilities, systems, equipment and processes, including cleaning, should

proses pembersihan hendaklah dievaluasi untuk konfirmasi bahwa validasi masih absah. Jika tidak ada perubahan yang signifikan dalam status validasinya, kajian ulang data yang menunjukkan bahwa fasilitas, sistem, peralatan dan proses memenuhi persyaratan untuk validasi ulang.

be periodically evaluated to confirm that they remain valid. Where no significant changes have been made to the validated status, a review with evidence that facilities, systems, equipment and processes meet the prescribed requirements fulfils the need for revalidation.

### VALIDASI METODE ANALISIS

Tujuan validasi metode analisis adalah untuk mengetahui bahwa metode analisis sesuai tujuan penggunaannya.

#### Jenis Metode Analisis yang Divalidasi

- 12.45 Validasi metode analisis umumnya dilakukan terhadap 4 jenis:
- uji identifikasi;
  - uji kuantitatif kandungan impuritas (*impurity*);
  - uji batas impuritas; dan
  - uji kuantitatif zat aktif dalam sampel bahan atau obat atau komponen tertentu dalam obat.
- 12.46 Metode analisis lain, seperti uji disolusi untuk obat atau penentuan ukuran partikel untuk bahan baku aktif, hendaklah juga divalidasi.
- 12.47 Uraian singkat mengenai jenis uji metode analisis adalah sebagai berikut:
- a. uji identifikasi bertujuan untuk memastikan identitas analit dalam sampel. Uji ini biasanya dilakukan dengan membandingkan karakteristik sampel (misalnya spektrum, profil kromatogram, reaksi kimia, dan lain-lain) terhadap baku pembanding;

### VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES

The objective of validation of an analytical procedure is to demonstrate that it is suitable for its intended purpose.

#### Types of Analytical Procedure to be Validated

- 12.45 The discussion of the validation of analytical procedures is directed to the four most common types of analytical procedures:
- Identification tests;
  - Quantitative tests for impurities' content;
  - Limit tests for the control of impurities; and
  - Quantitative tests of the active moiety in samples of active pharmaceutical ingredient (API), pharmaceutical product or other selected component(s) in the pharmaceutical product.
- 12.46 Other analytical procedures such as dissolution testing for pharmaceutical products or particle size determination for API should also be validated.
- 12.47 A brief description of the types of tests considered in this document is provided below.
- a. Identification tests are intended to ensure the identity of an analyte in a sample. This is normally achieved by comparison of a property of the sample (e.g., spectrum, chromatographic behaviour, chemical reactivity, etc) to that of a reference standard;

- b. Pengujian impuritas dapat dilakukan melalui uji kuantitatif atau uji batas impuritas dalam sampel. Kedua pengujian tersebut bertujuan merefleksikan secara tepat karakteristik kemurnian dari sampel. Karakteristik validasi yang berbeda diperlukan untuk uji kuantitatif dibanding untuk uji batas impuritas;
- c. penetapan kadar bertujuan untuk menentukan kadar analit dalam sampel. Dalam hal ini penetapan kadar menunjukkan pengukuran komponen utama yang terkandung dalam bahan aktif. Untuk obat, karakteristik validasi yang serupa juga berlaku untuk penetapan kadar zat aktif atau komponen tertentu. Karakteristik validasi yang sama juga dapat dilakukan untuk penetapan kadar yang berkaitan dengan metode analisis lain (misal uji disolusi).
- 12.48 Metode analisis hendaklah jelas dan mudah dimengerti karena hal ini akan menentukan karakteristik validasi yang perlu dievaluasi. Karakteristik validasi yang umumnya perlu diperhatikan adalah sebagai berikut:
- akurasi;
  - presisi;
  - rpitabilitas;
  - *intermediate precision*;
  - spesifisitas;
  - batas deteksi;
  - batas kuantitasi;
  - linearitas; dan
  - rentang.
- 12.49 Validasi ulang mungkin diperlukan pada kondisi sebagai berikut:
- perubahan sintesis bahan aktif;
  - perubahan komposisi produk jadi; dan
  - perubahan metode analisis.
- b. Testing for impurities can be either a quantitative test or a limit test for the impurity in a sample. Either test is intended to accurately reflect the purity characteristics of the sample. Different validation characteristics are required for a quantitative test than for a limit test;
- c. Assay procedures are intended to measure the analyte present in a given sample. In the context of this document, the assay represents a quantitative measurement of the major component(s) in the API. For the pharmaceutical product, similar validation characteristics also apply when assaying for the active or other selected component(s). The same validation characteristics may also apply to assays associated with other analytical procedures (e.g., dissolution).
- 12.48 The objective of the analytical procedure should be clearly understood since this will govern the validation characteristics which need to be evaluated. Typical validation characteristics which should be considered are listed below:
- Accuracy;
  - Precision;
  - Repeatability;
  - Intermediate Precision;
  - Specificity;
  - Detection Limit;
  - Quantitation Limit;
  - Linearity; and
  - Range.
- 12.49 Furthermore re-validation may be necessary in the following circumstances:
- changes in the synthesis of the drug substance;
  - changes in the composition of the finished product; and
  - changes in the analytical procedure.

12.50 Tingkat validasi ulang yang diperlukan tergantung pada sifat perubahan. Perubahan tertentu lain mungkin juga memerlukan validasi ulang.

12.50 The degree of re-validation required depends on the nature of the changes. Certain other changes may require validation as well.



## ANEKS 1

### PEMBUATAN PRODUK STERIL

#### PRINSIP

Produk steril hendaklah dibuat dengan persyaratan khusus dengan tujuan memperkecil risiko pencemaran mikroba, partikulat dan pirogen, yang sangat tergantung dari ketrampilan, pelatihan dan sikap dari personil yang terlibat. Pemastian Mutu sangatlah penting dan cara pembuatan ini harus sepenuhnya mengikuti secara ketat metode pembuatan dan prosedur yang ditetapkan dengan seksama dan tervalidasi. Pelaksanaan proses akhir atau pengujian produk jadi tidak dapat dijadikan sebagai satu-satunya andalan untuk menjamin sterilitas atau aspek mutu lain.

#### UMUM

- 1 Pembuatan produk steril hendaklah dilakukan di area bersih, memasuki area ini hendaklah melalui ruang penyangga untuk personil dan/atau peralatan dan bahan. Area bersih hendaklah dijaga tingkat kebersihannya sesuai standar kebersihan yang ditetapkan dan dipasok dengan udara yang telah melewati filter dengan efisiensi yang sesuai.
- 2 Berbagai kegiatan persiapan komponen, pembuatan produk dan pengisian hendaklah dilakukan di ruang terpisah di dalam area bersih. Kegiatan pembuatan produk steril dapat digolongkan dalam dua kategori yaitu; pertama produk yang disterilkan dalam wadah akhir dan disebut juga sterilisasi akhir, kedua produk yang diproses secara aseptik pada sebagian atau semua tahap.
- 3 Area bersih untuk pembuatan produk steril digolongkan berdasarkan karakteristik

## ANNEX 1

### MANUFACTURE OF STERILE PHARMACEUTICAL

#### PRINCIPLE

The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination, much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.

#### GENERAL

- 1 The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas, entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.
- 2 The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area. Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilized, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages.
- 3 Clean areas for the manufacture of sterile products are classified

lingkungan yang dipersyaratkan. Tiap kegiatan pembuatan membutuhkan tingkat kebersihan ruangan yang sesuai dalam keadaan operasional untuk meminimalkan risiko pencemaran oleh partikulat dan/atau mikroba pada produk dan/atau bahan yang ditangani.

- 4 Kondisi “operasional” dan “non-operasional” hendaklah ditetapkan untuk tiap ruang bersih. Keadaan “non-operasional” adalah kondisi di mana fasilitas telah terpasang dan beroperasi, lengkap dengan peralatan produksi tetapi tidak ada personil. Kondisi “operasional” adalah kondisi di mana fasilitas dalam keadaan jalan sesuai modus pengoperasian yang ditetapkan dengan sejumlah tertentu personil yang sedang bekerja.

Agar tercapai kondisi “operasional” maka area tersebut hendaklah didesain untuk mencapai tingkat kebersihan udara tertentu pada kondisi “non-operasional”.

Pada pembuatan produk steril dibedakan 4 kelas kebersihan:

Kelas A: Zona untuk kegiatan yang berisiko tinggi, misalnya zona pengisian, wadah tutup karet, ampul dan vial terbuka, penyambungan secara aseptik. Umumnya kondisi ini dicapai dengan memasang unit aliran udara laminar (*laminar air flow*) di tempat kerja. Sistem udara laminar hendaklah mengalirkan udara dengan kecepatan merata berkisar 0,36 – 0,54 m/detik (nilai acuan) pada posisi kerja dalam ruang bersih terbuka.

Keadaan laminar yang selalu terjaga hendaklah dibuktikan dan divalidasi. Aliran udara searah berkecepatan lebih rendah dapat digunakan pada isolator tertutup dan kotak bersarung tangan.

Kelas B: Untuk pembuatan dan pengisian secara aseptik, kelas ini adalah lingkungan latar belakang untuk zona kelas A.

Kelas C dan D: Area bersih untuk

according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimize the risks of particulate and/or microbial contamination of the product and/or materials being handled.

- 4 The “*in operation*” and “*at rest*” states should be defined for each clean room. The “*at rest*” state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The “*in operation*” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.

In order to meet “*in operation*” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “*at rest*” occupancy state.

For the manufacture of sterile pharmaceutical products 4 grades can be distinguished.

Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications.

The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated. A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.

Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for grade A zone.

Grade C and D: Clean areas for

melakukan tahap pembuatan produk steril dengan tingkat risiko lebih rendah.

carrying out less critical stages in processing of sterile products.

Tabel 1: Contoh kegiatan yang dapat dilakukan di berbagai kelas (lihat juga Butir 16 - 23):

Table 1: Examples of operations to be carried out in the various grades (see also Sections 16 - 23):

Kelas	Contoh kegiatan untuk produk dengan sterilisasi akhir (lihat Butir 16 -18)
A	Pengisian produk, bila ada risiko di luar kebiasaan
C	Pembuatan larutan, bila ada risiko di luar kebiasaan. Pengisian produk
D	Pembuatan larutan dan penyiapan komponen sebelum proses pengisian

Grade	Examples of operations for terminally sterilized products (see Sections 16 - 18)
A	Filling of products, when unusually at risk
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling

Kelas	Contoh kegiatan pembuatan secara aseptik (lihat Butir 19 -23)
A	Pembuatan dan pengisian secara aseptik
C	Pembuatan larutan yang akan disaring
D	Penanganan komponen setelah pencucian

Grade	Examples of operations for aseptic preparations (see Sections 19 - 23)
A	Aseptic preparation and filling
C	Preparation of solutions to be filtered
D	Handling of components after washing

Tabel 2: Jumlah partikulat di udara untuk kelas di atas

Table 2: The airborne particulate classification for the above grades

Kelas	Non-operasional <sup>(b)</sup>		Operasional <sup>(b)</sup>	
	Jumlah maksimum partikel /m <sup>3</sup> yang diperbolehkan untuk kelas setara atau lebih tinggi dari <sup>(a)</sup>			
	0,5µm <sup>(d)</sup>	5µm	0,5µm <sup>(d)</sup>	5µm
A	3.500	1 <sup>(e)</sup>	3.500	1 <sup>(e)</sup>
B <sup>(c)</sup>	3.500	1 <sup>(e)</sup>	350.000	2.000
C <sup>(c)</sup>	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D <sup>(c)</sup>	3.500.000	20.000	Tidak ditetapkan <sup>(f)</sup>	Tidak ditetapkan <sup>(f)</sup>

Grade	At rest <sup>(b)</sup>		In operation <sup>(b)</sup>	
	Grade Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to or above <sup>(a)</sup>			
	0.5µm <sup>(d)</sup>	5µm	0.5µm <sup>(d)</sup>	5µm
A	3,500	1 <sup>(e)</sup>	3,500	1 <sup>(e)</sup>
B <sup>(c)</sup>	3,500	1 <sup>(e)</sup>	350,000	2,000
C <sup>(c)</sup>	350,000	2,000	3,500,000	20,000
D <sup>(c)</sup>	3,500,000	20,000	not defined <sup>(f)</sup>	not defined <sup>(f)</sup>

Catatan:

Notes:

a) Pengukuran partikel berdasarkan penggunaan alat penghitung partikel udara “diskret” (tidak kontinu) untuk mengukur konsentrasi partikel sama atau lebih tinggi dari ambang batas yang ditetapkan. Sistem pengukuran secara terus menerus hendaklah digunakan

a) Particle measurement based on the use of a discrete airborne particle counter to measure the concentration of particles at designated equal to or greater than the threshold stated. A continuous measurement system should be used for monitoring the concentration of particles

untuk memantau konsentrasi partikel di zona kelas A, dan disarankan juga untuk lingkungan kelas B.

Untuk pengukuran rutin volume sampel total yang diambil tidak kurang dari 1 m<sup>3</sup> untuk kelas A dan B dan dianjurkan juga untuk kelas C.

- b) Jumlah partikulat seperti yang tercantum pada tabel di atas untuk keadaan “non-operasional”, setelah kegiatan selesai dan tanpa personil, hendaklah dicapai segera setelah “pembersihan” yang berkisar antara 15 – 20 menit (angka acuan). Jumlah partikulat untuk kelas A “kondisi operasional” seperti yang tercantum pada tabel di atas hendaklah selalu dipertahankan tiap kali produk atau wadah terbuka terpapar ke lingkungan sekelilingnya. Ada kemungkinan jumlah partikulat tidak memenuhi standar pada titik pengisian ketika proses pengisian berlangsung, hal ini masih dapat diterima karena timbulnya partikel atau percikan (*droplets*) dari produk itu sendiri.
- c) Untuk dapat mencapai kelas kebersihan udara B, C dan D, jumlah pertukaran udara hendaklah disesuaikan dengan ukuran ruangan, dan peralatan serta personil yang ada dalam ruangan tersebut. Diperkirakan sekurang-kurangnya mempunyai pertukaran udara 20 kali per jam pada ruang dengan pola aliran yang baik. Sistem tata udara untuk kelas kebersihan ruangan A, B hendaklah dilengkapi dengan filter udara akhir yang tepat misalnya HEPA.
- d) Pedoman yang diberikan untuk jumlah partikel maksimum yang diperbolehkan pada kondisi “non-operasional” dan “operasional” kurang lebih sesuai dengan kelas kebersihan dalam EN/ISO 14644-1 pada ukuran partikel 0.5 µm.
- e) Area tersebut diharapkan sepenuhnya bebas dari partikel yang berukuran lebih besar dari 5 µm. Karena tidak mungkin untuk menunjukkan tidak adanya partikel dengan pengukuran statistik yang bermakna, maka batas ditetapkan menjadi 1 partikel/m<sup>3</sup>. Pada saat kualifikasi ruang bersih hendaklah diperlihatkan bahwa area tersebut dapat selalu memenuhi batas yang telah ditetapkan.
- grade A zone, and is recommended for the surrounding grade B areas.  
For routine testing the total sample volume should not be less than 1 m<sup>3</sup> for grade A and B areas and preferably also in grade C areas.
- b) The particulate conditions given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period of 15 - 20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations. Particulate conditions for grade A “in operation” given in the table should be maintained in the zone immediately surrounding the product whenever the product or open container is exposed to the environment. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate conformity with particulate standards at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.
- c) In order to reach the B, C and D air grades, the number of air changes should be related to the size of the room and the equipment and personnel present in the room. At least 20 air changes per hour are usually required for a room with a good flow pattern. The air system for grades A, B should be provided with appropriate terminal filters such as HEPA.
- d) The guidance given for the maximum permitted number of particles in the “at rest” and “in operation” conditions correspond approximately to the cleanliness classes in the EN/ISO 14644-1 at a particle size of 0.5 µm.
- e) These areas are expected to be completely free from particles of size greater than 5 µm. As it is impossible to demonstrate the absence of particles with any statistical significance, the limits are set to 1 particle /m<sup>3</sup>. During the clean room qualification it should be shown that the areas can be maintained within the defined limits.

- f) Persyaratan dan batas akan tergantung pada jenis kegiatan yang dilakukan.
- 5 Area tersebut hendaklah dipantau selama kegiatan berlangsung untuk mengendalikan kebersihan partikulat dari berbagai kelas terhadap.
- 6 Di mana berlangsung kegiatan aseptik, hendaklah sering dilakukan pemantauan misalnya dengan cawan papir (settle plates), pengambilan sampel udara secara volumetris (volumetric air), dan pengambilan sampel permukaan (dengan menggunakan cara apus dan cawan kontak). Pengambilan sampel selama kegiatan berlangsung hendaklah tidak memengaruhi perlindungan zona. Hasil pemantauan hendaklah menjadi bahan pertimbangan ketika melakukan pengkajian catatan bets dalam rangka pelulusan produk jadi. Permukaan tempat kerja dan personil hendaklah dipantau setelah suatu kegiatan kritis selesai dilakukan. Pemantauan tambahan secara mikrobiologis juga dibutuhkan di luar kegiatan produksi misalnya setelah validasi sistem, pembersihan dan sanitasi.

- f) The requirements and limits will depend on the nature of the operations carried out.
- 5 The areas should be monitored during operation in order to control the particulate cleanliness of the various grades.
- 6 Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation should not interfere with zone protection. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitation.

Tabel 3: Batas mikroba yang disarankan untuk pemantauan area bersih selama kegiatan berlangsung

Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba (*)				
Kelas	Sampel udara cfu/m <sup>3</sup>	Cawan papir (dia. 90 mm) cfu/4 jam (**)	Cawan kontak (dia. 55 mm) cfu/plate	Sarung tangan 5 jari cfu/sarung tangan
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Catatan: (\*) Ini adalah nilai rata-rata.  
 (\*\*) Cawan papir dapat dipaparkan kurang dari 4 jam

- 7 Batas waspada (*alert limit*) dan batas bertindak (*action limit*) hendaklah ditetapkan sebagai hasil pemantauan

Table 3: Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation

Recommended limits for microbial contamination (*)				
Grade	Air sample cfu/m <sup>3</sup>	Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours (**)	Contact plates (diam. 55 mm) cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/gloves
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Notes: (\*) These are average values.  
 (\*\*) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours

- 7 Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological

jumlah partikulat dan mikroba. Bila batas tersebut dilampaui, maka prosedur tetap hendaklah menguraikan tindakan perbaikan yang harus dilakukan.

monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

### TEKNOLOGI ISOLATOR

- 8 Penggunaan teknologi isolator dimaksudkan untuk memperkecil intervensi manusia pada area proses yang mungkin dapat mengakibatkan penurunan risiko pencemaran mikroba, dari lingkungan, secara signifikan terhadap produk yang dibuat secara aseptik. Ada berbagai desain isolator dan alat transfer. Isolator dan lingkungan sekitarnya hendaklah didesain sedemikian rupa sehingga mutu udara yang dipersyaratkan untuk zona tersebut dapat dicapai. Isolator dibuat dari berbagai bahan yang tahan terhadap tusukan dan kebocoran. Alat transfer bervariasi dari desain satu pintu, dua pintu sampai ke sistem tertutup secara sempurna yang disatukan dengan mekanisme sterilisasi.
- 9 Transfer bahan ke dalam dan ke luar unit merupakan sumber kontaminasi yang paling potensial. Secara umum, area di dalam isolator merupakan zona lokal untuk melakukan manipulasi yang berisiko tinggi, meskipun *laminar air flow* bisa tidak ada di area kerja ini. Kelas udara yang diperlukan untuk lingkungan latar belakang tergantung pada desain isolator tersebut serta penggunaannya. Hal tersebut hendaklah dikendalikan dan untuk proses aseptik setidaknya kelas D.
- 10 Isolator hendaklah digunakan hanya setelah dilakukan validasi yang sesuai. Validasi hendaklah mempertimbangkan semua faktor kritis dari teknologi isolator, misalnya mutu udara di dalam dan di luar (latar belakang) isolator, sanitasi isolator, proses transfer dan kedekatan isolator.
- 11 Pemantauan hendaklah dilakukan secara

### ISOLATOR TECHNOLOGY

- 8 The utilization of isolator technology to minimize human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realized. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilization mechanisms.
- 9 The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high risk manipulations, although it is recognized that laminar air flow may not exist in the working zone of all such devices. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing be at least grade D.
- 10 Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.
- 11 Monitoring should be carried out

rutin dan mencakup uji kebocoran isolator dan sistem sarung tangan/lengan yang sering.

routinely and include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeve system.

### **TEKNOLOGI PENIUPAN/PENGISIAN/ PENYEGELAN**

- 12 Mesin peniup/pengisi/penyegel merupakan satu rangkaian mesin, di mana dalam suatu operasi yang kontinu, wadah produk dibentuk dari granulat termoplastis, diisi dan kemudian disegel, semua ini dilakukan oleh satu unit mesin otomatis.
- 13 Mesin peniup/pengisi/penyegel yang digunakan untuk produksi aseptik yang dilengkapi dengan *air shower* yang efektivitasnya sama dengan kelas A dapat dipasang dalam lingkungan minimal kelas C, dengan syarat mengenakan pakaian kerja kelas A/B. Mesin yang digunakan untuk pembuatan produk dengan sterilisasi akhir hendaklah dipasang dalam lingkungan minimal kelas D.
- 14 Lingkungan kerja hendaklah memenuhi persyaratan jumlah partikel dan mikroba pada kondisi “non-operasional” dan persyaratan jumlah mikroba hanya pada saat beroperasi.
- 15 Disebabkan teknologi khusus ini, perhatian khusus hendaklah diberikan minimal pada hal berikut: desain dan kualifikasi peralatan, validasi dan reproduktibilitas dari pembersihan-di-tempat (*cleaning-in-place*) dan sterilisasi-di-tempat (*sterilization-in-place*), tingkat kebersihan lingkungan latar belakang di mana peralatan tersebut ditempatkan, pelatihan dan pakaian kerja operator, serta intervensi terhadap zona kritis mesin termasuk proses perakitan aseptik sebelum memulai proses pengisian.

### **PRODUK YANG DISTERILISASI AKHIR**

- 16 Penyiapan komponen dan sebagian besar produk, yang memungkinkan untuk disaring dan disterilisasi, hendaklah dilakukan di lingkungan minimal kelas D

### **BLOW / FILL/ SEAL TECHNOLOGY**

- 12 Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine.
- 13 Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A / B clothing is used. The equipment used for the production of products for terminal sterilization should be installed in at least a grade D environment.
- 14 The environment should comply with the particle and microbial number limits “at rest” and the microbial number limit only when in operation.
- 15 Because of this special technology particular attention should be paid to at least the following: equipment design and qualification, validation and reproducibility of *cleaning-in-place* and *sterilization-in-place*, background clean room environment in which the equipment is located, operator training and clothing, and interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling.

### **TERMINALLY STERILIZED PRODUCTS**

- 16 Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate

untuk mengurangi risiko cemaran mikroba dan partikulat. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena cemaran mikroba, misalnya, produk yang secara aktif mendukung pertumbuhan mikroba atau harus didiamkan selama beberapa saat sebelum sterilisasi atau terpaksa diproses dalam tangki tidak tertutup, maka penyiapan hendaklah dilakukan di lingkungan kelas C.

- 17 Pengisian produk yang akan disterilisasi akhir hendaklah dilakukan di lingkungan minimal kelas C. Bila ada risiko terhadap produk yang di luar kebiasaan yaitu karena cemaran dari lingkungan, misalnya karena kegiatan pengisian berjalan lambat atau wadah berleher-lebar atau terpaksa terpapar lebih dari beberapa detik sebelum ditutup, pengisian hendaklah dilakukan di zona kelas A dengan latar belakang minimal kelas C.
- 18 Penyiapan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi pada umumnya hendaklah dilakukan di lingkungan kelas C sebelum disterilisasi akhir.

#### PEMBUATAN SECARA ASEPTIK

- 19 Komponen setelah dicuci hendaklah ditangani di lingkungan minimal kelas D. Penanganan bahan awal dan komponen steril, kecuali pada proses selanjutnya untuk disterilisasi atau disaring dengan menggunakan filter mikroba, hendaklah dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B.
- 20 Proses pembuatan larutan yang akan disterilisasi secara filtrasi hendaklah dilakukan di lingkungan kelas C; bila tidak dilakukan filtrasi, penyiapan bahan dan produk hendaklah dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B.
- 21 Penanganan dan pengisian produk yang

contamination, suitable for filtration and sterilization. Where there is unusual risk to the product because of microbial contamination, for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilization or is necessarily processed not mainly in closed vessels, preparation should be done in a grade C environment.

- 17 Filling of products for terminal sterilization should be done in at least a grade C environment. Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a grade A zone with at least a grade C background.
- 18 Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be done in a grade C environment before terminal sterilization.

#### ASEPTIC PREPARATION

- 19 Components after washing should be handled in at least a grade D environment. Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilization or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a grade A environment with grade B background.
- 20 Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process should be done in a grade C environment; if not filtered, the preparation of materials and products should be done in a grade A environment with a grade B background.
- 21 Handling and filling of aseptically



dibuat secara aseptik hendaklah dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B.

- 22 Transfer wadah setengah-tertutup, yang akan digunakan dalam proses beku-kering (*freeze drying*) hendaklah, sebelum proses penutupan dengan stopper selesai, dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B atau dalam nampan (*tray*) transfer yang tertutup di lingkungan kelas B.
- 23 Pembuatan dan pengisian salep, krim, suspensi dan emulsi hendaklah dilakukan di lingkungan kelas A dengan latar belakang kelas B, apabila produk terpapar dan tidak akan disaring.

prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background.

- 22 Transfer of partially closed containers, as used in freeze drying, should, prior to the completion of stoppering, be done either in a grade A environment with grade B background or in sealed transfer trays in a grade B environment.
- 23 Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a grade A environment, with a grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.

## PERSONIL

- 24 Hanya personil dalam jumlah terbatas yang diperlukan boleh berada di area bersih; hal ini penting khususnya pada proses aseptik. Inspeksi dan pengawasan hendaklah dilaksanakan sedapat mungkin dari luar area bersih.
- 25 Personil yang bekerja di area bersih dan steril hendaklah dipilih secara seksama untuk memastikan bahwa mereka dapat diandalkan untuk bekerja dengan penuh disiplin dan tidak mengidap suatu penyakit atau dalam kondisi kesehatan yang dapat menimbulkan bahaya pencemaran mikrobiologis terhadap produk.
- 26 Semua personil (termasuk bagian pembersihan dan perawatan) yang akan bekerja di area tersebut hendaklah mendapat pelatihan teratur dalam bidang yang berkaitan dengan pembuatan produk steril yang benar, termasuk mengenai higiene dan pengetahuan dasar mikrobiologi. Bila personil dari luar yang tidak pernah menerima pelatihan seperti di atas (misalnya kontraktor bangunan atau perawatan), yang harus masuk ke dalam area bersih, perhatian khusus hendaklah

## PERSONNEL

- 24 Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.
- 25 Personnel required to work in clean and sterile areas should be selected with care to ensure that they may be relied upon to observe the appropriate disciplines and are not subject to any disease or condition which would present any microbiological hazard to the product.
- 26 All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products, including reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be

- diberikan dengan instruksi dan pengawasan.
- 27 Staf yang bekerja dengan bahan yang berasal dari jaringan hewan atau biakan mikroba selain dari yang digunakan dalam proses pembuatan yang berlaku (*the current manufacturing process*) hendaklah tidak memasuki area produk-steril kecuali mematuhi prosedur masuk yang ketat dan rinci.
- 28 Standar higiene perorangan dan kebersihan yang tinggi adalah esensial. Personil yang terlibat dalam pembuatan produk steril hendaklah diinstruksikan untuk melaporkan semua kondisi kesehatan yang dapat menyebabkan penyebaran cemaran yang tidak normal jumlah dan jenisnya; pemeriksaan kesehatan secara berkala perlu dilakukan. Tindakan yang diambil terhadap personil yang dapat menimbulkan bahaya pencemaran mikrobiologis hendaklah diputuskan oleh personil kompeten yang ditunjuk.
- 29 Pakaian dari rumah tidak boleh dibawa masuk ke area bersih, dan personil yang memasuki kamar ganti pakaian hendaklah sudah mengenakan pakaian kerja reguler standar.
- 30 Pakaian kerja reguler hendaklah tidak dibawa masuk ke dalam kamar ganti pakaian yang berhubungan dengan ruang berkelas B dan C. Untuk tiap personil yang bekerja di kelas A/B, pakaian kerja steril (disterilkan atau disanitasi dengan memadai) hendaklah disediakan untuk tiap sesi kerja. Sarung tangan hendaklah secara rutin didisinfeksi selama bekerja. Masker dan sarung tangan hendaklah diganti paling sedikit pada tiap sesi kerja.
- 31 Penggantian dan pencucian hendaklah mengikuti prosedur tertulis yang didesain untuk meminimalkan kontaminasi pada pakaian area bersih atau membawa masuk kontaminan ke area bersih.
- 32 Arloji, kosmetika dan perhiasan hendaklah tidak dipakai di area bersih
- taken over their instruction and supervision.
- 27 Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed.
- 28 High standards of personnel hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable. Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.
- 29 Outdoor clothing should not be brought into clean areas, and personnel entering changing rooms should already be clad in standard regular working clothes.
- 30 Regular working clothes should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilized or adequately sanitized) protective garments should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least at every working session
- 31 Changing and washing should follow a written procedure designed to minimize contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.
- 32 Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas

33 Personil yang memasuki area bersih atau area steril hendaklah mengganti dan mengenakan pakaian khusus yang juga mencakup penutup kepala dan kaki. Pakaian ini tidak boleh melepaskan serat atau bahan partikulat dan hendaklah mampu menahan partikel yang dilepaskan oleh tubuh. Pakaian ini hendaklah nyaman dipakai dan agak longgar untuk mengurangi gesekan. Pakaian ini hanya boleh dipakai di area bersih atau area steril yang relevan.

34 Pakaian dan mutunya hendaklah disesuaikan dengan proses dan kelas kebersihan area kerja. Pakaian tersebut hendaklah dipakai sesuai dengan tujuannya untuk melindungi produk dari kontaminasi.

Penjelasan pakaian kerja yang dipersyaratkan untuk tiap kelas adalah sebagai berikut:

Kelas D: Rambut - dan jika relevan - janggut hendaklah ditutup. Pakaian pelindung reguler, sepatu yang sesuai atau penutup sepatu hendaklah dikenakan. Perlu diambil tindakan pencegahan yang sesuai untuk menghindarkan kontaminasi yang berasal dari bagian luar area bersih.

Kelas C: Rambut - dan jika relevan - janggut dan kumis hendaklah ditutup. Pakaian model terusan atau model celana-baju, yang bagian pergelangan tangannya dapat diikat, memiliki leher tinggi dan sepatu atau penutup sepatu yang sesuai hendaklah dikenakan. Pakaian kerja ini hendaklah tidak melepaskan serat atau bahan partikulat.

Kelas A/B: Penutup kepala hendaklah menutup seluruh rambut - dan jika relevan - janggut dan kumis. Penutup kepala hendaklah diselipkan ke dalam leher baju. Penutup muka hendaklah dipakai untuk mencegah penyebaran percikan. Model terusan atau model celana-baju, yang bagian pergelangan tangannya dapat diikat, memiliki leher tinggi hendaklah

33 Personnel entering clean or sterile areas should change into special garment which include head and foot wear. These garments should shed virtually no fibers or particulate matter, and retain particles shed by the body. They should be comfortable to wear, and loose fitting to reduce abrasion.

The garments should be (the 5 (14 (10) 5) 13.9.2 s Inakricted

dikenakan. Hendaklah dipakai sarung tangan plastik atau karet steril yang bebas serbuk dan penutup kaki steril atau didisinfeksi. Ujung celana hendaklah diselipkan ke dalam penutup kaki dan ujung lengan baju diselipkan ke dalam sarung tangan. Pakaian pelindung ini hendaklah tidak melepaskan serat atau bahan partikulat dan mampu menahan partikel yang dilepaskan dari tubuh.

- 35 Pakaian untuk area bersih hendaklah dicuci dan ditangani sedemikian rupa sehingga tidak menyebabkan kontaminan tambahan yang kemudian akan terlepas. Cara penanganan ini hendaklah mengikuti prosedur tertulis. Sebaiknya tersedia fasilitas khusus untuk pencucian pakaian area bersih. Penanganan yang tidak tepat terhadap pakaian area bersih akan merusak serat dan dapat meningkatkan risiko pelepasan partikel.
- 36 Hanya personil yang berwenang yang boleh memasuki area bangunan dan fasilitas dengan akses terbatas.

powdered rubber or plastic gloves and sterilized or disinfected footwear should be worn. Trouser-bottoms should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.

- 35 Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles.
- 36 Only authorized personnel should enter those areas of the buildings and facilities designated as limited-access areas.

## BANGUNAN DAN FASILITAS

- 37 Semua bangunan dan fasilitas hendaklah, sedapat mungkin, didesain untuk mencegah masuknya personil yang melakukan pengawasan dan pengendalian bila tidak diperlukan. Area kelas B hendaklah didesain sehingga semua kegiatan dapat diamati dari luar.
- 38 Di area bersih, semua permukaan yang terpapar hendaklah halus, kedap air dan tidak retak untuk mengurangi pelepasan atau akumulasi partikel atau mikroba dan untuk memungkinkan penggunaan berulang bahan pembersih dan bahan disinfektan.
- 39 Untuk mengurangi akumulasi debu dan memudahkan pembersihan hendaklah tidak ada bagian yang sukar dibersihkan dan lis yang menonjol, rak, lemari dan peralatan hendaklah dalam jumlah terbatas. Pintu hendaklah didesain untuk

## PREMISES

- 37 All premises should, as far as possible, be designed to avoid the unnecessary entry of supervisory or control personnel. Grade B areas should be designed so that all operations can be observed from outside.
- 38 In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.
- 39 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those

menghindarkan bagian yang tersembunyi dan sukar dibersihkan; pintu sorong hendaklah dihindarkan karena alasan tersebut.

uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.

- 40 *False ceilings* hendaklah disegel untuk mencegah pencemaran dari ruang di atasnya.
- 41 Pipa dan saluran serta sarana pendukung lain hendaklah dipasang dengan tepat sehingga tidak menimbulkan tempat tersembunyi yang sukar dibersihkan.
- 42 Bak cuci dan drainase hendaklah dilarang di area kelas C, B dan A. Di area lain, penyekat udara hendaklah dipasang di antara mesin atau bak cuci dan drainase. Saluran pembuangan untuk daerah yang lebih rendah tingkat kebersihannya, jika dipasang, hendaklah dilengkapi dengan jebakan yang efektif atau penutup air untuk mencegah aliran balik. Semua saluran air hendaklah terbuka dan mudah dibersihkan serta dihubungkan dengan drainase luar dengan tepat untuk mencegah masuknya cemaran mikrobiologis.
- 43 Ruang ganti pakaian hendaklah hanya digunakan untuk personil dan tidak digunakan untuk lalu lintas bahan, wadah dan peralatan.
- 44 Ruang ganti pakaian hendaklah didesain seperti ruang penyangga dan digunakan sebagai pembatas fisik untuk berbagai tahap penggantian pakaian dan memperkecil cemaran mikroba dan partikulat terhadap pakaian pelindung. Ruang ganti tersebut hendaklah dibilas secara efektif dengan udara yang telah tersaring. Tahap terakhir dari ruang ganti hendaklah, pada kondisi "non-operasional", mempunyai tingkat kebersihan yang sama dengan ruang berikutnya. Penggunaan ruang ganti terpisah untuk memasuki dan meninggalkan daerah bersih kadang-kadang diperlukan. Pada umumnya hendaklah fasilitas pencucian tangan disediakan hanya pada tahap awal ruang ganti pakaian.
- 40 False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.
- 41 Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.
- 42 Sinks and drains should be prohibited in grade C, B and A areas. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms should be fitted with traps or water seals to prevent back-flow. Any floor channels should be open and easily cleanable and be connected to drains outside the area in a manner that prevents the ingress of microbiological contaminants.
- 43 Changing room should be for personnel only and should not be used for passage of materials, containers and equipment.
- 44 Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimize microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the "at rest" state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.

- 45 Pintu-pintu ruang penyangga hendaklah tidak dibuka secara bersamaan. Sistem interlock atau sistem peringatan visual dan/atau audio hendaklah dioperasikan untuk mencegah terbukanya lebih dari satu pintu pada saat yang bersamaan.
- 46 Pasokan udara yang disaring hendaklah dapat menjaga perbedaan tekanan positif dan aliran udara ke area sekelilingnya yang berkelas kebersihan lebih rendah pada seluruh kondisi “operasional” dan hendaklah dapat membilas area tersebut dengan efektif. Ruang bersebelahan dengan kelas kebersihan yang berbeda hendaklah mempunyai perbedaan tekanan berkisar 10 - 15 pascal (nilai acuan). Perhatian khusus hendaklah diberikan untuk perlindungan kepada zona yang mempunyai risiko tertinggi, yaitu, daerah yang udaranya berhubungan langsung dengan produk dan komponen yang telah dibersihkan yang akan bersentuhan dengan produk. Berbagai rekomendasi mengenai pasokan udara dan perbedaan tekanan mungkin memerlukan modifikasi bila diperlukan untuk menahan beberapa bahan, misalnya bahan yang bersifat patogenis, bertoksisitas tinggi, radioaktif, bahan atau produk berupa virus atau berupa bakteri hidup. Dekontaminasi fasilitas tersebut dan pengolahan udara yang keluar dari area bersih mungkin diperlukan untuk beberapa kegiatan.
- 47 Hendaklah dibuktikan bahwa pola aliran-udara tidak menimbulkan risiko pencemaran, misalnya perhatian hendaklah diberikan untuk memastikan bahwa aliran-udara tidak menyebarkan partikel dari “personil yang menimbulkan partikel”, kegiatan atau mesin ke zona yang mempunyai risiko lebih tinggi terhadap produk.
- 48 Sistem peringatan hendaklah tersedia untuk mengindikasikan kegagalan pasokan udara. Indikator perbedaan tekanan udara hendaklah dipasang di antara area di mana hal tersebut sangat penting. Perbedaan tekanan udara ini hendaklah dicatat secara teratur atau didokumentasikan.
- 45 Airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system or a visual and / or audible warning system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.
- 46 A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10 - 15 pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed. The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.
- 47 It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle-generating person, operation or machine to a zone of higher product risk.
- 48 A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise

- 49 Suhu dan kelembaban ruangan hendaklah dijaga pada tingkat yang tidak menyebabkan personil berkeringat secara berlebihan dalam pakaian kerjanya.
- 50 Sistem mekanis atau listrik untuk komunikasi lisan dari dan ke area kegiatan steril hendaklah didesain dan dipasang dengan tepat sehingga mudah dibersihkan dan didisinfeksi secara efektif.
- 51 Area bersih untuk kegiatan produksi steril hendaklah tidak digunakan untuk melaksanakan kegiatan pengujian sterilitas dan pengujian mikrobiologis lain.
- 52 Pertimbangan perlu diberikan untuk membatasi akses yang tidak diperlukan ke area pengisian kritis, misalnya zona pengisian kelas A dengan memasang barrier fisik,

#### PERALATAN

- 53 Ban berjalan tidak boleh menembus sekat yang membatasi area kelas A atau B dengan ruang proses yang mempunyai standar kebersihan lebih rendah, kecuali ban berjalan tersebut dapat secara terus-menerus disterilkan (misalnya melalui terowongan sterilisasi).
- 54 Sedapat mungkin peralatan yang digunakan untuk memproses produk steril hendaklah dipilih supaya dapat disterilisasi secara efektif dengan menggunakan uap, atau panas kering atau metode lain.
- 55 Peralatan, fitting dan sarana lain, sejauh memungkinkan, hendaklah dirancang dan dipasang sedemikian rupa sehingga kegiatan, perawatan dan perbaikan dapat dilaksanakan dari luar area bersih. Jika proses sterilisasi diperlukan hendaklah dilakukan setelah perakitan kembali selesai, bila memungkinkan.
- 56 Bila standar kebersihan tidak dapat dipertahankan saat dilakukan pekerjaan

documented.

- 49 Room temperature and humidity should be maintained at a level which will not cause excessive sweating of operators clad in protective garments.
- 50 Electrical or mechanical systems for oral communication from and to sterile operation areas should be designed and installed so that they may be effectively cleaned and disinfected.
- 51 The same clean areas for sterile operation should not be used for sterility, or other microbiological test operations
- 52 Consideration should be given to restricting unnecessary access to critical filling areas, e.g. grade A filling zones, by means of a physical barrier.

#### EQUIPMENT

- 53 Conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilized (e.g. in a sterilizing tunnel).
- 54 Whenever possible, equipment used for processing sterile products should be chosen so that it can be effectively sterilized by steam or dry heat or other methods.
- 55 As far as practicable, equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. If sterilization is required, it should be carried out after complete reassembly wherever possible.
- 56 When equipment maintenance has been carried out within the clean area,

perawatan yang diperlukan di dalam ruang bersih, ruang tersebut hendaklah dibersihkan, didisinfeksi dan/atau disterilkan sebelum proses dimulai kembali.

- 57 Instalasi pengolahan dan sistem distribusi air hendaklah didesain, dikonstruksi dan dirawat untuk menjamin agar air yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu yang sesuai. Hendaklah dipertimbangkan agar perawatan sistem air mencakup program pengujian yang diperlukan. Sistem hendaklah tidak dioperasikan melampaui kapasitas yang dirancang.
- 58 Hendaklah dilakukan validasi dan perawatan terencana terhadap semua peralatan seperti sterilisator, sistem penanganan dan penyaringan udara, ventilasi udara dan filter gas serta sistem pengolahan, penyimpanan dan pendistribusian air; persetujuan untuk penggunaan kembali setelah dilakukan perawatan harus dicatat.

## SANITASI

- 59 Sanitasi area bersih sangatlah penting. Area tersebut hendaklah dibersihkan secara menyeluruh sesuai program tertulis. Bila menggunakan disinfektan hendaklah memakai lebih dari satu jenis. Pemantauan hendaklah dilakukan secara berkala untuk mendeteksi perkembangan galur mikroba yang resisten. Dengan mempertimbangkan efektivitasnya yang terbatas, lampu ultraviolet hendaklah tidak digunakan untuk menggantikan disinfektan kimiawi.
- 60 Disinfektan dan detergen hendaklah dipantau terhadap cemaran mikroba; hasil pengenceran hendaklah ditempatkan dalam wadah yang telah dicuci bersih dan hanya boleh disimpan dalam jangka waktu yang telah ditentukan, kecuali bila disterilkan. Disinfektan dan deterjen yang digunakan untuk area kelas A dan B hendaklah disterilkan sebelum digunakan.

the area should be cleaned, disinfected and/or sterilized where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or a sepsis have not been maintained during the work.

- 57 Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. Consideration should be given to include a testing programme in the maintenance of a water system. The system should not be operated beyond their designed capacity.
- 58 All equipment such as sterilizers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment system, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance; its approved use following maintenance should be recorded.

## SANITATION

- 59 The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains of micro organisms. In view of its limited effectiveness, ultraviolet light should not be used as a substitute for chemical disinfection.
- 60 Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilized. Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterilized prior to use.



- 61 Fumigasi dalam area bersih dapat bermanfaat untuk mengurangi kontaminasi mikrobiologis pada tempat yang tidak terjangkau.
- 62 Untuk mengendalikan kebersihan mikrobiologis dari berbagai tingkat kebersihan pada saat kegiatan berlangsung, area bersih hendaklah dipantau. Saat kegiatan aseptik berlangsung, pemantauan hendaklah dilakukan sesering mungkin dengan metode cawan papar, pengambilan sampel udara secara volumetris (*volumetric air*), dan pengambilan sampel permukaan (cara apus dan cawan kontak). Area bersih hendaklah tidak terkontaminasi oleh kegiatan pengambilan sampel saat melakukan pemantauan. Hasil pemantauan hendaklah dipakai untuk bahan pertimbangan saat dilakukan peninjauan catatan bets untuk pelulusan produk jadi. Hendaklah dilakukan pemantauan terhadap permukaan dan personil setelah proses kritis.
- 63 Hendaklah ditentukan batas deteksi cemaran mikrobiologis untuk batas waspada dan batas bertindak, dan untuk pemantauan tren mutu udara di dalam area bersih. Batas, yang diberikan dalam satuan pembentuk koloni (*colony forming units - cfu*), untuk pemantauan mikrobiologis dalam area bersih disajikan pada Tabel 3. Cara pengambilan sampel dan angka pada tabel adalah untuk informasi dan tidak untuk dipakai sebagai spesifikasi.
- 61 Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.
- 62 In order to control the microbiological cleanliness of the various grades in operation, the clean areas should be monitored. Where aseptic operations are performed, monitoring should be frequent and methods such as settle plates, and volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates) should be used. The areas should not be contaminated through the sampling methods used in the operations. The results of monitoring should be considered when batch documentation for release of the finished product is reviewed. Both surfaces and personnel should be monitored after critical operations.
- 63 Levels (limits) of detection of microbiological contamination should be established for alert and action purposes, and for monitoring the trends in air quality in the facility. Limits expressed in colony forming units (CFU) for the microbiological monitoring of clean areas in operation are given in Table 3. The sampling methods and numerical values included in the table are not intended to represent specifications, but are for information only.

**AIR**

- 64 Air yang dipakai untuk membuat produk steril termasuk penyimpanan dan sistem pemasokannya hendaklah selalu dikendalikan untuk menjamin bahwa spesifikasi yang sesuai dicapai selama seluruh pengoperasian.
- 65 Air untuk Injeksi hendaklah diolah, disimpan dan didistribusikan dengan cara

**WATER**

- 64 Water used in production of sterile products including its storage and supply system should be controlled to assure that it will meet appropriate specification for each operation.
- 65 Water for Injection should be produced, stored and distributed in a manner

yang dapat mencegah pertumbuhan mikroba, misalnya disirkulasi dengan konstan pada suhu di atas 70°C atau tidak lebih dari 4°C.  
Bila Air untuk Injeksi tidak disirkulasikan, hendaklah dibuang setelah 24 jam.

- 66 Air untuk Injeksi hendaklah disimpan dalam wadah yang bersih, steril, non-reaktif, non-absorptif, non-aditif dan terlindung dari pencemaran.
- 67 Air untuk Injeksi hendaklah diproduksi melalui cara penyulingan atau cara lain yang akan menghasilkan mutu yang sama.
- 68 Sumber air, peralatan pengolahan air dan air hasil pengolahan hendaklah dipantau secara teratur terhadap pencemaran kimiawi, biologis dan, bila perlu, terhadap cemaran endotoksin untuk menjamin agar air memenuhi spesifikasi yang sesuai dengan peruntukannya. Hasil pemantauan dan tindakan penanggulangan yang dilakukan hendaklah didokumentasikan.
- 69 Air untuk Injeksi yang digunakan untuk formulasi diperlakukan sebagai bahan awal.
- 70 Alat perekam hendaklah digunakan untuk memantau suhu penyimpanan.

## PENGOLAHAN

- 71 Hendaklah dilakukan tindakan pencegahan untuk mengurangi pencemaran pada seluruh tahap pengolahan termasuk tahap sebelum proses sterilisasi.
- 72 Pembuatan produk yang berasal dari sumber mikrobiologis hendaklah tidak diproses atau diisi di area yang digunakan untuk pembuatan obat lain; namun, vaksin yang mengandung organisme mati atau ekstrak bakterial dapat diisikan ke dalam wadah-wadah, di dalam bangunan dan fasilitas yang sama dengan obat steril lain, setelah proses inaktivasi yang tervalidasi dan pembersihan menurut prosedur yang tervalidasi.

which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C or not more than 4°C.  
If Water for Injection is not circulated, it should be discarded after 24 hours.

- 66 Water for Injection should be stored in clean, sterile, non-reactive, non-absorptive, non-additive containers and protected from contamination.
- 67 Water for Injection should be produced either by distillation or other means that will produce the same quality.
- 68 Water sources, water treatment equipment and treated water should be monitored regularly for chemical and biological contamination and, as appropriate, for endotoxins contamination to ensure that the water complies with the specifications appropriate to its use. Records should be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.
- 69 Water for Injection used in formulations should be controlled as a starting material.
- 70 Recording devices should be used to monitor storage temperature.

## PROCESSING

- 71 Precautions to minimize contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilization.
- 72 Preparations of microbiological origin should not be made or filled in areas used for the processing of other pharmaceutical products; however, vaccines consisting of dead organisms or of bacterial extracts may be dispensed into containers, after validated inactivation and validated cleaning procedures, in the same premises as other sterile pharmaceutical products.

- 73 Validasi proses aseptik hendaklah mencakup uji simulasi proses menggunakan media pertumbuhan (*media fill*). Pemilihan media pertumbuhan hendaklah dilakukan berdasarkan bentuk sediaan dan selektivitas, kejernihan, konsentrasi dan cara sterilisasi yang sesuai untuk media tersebut. Uji simulasi proses hendaklah dilakukan semirip mungkin dengan proses rutin pembuatan aseptik dan mencakup semua langkah kritis pada tahap pembuatan berikutnya. Perlu juga dipertimbangkan berbagai intervensi yang diperkirakan akan terjadi saat produksi normal termasuk kondisi terburuk. Uji simulasi proses sebagai validasi awal hendaklah dilakukan dengan tiga uji simulasi berturut-turut yang berhasil per *shift*, dan diulangi dengan interval yang ditetapkan dan bila ada perubahan signifikan pada sistem tata udara, peralatan, proses dan jumlah *shift*. Biasanya uji simulasi proses dilakukan dua kali setahun untuk tiap *shift* dan proses. Jumlah wadah yang digunakan untuk *media fill* hendaklah cukup memungkinkan evaluasi absah. Untuk betas ukuran kecil, jumlah wadah untuk *media fill* hendaklah minimal sama dengan ukuran betas produk. Target hendaklah dengan pertumbuhan nol, tapi tingkat kontaminasi kurang dari 0,1% dengan tingkat kepercayaan 95% dapat diterima. Industri farmasi hendaklah menentukan batas waspada dan batas bertindak. Tiap kontaminasi hendaklah diinvestigasi.
- 74 Perhatian hendaklah diberikan bahwa dengan melaksanakan validasi tidak berarti dapat melakukan kompromi terhadap proses.
- 75 Untuk menghindari penyebaran partikel dan mikroba secara berlebihan, kegiatan dalam area bersih, terutama saat berlangsung proses aseptik, hendaklah dibatasi dan gerakan personil hendaklah terkendali, hati-hati dan sistematis. Suhu dan kelembaban lingkungan hendaklah
- 73 Validation of aseptic processing should include a process simulation test using a nutrient medium (*media fill*). Selection of the nutrient medium should be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilization of the nutrient medium. The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical subsequent manufacturing steps. It should also take into account various interventions known to occur during normal production as well as worst case situations. Process simulation tests should be performed as initial validation with three consecutive satisfactory simulation tests per shift and repeated at defined intervals and after any significant modification to the HVAC system, equipment, process and number of shifts. Normally process simulation tests should be repeated twice a year per shift and process. The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth but a contamination rate of less than 0.1% with 95% confidence limit is acceptable. The manufacturer should establish alert and action limits. Any contamination should be investigated.
- 74 Care should be taken that any validation does not compromise the processes.
- 75 Activities in clean areas and especially when aseptic operations are in progress should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical, to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous

- tidak tinggi sehingga mengganggu kenyamanan akibat sifat pakaian yang dikenakan.
- 76 Cemaran mikroba bahan awal hendaklah minimal. Spesifikasi bahan awal hendaklah mencakup persyaratan kandungan mikroba bila kebutuhan untuk itu telah ditunjukkan melalui hasil pemantauan.
- 77 Wadah dan bahan yang dapat membentuk partikel hendaklah dibatasi jumlahnya di dalam area bersih dan disingkirkan saat proses aseptik sedang berlangsung.
- 78 Di mana dapat dilakukan hendaklah diambil tindakan untuk mengurangi kontaminasi partikulat terhadap produk jadi.
- 79 Komponen, wadah dan peralatan, setelah proses pembersihan/pencucian akhir, hendaklah ditangani sedemikian rupa sehingga tidak terjadi re-kontaminasi. Tahap pengolahan komponen, wadah produk ruahan dan peralatan hendaklah diberi identitas yang benar.
- 80 Interval baik antara pencucian dan pengeringan serta sterilisasi komponen, wadah dan peralatan maupun antara sterilisasi dan penggunaannya hendaklah sesingkat mungkin dan diberi batas waktu yang sesuai dengan kondisi penyimpanan tervalidasi.
- 81 Jarak waktu antara awal pembuatan larutan dan sterilisasi atau filtrasi melalui filter mikroba hendaklah sesingkat mungkin. Batas waktu maksimum hendaklah ditentukan dengan mempertimbangkan komposisinya dan metode penyimpanan yang ditentukan. Volume larutan ruahan hendaklah tidak lebih besar daripada jumlah yang dapat diisi dalam satu hari dan hendaklah diisi ke dalam wadah akhir serta disterilisasi dalam satu hari kerja, kecuali dilakukan tindakan penyimpanan khusus.
- activity. The ambient temperature and humidity should not be comfortably high because of the nature of the garments worn.
- 76 Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for micro-biological quality when the need for this has been indicated by monitoring.
- 77 Containers and materials liable to generate particles should be minimized in clean areas and avoided completely when aseptic work is in progress.
- 78 Where appropriate, measures should be taken to minimize the particulate contamination of the end product.
- 79 Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not re-contaminated. The stage of processing of components, bulk product containers and equipment should be properly identified.
- 80 The interval between the washing and drying and the sterilization of components, containers and equipment as well as between their sterilization and use should be as short as possible and subject to a time-limit appropriate to the validated storage conditions.
- 81 The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter should be minimised. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage. Unless special storage precautions are taken, bulk solutions should have no greater volume than can be filled in one day and should be filled into final containers and sterilized within one

working day.

- 82 Semua gas yang dialirkan ke dalam larutan atau digunakan untuk “menyelimuti” produk hendaklah dilewatkan melalui filter sterilisasi.
- 83 *Bioburden* hendaklah dipantau sebelum proses sterilisasi. Hendaklah ditetapkan batas besarnya kontaminasi sebelum proses sterilisasi yang dikaitkan dengan efisiensi metode sterilisasi yang digunakan. Bila diperlukan, hendaklah dilakukan pemantauan terhadap cemaran pirogen. Semua sediaan cair, khususnya larutan infus volume besar, hendaklah dilewatkan melalui filter mikroba yang, jika mungkin, dipasang dekat sebelum proses pengisian. Bilamana larutan dalam air disimpan dalam tangki tertutup rapat, semua katup pelepas tekanan hendaklah dilindungi misalnya dengan filter udara mikroba hidrofobik.
- 84 Semua komponen, wadah, peralatan dan barang lain yang diperlukan dalam area bersih, di mana proses aseptik berlangsung, hendaklah disterilkan dan dimasukkan ke area bersih melalui alat sterilisasi berpintu-ganda yang dipasang menyatu pada dinding. Pada hal tertentu prosedur lain yang dapat mencegah timbulnya kontaminasi, misalnya pembungkusan tiga lapis (*triple wrapping*), mungkin dapat diterima.
- 85 Efikasi dari suatu prosedur baru hendaklah divalidasi. Validasi ini hendaklah diverifikasi pada interval yang dijadwalkan berdasarkan riwayat kinerja atau bila ada perubahan signifikan pada proses atau peralatan.
- 82 Any gas that is used to purge a solution or blanket a product should be passed through a sterilizing filter.
- 83 The bio-burden should be monitored before sterilization. There should be working limits on contamination immediately before sterilization which are related to the efficiency of the method to be used. Where appropriate the absence of pyrogens should be monitored. All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a micro-organism-retaining filter, if possible sited immediately before filling process. Where aqueous solutions are held in sealed vessels, any pressure-release outlets should be protected, e.g. by hydrophobic microbiological air filters
- 84 Components, containers, equipment and any other article required in a clean area where aseptic work takes place should be sterilized and passed into the area through double-ended sterilizers sealed into the wall. Other procedures that prevent the introduction of contamination (e.g. triple wrapping) may be acceptable in some circumstances.
- 85 The efficacy of any new procedure should be validated, and the validation verified at scheduled intervals based on performance history or when any significant change is made in the process or equipment.

## STERILISASI

- 86 Sterilisasi dapat dicapai dengan penggunaan panas basah atau panas kering, dengan radiasi pengionan (tapi tidak dengan radiasi ultraviolet kecuali proses ini divalidasi secara menyeluruh), dengan etilen oksida (atau gas lain yang sesuai) atau dengan filtrasi yang

## STERILIZATION

- 86 Sterilization can be achieved by the use of moist or dry heat, by irradiation with ionizing radiation (but not with ultraviolet radiation unless the process is thoroughly validated), by ethylene oxide (or other suitable gaseous sterilizing agents) or by filtration with

dilanjutkan dengan pengisian secara aseptik ke dalam wadah akhir yang steril. Masing-masing cara sterilisasi mempunyai kelebihan dan kekurangan. Di mana memungkinkan dan dapat dilaksanakan, sterilisasi cara panas merupakan pilihan utama.

subsequent aseptic filling of sterile final containers. Each method has its particular advantages and disadvantages. Where possible and practicable, heat sterilization is the method of choice.

- 87 Semua proses sterilisasi hendaklah divalidasi. Perhatian khusus hendaklah diberikan bila metode sterilisasi yang digunakan tidak sesuai dengan standar farmakopeial atau standar nasional lain, atau bila digunakan untuk produk yang bukan merupakan larutan sederhana dalam air atau minyak.
- 87 All sterilization processes should be validated. Particular attention should be given when the adopted sterilization method is not in accordance with pharmacopoeial or other national standards, or when it is used for a product which is not a simple aqueous or oily solution.
- 88 Sebelum proses sterilisasi digunakan, ketepatan untuk produk terkait dan efikasinya untuk mencapai kondisi sterilisasi yang diinginkan pada semua bagian dari tiap jenis beban yang harus diproses, hendaklah dibuktikan dengan pengukuran fisis dan bila diperlukan menggunakan indikator biologis. Keabsahan proses hendaklah diverifikasi pada interval yang dijadwalkan, minimal sekali setahun, dan bilamana ada modifikasi yang signifikan pada peralatan. Catatan hasil hendaklah disimpan.
- 88 Before any sterilization process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilizing conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate. The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Records should be kept of the results.
- 89 Untuk mendapatkan sterilisasi yang efektif, semua bahan harus dicakup dalam penanganan yang dipersyaratkan dan proses hendaklah didesain untuk memastikan hal ini dapat dicapai.
- 89 For effective sterilization the whole of the material must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.
- 90 Pola muatan yang tervalidasi hendaklah ditetapkan untuk semua proses sterilisasi.
- 90 Validated loading patterns should be established for all sterilization processes.
- 91 Indikator biologis hendaklah dipertimbangkan sebagai metode tambahan untuk memantau proses sterilisasi. Indikator tersebut hendaklah disimpan dan digunakan sesuai dengan instruksi pembuatnya dan mutunya diuji dengan kontrol positif. Jika indikator biologis digunakan, tindakan pengamanan yang ketat hendaklah dilakukan untuk mencegah transfer pencemaran mikroba dari indikator tersebut.
- 91 Biological indicators should be considered as an additional method for monitoring the sterilization. They should be stored and used according to the manufacturers instructions, and their quality checked by positive controls. If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination from them.

92 Hendaklah ada suatu cara yang jelas untuk membedakan antara produk yang sudah disterilkan dan yang belum. Seluruh wadah penampung produk, keranjang ataupun nampan hendaklah diberi label yang jelas serta mencantumkan nama bahan, nomor bets dan tanda sudah disterilkan atau belum. Indikator, seperti stiker untuk otoklaf, dapat dipakai, bilamana sesuai, untuk menunjukkan apakah suatu lot telah melalui proses sterilisasi, tetapi tidak untuk menunjukkan apakah lot tersebut steril.

93 Catatan sterilisasi atau salinannya hendaklah tersedia untuk tiap siklus sterilisasi. Catatan ini hendaklah disetujui sebagai bagian dari prosedur pelulusan bets.

#### **Sterilisasi akhir**

94 Produk yang ditujukan untuk menjadi steril, bilamana memungkinkan, hendaklah diutamakan disterilisasi akhir dengan cara panas dalam wadah akhir. Bila sterilisasi cara panas tidak memungkinkan karena stabilitas dari formula produk hendaklah dipakai metode sterilisasi akhir yang lain setelah dilakukan filtrasi dan/atau proses aseptik.

#### **Sterilisasi Cara Panas**

95 Tiap siklus sterilisasi panas hendaklah dicatat pada suatu lembar pencatat waktu/suhu dengan skala yang cukup besar atau dengan alat perekam yang mempunyai ketepatan dan kebenaran yang dapat diandalkan. Posisi *probe* pengukur suhu yang dipakai untuk memantau dan/atau mencatat hendaklah sudah ditentukan saat melakukan validasi dan, bilamana sesuai, juga dibandingkan terhadap suatu *probe* pengukur suhu lain yang independen dan ditempatkan pada posisi yang sama.

96 Indikator biologis atau kimiawi dapat juga

92 There should be a clear means of differentiating products which have not been sterilized from those which have. Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilized. Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilization process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.

93 Sterilization records or their copies should be available for each sterilization run. They should be approved as part of the batch release procedure.

#### **Terminal Sterilization**

94 Whenever possible, products intended to be sterile should preferably be terminally sterilized by heat in their final container. Where it is not possible to carry out terminal sterilization by heating due to the instability of a formulation, a decision should be taken to use an alternative method of terminal sterilization following filtration and/or aseptic processing

#### **Sterilisation by Heat**

95 Each heat sterilization cycle should be recorded on a time/temperature chart with a suitably large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation and, where applicable, also checked against a second independent temperature probe located at the same position.

96 Chemical or biological indicators may

digunakan tetapi hendaklah tidak menggantikan peran pengukuran fisik.

97 Sebelum pengukuran waktu sterilisasi dimulai, harus diberikan waktu yang cukup agar seluruh muatan sterilisasi mencapai suhu yang dipersyaratkan. Lamanya waktu ini harus ditentukan untuk tiap pola muatan yang akan diproses.

98 Setelah fase suhu tinggi dari siklus sterilisasi cara panas, perlu dilakukan tindakan pencegahan terhadap pencemaran muatan yang telah disterilkan selama fase pendinginan. Semua cairan atau gas pendingin yang bersentuhan dengan produk hendaklah disterilkan.

#### **Sterilisasi Cara Panas Basah**

99 Sterilisasi cara panas basah (pemanasan dalam otoklaf) hanya sesuai untuk bahan yang terbasahi dengan air dan formula larutan.

100 Suhu dan tekanan hendaklah digunakan untuk memantau proses sterilisasi. Instrumen pengendali hendaklah independen terhadap instrumen pemantau dan lembar pencatat. Pemakaian instrumen pengendali dan pemantau otomatis hendaklah tervalidasi untuk memastikan tercapainya persyaratan proses kritis.

101 Kesalahan pada sistem dan siklus hendaklah terdeteksi dan/atau tercatat oleh sistem dan diamati oleh operator. Pembacaan indikator suhu independen hendaklah diperiksa secara rutin dan dibandingkan dengan pencatat grafik selama proses sterilisasi.

102 Bila digunakan sterilisator yang dilengkapi dengan drainase pada dasar "*chamber*", perlu juga dilakukan pencatatan suhu pada posisi tersebut selama proses sterilisasi. Bila fase vakum merupakan bagian dari siklus sterilisasi, uji kebocoran pada "*chamber*" hendaklah dilakukan secara berkala.

also be used, but should not take the place of physical measurements.

97 Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilizing time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.

98 After the high temperature phase of a heat sterilization cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilized load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilized,

#### **Sterilisation by Moist Heat**

99 Sterilization by moist heat (heating in an autoclave) is suitable only for water wettable materials and aqueous formulations.

100 Both temperature and pressure should be used to monitor the process. Control instrumentation should normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications they should be validated to ensure that critical process requirements are met.

101 System and cycle faults should be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator should be routinely checked against the chart recorder during the sterilization period.

102 For sterilizers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position, throughout the sterilization period. There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.



103 Selain produk dalam wadah yang disegel, produk yang akan disterilkan hendaklah dibungkus dengan bahan yang memungkinkan penghilangan udara dan penetrasi uap, tapi dapat mencegah rekontaminasi setelah sterilisasi. Semua bagian muatan hendaklah bersentuhan dengan agens pensteril pada suhu dan waktu yang disyaratkan.

104 Hendaklah diperhatikan agar uap yang dipakai pada proses sterilisasi mempunyai mutu yang tepat dan tidak mengandung zat tambahan dalam kadar yang dapat mencemari produk atau peralatan.

#### **Sterilisasi Cara Panas Kering**

105 Sterilisasi cara panas kering cocok untuk cairan bukan-air atau serbuk kering. Proses ini hendaklah dilakukan dengan menyirkulasikan udara dalam “kamar sterilisasi” dan menjaga tekanan positif untuk mencegah masuknya udara tidak steril. Udara yang masuk hendaklah melalui filter HEPA. Bila proses ini juga digunakan untuk menghilangkan pirogen, ujiantang menggunakan endotoksin hendaklah dilakukan sebagai bagian dari validasi.

#### **Sterilisasi Dengan Cara Radiasi**

106 Sterilisasi dengan cara radiasi terutama digunakan untuk bahan dan produk yang peka terhadap panas. Banyak obat dan bahan pengemas peka terhadap radiasi, sehingga metode ini hanya dipakai jika terbukti tidak berdampak merusak yang dibuktikan melalui eksperimen. Biasanya, radiasi ultraviolet tidak diterima sebagai metode sterilisasi.

107 Jika sterilisasi cara radiasi dilakukan oleh pihak luar, maka industri bertanggung jawab atas terpenuhinya persyaratan yang tercantum pada Butir 106 dan proses sterilisasi tervalidasi. Hendaklah dijabarkan

103 The items to be sterilized, other than products in sealed containers, should be wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilization. All parts of the load should be in contact with the sterilizing agent at the required temperature for the required time.

104 Care should be taken to ensure that steam used for sterilization is of suitable quality and does not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.

#### **Sterilization by Dry Heat**

105 Sterilization by dry heat may be suitable for non-aqueous liquids or dry powder products. The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. Any air admitted should be passed through a HEPA filter. Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins should be used as part of the validation.

#### **Sterilization by Radiation**

106 Radiation sterilization is used mainly for the sterilization of heat sensitive materials and products. Many pharmaceutical products and some packaging materials are radiation-sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilization.

107 If sterilization by radiation is carried out by an outside contractor, the manufacturer is responsible for ensuring that the requirements of section 103 are met, and that the

- tanggung jawab dari perusahaan yang melakukan radiasi (misalnya penggunaan dosis yang benar).
- 108 Dosis radiasi hendaklah diukur selama proses sterilisasi. Untuk itu, perlu digunakan indikator dosimetri, yang independen terhadap tingkat dosis yang seharusnya digunakan dan menunjukkan jumlah dosis yang diterima oleh produk. Dosimeter diselipkan di antara muatan dalam jumlah yang cukup dan saling berdekatan untuk memastikan bahwa selalu ada satu dosimeter dalam irradiator. Jika dosimeter plastik digunakan hendaklah selalu dalam kondisi terkalibrasi. Absorben dosimeter hendaklah dibaca segera setelah pemaparan terhadap radiasi.
- 109 Indikator biologis dapat dipakai sebagai alat pemantau tambahan. Cakram warna peka-radiasi dapat dipakai untuk membedakan kemasan yang sudah diradiasi dan yang belum; namun bukan merupakan indikator keberhasilan proses sterilisasi. Informasi yang diperoleh hendaklah merupakan bagian dari catatan batch.
- 110 Prosedur validasi hendaklah memastikan bahwa akibat variasi kerapatan kemasan dipertimbangkan.
- 111 Prosedur penanganan bahan hendaklah dapat mencegah campur-baur bahan yang sudah diradiasi dan yang belum. Cakram warna peka-radiasi hendaklah dipakai pada tiap kemasan untuk membedakan kemasan yang telah diradiasi dan yang belum.
- 112 Dosis total radiasi hendaklah diberikan dalam kurun waktu yang telah ditentukan.
- 113 Jumlah wadah yang masuk, diradiasi dan dikeluarkan hendaklah direkonsiliasi satu dengan yang lain dan dengan dokumen yang berkaitan. Setiap penyimpangan
- sterilization process is validated. The responsibilities of the radiation plant operator (e.g. for using the correct dose) should also be specified.
- 108 During the sterilization procedure the radiation dose should be measured. For this purpose, dosimetry indicators which are independent of dose rate should be used, giving a quantitative measurement of the dose received by the product itself. Dosimeters should be inserted in the load in sufficient number and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the irradiator. Where plastic dosimeters are used they should be used within the time-limit of their calibration. Dosimeter absorbances should be read within a short period after exposure to radiation.
- 109 Biological indicators may be used as an additional control. Radiation-sensitive colour discs may be used to differentiate between packages that have been subjected to irradiation and those that have not; they are not indicators of successful sterilization. The information obtained should constitute part of the batch record.
- 110 Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of packages are considered.
- 111 Materials handling procedures should prevent mix-up between irradiated and non-irradiated materials. Radiation-sensitive colour disks should also be used on each package to differentiate between packages which have been subjected to an irradiation and those which have not.
- 112 The total radiation dose should be administered within a predetermined time span.
- 113 The numbers of containers received, irradiated and dispatched should be reconciled with each other and with the associated documentation. Any

hendaklah dilaporkan dan diselidiki dengan tuntas.

- 114 Operator pelaksana radiasi hendaklah menyertifikasi rentang dosis yang diterima oleh wadah yang teradiasi dalam satu betas atau pengiriman.
- 115 Catatan proses dan pengawasan untuk setiap betas radiasi hendaklah diperiksa dan ditandatangani oleh personil yang bertanggung jawab dan catatan tersebut hendaklah disimpan. Metode dan tempat penyimpanan hendaklah disetujui oleh operator pelaksana radiasi dan industri pemilik ijin edar.
- 116 Pemantauan mikrobiologis adalah tanggung jawab industri, yang mencakup pemantauan lingkungan saat pembuatan produk dibuat dan pemantauan sebelum radiasi sesuai yang tercantum pada dokumen ijin edar.

discrepancy should be reported and resolved.

- 114 The irradiation plant operator should certify in writing the range of doses received by its irradiated container within a batch or delivery.
- 115 Process and control records for each irradiation batch should be checked and signed by a nominated responsible person and retained. The method and place of retention should be agreed between the plant operator and the holder of the marketing authorization.
- 116 Microbiological monitoring is the responsibility of the pharmaceutical manufacturer. It may include environmental monitoring where product is manufactured and pre-irradiation monitoring of the product as specified in the marketing authorization.

#### **Sterilisasi dengan Gas dan Fumigan**

- 117 Metode sterilisasi ini hendaklah hanya digunakan bila cara lain tidak dapat diterapkan. Selama proses validasi hendaklah dibuktikan bahwa tidak ada akibat yang merusak produk. Kondisi dan waktu yang diberikan untuk menghilangkan gas hendaklah ditentukan untuk mengurangi gas residu dan zat hasil reaksi sampai pada batas yang dapat diterima yang sudah ditetapkan untuk tiap produk atau bahan.
- 118 Berbagai gas dan fumigan dapat digunakan untuk sterilisasi (misalnya etilen oksida, uap hidrogen peroksida). Etilen oksida hendaklah digunakan hanya bila tidak ada metode lain yang dapat dipakai.
- 119 Kontak langsung antara gas dan sel mikroba adalah esensial; tindakan pencegahan hendaklah dilakukan untuk menghindarkan adanya organisme yang mungkin terperangkap dalam bahan misalnya dalam kristal atau protein yang dikeringkan. Jumlah dan sifat bahan

#### **Sterilization by Gases and Fumigants**

- 117 This method of sterilization should only be used when no other method is practicable. During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.
- 118 Various gases and fumigants may be used for sterilization (e.g. ethylene oxide, hydrogen peroxide vapour). Ethylene oxide should be used only when no other method is practicable.
- 119 Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly

pengemas dapat mempengaruhi proses secara signifikan.

affect the process.

120 Sebelum dipaparkan pada gas, bahan hendaklah disesuaikan dengan kelembaban dan suhu yang dipersyaratkan untuk proses. Waktu yang diperlukan untuk ini hendaklah tidak mengurangi waktu yang diperlukan untuk fase sebelum sterilisasi.

120 Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimize the time before sterilization.

121 Semua siklus sterilisasi hendaklah dipantau dengan indikator biologis yang sesuai dalam jumlah yang cukup dan tersebar untuk semua muatan. Informasi yang diperoleh hendaklah merupakan bagian dari catatan batch. Indikator biologis hendaklah disimpan dan digunakan sesuai dengan petunjuk pembuatnya dan kinerjanya diuji terhadap kontrol positif.

121 Each sterilization cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load. The information so obtained should form part of the batch record. The biological indicators should be stored and used according to the manufacturer's instructions, and their performance checked by positive controls.

122 Untuk tiap siklus sterilisasi, hendaklah dibuat catatan yang mencakup waktu yang digunakan untuk menyelesaikan siklus sterilisasi, tekanan, suhu dan kelembaban kamar sterilisasi selama proses dan konsentrasi gas serta jumlah gas yang digunakan. Suhu dan tekanan hendaklah dicatat pada lembar pencatat selama siklus berlangsung. Catatan ini hendaklah merupakan bagian dari catatan batch.

122 For each sterilization cycle, records should be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration and of the total amount of gas used. The pressure and temperature should be recorded throughout the cycle on a chart. The record(s) should form part of the batch record.

123 Setelah sterilisasi, muatan hendaklah disimpan dengan cara yang terkendali di dalam ruangan berventilasi baik untuk memungkinkan gas residu atau zat hasil reaksi berkurang sampai tingkat yang ditentukan. Proses ini hendaklah divalidasi.

123 After sterilization, the load should be stored in a controlled manner under ventilated conditions to allow residual gas and reaction products to reduce the defined level. This process should be validated.

#### **FILTRASI OBAT YANG TIDAK DAPAT DISTERILKAN DALAM WADAH AKHIRNYA**

#### **FILTRATION OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS WHICH CANNOT BE STERILIZED IN THEIR FINAL CONTAINER**

124 Filtrasi saja dianggap tidak cukup apabila sterilisasi dalam wadah akhir dapat dilakukan. Merujuk pada metode yang ada saat ini, sterilisasi dengan uap adalah cara yang diutamakan. Bila produk tidak dapat

124 Filtration alone is not considered sufficient when sterilization in the final container is possible. With regard to methods currently available, steam sterilization is to be preferred. If the

disterilkan dalam wadah akhirnya, larutan atau cairan dapat difiltrasi ke dalam wadah yang telah disterilkan sebelumnya melalui filter steril dengan ukuran pori nominal 0,22 mikron (atau lebih kecil), atau paling tidak melalui filter yang mempunyai kemampuan menahan mikroba yang ekuivalen. Filter tertentu dapat menghilangkan bakteri dan kapang, tapi tidak menghilangkan semua virus atau mikoplasma. Hendaklah dipertimbangkan untuk melakukan pemanasan pada suhu tertentu sebagai pelengkap proses filtrasi.

125 Karena metode filtrasi memiliki potensi risiko tambahan dibandingkan dengan proses sterilisasi lain, dianjurkan untuk melakukan filtrasi kedua dengan filter yang sudah disterilkan, yang mampu menahan mikroba, segera sebelum pengisian. Filtrasi steril akhir hendaklah dilakukan sedekat mungkin ke titik pengisian.

126 Karakteristik filter hendaklah yang seminimal mungkin melepaskan serat (bahkan nol). Filter yang mengandung asbes sama sekali tidak boleh digunakan.

127 Integritas filter yang telah disterilkan hendaklah diverifikasi sebelum digunakan dan dikonfirmasi segera setelah digunakan dengan metode yang sesuai, seperti uji *bubble point*, *diffusive flow* atau *pressure hold*. Waktu yang dibutuhkan untuk memfiltrasi larutan ruahan dengan volume tertentu dan perbedaan tekanan yang digunakan untuk melewati filter hendaklah ditetapkan pada saat validasi dan adanya perbedaan yang signifikan pada proses pembuatan rutin hendaklah dicatat dan diinvestigasi. Hasil pemeriksaan ini hendaklah dicantumkan dalam catatan batch. Integritas filter ventilasi udara dan gas yang kritis hendaklah dikonfirmasi sesudah digunakan. Integritas filter lain hendaklah dikonfirmasi pada interval waktu yang sesuai. Hendaklah dipertimbangkan untuk meningkatkan pemantauan integritas filter pada proses yang melibatkan kondisi berat, misalnya sirkulasi udara bersuhu tinggi.

product cannot be sterilized in the final container, solutions or liquids can be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilized container. Such filters can remove most bacteria and moulds, but not all viruses or mycoplasma. Consideration should be given to complementing the filtration process with some degree of heat treatment.

125 Due to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilization processes, a second filtration via a further sterilized micro-organism retaining filter, immediately prior to filling, may be advisable. The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point.

126 Fibre shedding characteristics of filters should be minimal (virtually zero). Asbestos-containing filters must not be used under any circumstances.

127 The integrity of the sterilized filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter should be determined during validation and any significant differences during routine manufacturing from this should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record. The integrity of critical gas and air vent filters should be confirmed after use. The integrity of other filters should be confirmed at appropriate intervals. Consideration should be given to increase monitoring of filter integrity in processes that involve harsh conditions, e.g. the circulation of high temperature air.

128 Filter yang sama hendaklah tidak digunakan lebih dari satu hari kerja kecuali telah divalidasi.

129 Filter hendaklah tidak memengaruhi mutu produk dengan menghilangkan bahan produk atau dengan melepaskan bahan filter ke dalam produk.

128 The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.

129 The filter should not affect the product by removal of ingredients from it or by release of substances into it.

#### INDIKATOR BIOLOGIS DAN KIMIAWI

130 Penggunaan indikator biologis dan kimiawi saja tidak dapat diterima sebagai bukti bahwa proses sterilisasi telah efektif. Indikator tersebut hanya menunjukkan kegagalan proses sterilisasi tetapi tidak membuktikan bahwa proses sterilisasi berhasil dengan sempurna.

131 Penggunaan indikator biologi kurang dapat diandalkan dibandingkan dengan pemantauan cara fisik kecuali pada sterilisasi dengan gas etilen oksida.

132 Tindakan pengamanan ketat hendaklah dilakukan dalam penanganan indikator biologis karena adanya potensi bahaya untuk mencemari area bersih secara mikrobiologis. Indikator biologis hendaklah disimpan sesuai dengan spesifikasi dari pembuatnya.

133 Tersedia indikator kimiawi untuk sterilisasi cara panas, gas etilen oksida dan radiasi, biasanya dalam bentuk pita atau lembaran adhesif, kartu bercak-warna, tabung kecil atau *sachet*. Indikator tersebut akan berubah warna akibat reaksi kimiawi karena proses sterilisasi. Karena ada kemungkinan perubahan warna terjadi sebelum proses sterilisasi selesai, indikator tersebut tidak cocok untuk pembuktian sterilisasi sempurna, kecuali dosimeter plastik yang digunakan pada proses sterilisasi cara radiasi.

#### BIOLOGICAL AND CHEMICAL INDICATORS

130 Biological and chemical indicators used alone are not acceptable as proof that a sterilization process has been effective. They will show when sterilization has failed but not necessarily prove that the process has been successful.

131 Biological indicators are much less reliable than physical monitoring methods, except in ethylene oxide sterilization.

132 Strict precautions should be taken when handling biological indicators due to the hazard of introducing potential contaminants into an otherwise microbiologically clean area. They should be stored according to the indicator manufacturer's specifications.

133 Chemical indicators are available for heat, ethylene oxide and radiation sterilization, usually in the form of adhesive tapes or patches, colour spot cards, small tubes or sachets. They might change colour as a result of chemical reaction brought about by the sterilization process. As there is a possibility for the change to take place before the sterilizing time has been completed, and hence with the exception of plastic dosimeters used in radiation sterilization, they are not suitable as full proof of sterilization.

**PENYELESAIAN PRODUK STERIL**

- 134 Penutupan wadah hendaklah divalidasi dengan metode yang sesuai. Terhadap penutupan wadah dengan fusi, misalnya ampul kaca atau plastik, hendaklah dilakukan uji integritas 100%. Uji integritas wadah lain hendaklah dilakukan terhadap sampel dengan menggunakan prosedur yang sesuai.
- 135 Sampel wadah yang ditutup dalam kondisi vakum hendaklah diambil dan diuji setelah periode yang ditentukan, untuk memastikan keadaan vakum dipertahankan.
- 136 Wadah terisi produk parenteral hendaklah satu persatu diinspeksi terhadap kontaminasi oleh benda asing atau cacat lain. Bila inspeksi dilakukan dengan cara visual hendaklah dilakukan dalam kondisi pencahayaan dan latar belakang yang terkontrol dan sesuai. Operator yang melakukan inspeksi hendaklah lulus pemeriksaan mata secara berkala, dengan menggunakanacamata bila memakai, dan diperbolehkan sering melakukan istirahat selama proses inspeksi.
- 137 Bila digunakan metode inspeksi lain, proses ini hendaklah divalidasi dan kinerja peralatan hendaklah diperiksa secara berkala. Hasil pemeriksaan hendaklah dicatat.

**PENGAWASAN MUTU**

- 138 Uji sterilitas yang dilakukan terhadap produk jadi hendaklah dianggap hanya sebagai bagian akhir dari rangkaian tindakan pengendalian untuk memastikan sterilitas dari produk. Uji sterilitas ini hendaklah divalidasi untuk produk yang berkaitan.
- 139 Sampel yang diambil untuk pengujian sterilitas hendaklah mewakili keseluruhan batch, tetapi secara khusus hendaklah mencakup sampel yang diambil dari bagian

**FINISHING OF STERILE PRODUCTS**

- 134 Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules should be subject to 100% integrity testing. Samples of other containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.
- 135 Containers sealed under vacuum should be sampled and the samples tested, after an appropriate predetermined period, to ensure that the vacuum has been maintained.
- 136 Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When inspection is done visually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection should pass regular eye-sight checks, with spectacles if worn, and be allowed frequent breaks from inspection.
- 137 Where other methods of inspection are used, the process should be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results should be recorded.

**QUALITY CONTROL**

- 138 The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned.
- 139 Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the

bets yang dianggap paling berisiko terhadap kontaminasi, misalnya:

- a) untuk produk yang diisi secara aseptik, sampel hendaklah mencakup wadah yang diisi pada awal dan akhir proses pengisian bets serta setelah intervensi yang signifikan; dan
- b) untuk produk yang disterilisasi cara panas dalam wadah akhir, sampel hendaklah diambil dari bagian muatan dengan suhu terendah.

140 Kepastian sterilitas dari produk jadi diperoleh melalui validasi siklus sterilisasi untuk produk yang disterilisasi akhir, dan melalui “media fill” untuk produk yang diproses secara aseptik. Catatan pengolahan bets dan, dalam hal proses aseptik, catatan mutu lingkungan, hendaklah diperiksa sejalan dengan hasil uji sterilitas. Prosedur pengujian sterilitas hendaklah divalidasi untuk produk yang berkaitan. Metode farmakope harus digunakan untuk validasi dan kinerja pengujian sterilitas.

141 Untuk produk injeksi, Air untuk Injeksi, produk antara dan produk jadi hendaklah dipantau terhadap endotoksin dengan menggunakan metode farmakope yang diakui dan tervalidasi untuk tiap jenis produk. Untuk larutan infus-volume-besar, pemantauan air atau produk antara hendaklah selalu dilakukan sebagai pengujian tambahan terhadap pengujian yang dipersyaratkan dalam monografi produk jadi yang disetujui. Bila terdapat kegagalan uji sampel, penyebab kegagalan hendaklah diinvestigasi dan dilakukan tindakan perbaikan bila diperlukan.

batch considered to be most at risk of contamination, e.g.:

- a) for products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention; and
- b) for products which have been heat sterilized in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.

140 The sterility of the finished product is ensured by validation of sterilization cycle in the case of terminally sterilized products, and “*media-fills*” runs for aseptically processed products. Batch processing records and, in the case of aseptic processing, environmental quality records, should be examined in conjunction with the results the sterility tests. The sterility test procedure should be validated for a given product. Pharmacopoeial methods must be used for the validation and performance of the sterility test.

141 For injectable products, the Water for Injection and the intermediate and finished products should be monitored for endotoxins, using an established pharmacopoeial method that has been validated for each type of product. For large-volume infusion solutions, monitoring of water or intermediates should always be done, in addition to any tests required by an approved monograph for the finished product. When a sample fails a test, the cause of such failure should be investigated and remedial action taken where necessary.



## ANEKS 2

### PEMBUATAN PRODUK BIOLOGI

#### RUANG LINGKUP

Metode yang digunakan dalam pembuatan produk biologi merupakan faktor kritis untuk menyusun peraturan pengawasan yang sesuai. Oleh karena itu produk biologi dapat ditentukan dengan mengacu pada metode pembuatannya.

Produk biologi yang dicakup dalam Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) ini adalah vaksin, immunosera, antigen, hormon, enzim dan produk lain hasil fermentasi (termasuk antibodi monoklonal dan produk yang diperoleh dari r-DNA) yang dibuat dengan metode pembuatan berikut:

- a) biakan mikroba;
- b) biakan sel dan mikroba;
- c) ekstraksi dari jaringan biologi; dan
- d) propagasi substrat hidup pada embrio atau hewan.

[Tidak semua prinsip dari Pedoman ini dapat diberlakukan pada produk yang termasuk katagori a)]

Pedoman ini tidak membahas persyaratan rinci untuk jenis produk biologi yang spesifik.

#### PRINSIP

Pembuatan produk biologi memerlukan pertimbangan khusus yang berkaitan dengan sifat alami produk dan proses. Cara yang digunakan untuk pembuatan, pengendalian serta penggunaan produk biologi memerlukan perhatian khusus.

Tidak seperti obat konvensional yang dibuat menggunakan bahan kimia serta teknik fisik yang dapat menjaga tingkat konsistensi yang tinggi, pembuatan produk biologi melibatkan bahan dan proses biologi, seperti kultivasi sel

## ANNEX 2

### MANUFACTURE OF BIOLOGICAL PRODUCTS

#### SCOPE

The methods employed in the manufacture of biological products are a critical factor in shaping the appropriate regulatory control. Biological products can be defined therefore largely by reference to their method of manufacture.

The biological products covered by this Good Manufacturing Practices are vaccines, immunosera, antigens, hormones, enzymes and other products of fermentation (including monoclonal anti-bodies and product derived from r-DNA) which are prepared by the following methods of manufacture :

- a) microbial cultures;
- b) microbial and cell culture;
- c) extraction from biological tissues; and
- d) propagation of live agents in embryos or animals.

(Not all of the principles of this guideline may necessarily apply to products in category a.)

The present guidance does not lay down detailed requirements for specific classes of biological products.

#### PRINCIPLE

The manufacture of biological products involves certain specific considerations arising from the nature of the products and the processes. The way in which biological products are produced, controlled and administered make some particular precautions necessary.

Unlike conventional pharmaceutical products, which are reproduced using chemical and physical techniques capable of a high degree of consistency, the production of biological products involves biological

atau ekstraksi material dari mikroorganisme hidup. Proses biologi ini dapat menimbulkan variabilitas yang nyata, sehingga sifat dan jenis produk sampingannya juga bervariasi. Terlebih lagi bahan yang digunakan untuk proses kultivasi juga merupakan media pertumbuhan yang baik bagi mikroba pencemar.

Pengawasan mutu produk biologi pada umumnya melibatkan teknik analisis yang mempunyai variabilitas lebih tinggi dibanding dengan penentuan kimia-fisika. Jadi pengawasan-selama-proses berperan sangat penting pada pembuatan produk biologi.

### PERSONIL

- 1 Semua personil (termasuk yang menangani pembersihan, perawatan dan pengendalian mutu) yang dipekerjakan di area di mana produk biologi dibuat hendaklah mendapat pelatihan tambahan yang spesifik dengan produk yang dibuat serta tugas mereka. Personil hendaklah diberi informasi yang relevan serta pelatihan tentang higiene dan mikrobiologi. Semua pelatihan hendaklah diselenggarakan secara reguler dan didokumentasikan dengan baik.
- 2 Personil yang bertanggung jawab dalam produksi dan pengendalian mutu hendaklah memiliki latar belakang yang memadai dalam disiplin ilmu yang relevan, seperti bakteriologi, biologi, biometri, kimia, kedokteran, farmasi, farmakologi, virologi, imunologi dan kedokteran hewan, serta memiliki pengalaman praktis yang memadai untuk melaksanakan fungsi manajemen mereka pada proses terkait.
- 3 Status imunologi personil hendaklah dipertimbangkan dengan seksama untuk keamanan produk. Semua personil (termasuk inspektur) yang terlibat dalam produksi, perawatan, pengujian dan penanganan hewan, jika perlu, hendaklah divaksinasi dengan vaksin yang sesuai serta diperiksa kesehatannya secara

processes and materials, such as cultivation of cells or extraction of material from living organisms. These biological processes may display inherent variability, so that the range and nature of by-products are variable. Moreover, the materials used in these cultivation processes provide good substrates for growth of microbial contaminants.

Control of biological products usually involves biological analytical techniques which have a greater variability than physicochemical determinations. In-process controls therefore take on a great importance in the manufacture of biological products.

### PERSONNEL

1. All personnel (including those concerned with cleaning, maintenance or quality control) employed in areas where biological products are manufactured should receive additional training specific to the products manufactured and to their work. Personnel should be given relevant information and training in hygiene and microbiology. All trainings should be conducted regularly and properly documented.
2. Persons responsible for production and quality control should have an adequate background in relevant scientific disciplines, such as bacteriology, biology, biometry, chemistry, medicine, pharmacy, pharmacology, virology, immunology and veterinary medicine, together with sufficient practical experience to enable them to exercise their management function for the process concerned.
3. The immunological status of personnel may have to be taken into consideration for product safety. All personnel engaged in production, maintenance, testing and animal care (and inspectors) should be vaccinated where necessary with appropriate specific vaccines and have regular health checks. Apart from

reguler. Terlepas dari kenyataan adanya permasalahan terpaparnya operator oleh bahan penyebab infeksi, toksin kuat atau alergen, juga perlu untuk menghindari risiko pencemaran oleh bents produksi yang mengandung bahan penyebab infeksi. Pengunjung hendaklah dilarang memasuki area produksi.

4. Personil yang mengalami perubahan status imunologi yang dapat merugikan mutu produk hendaklah dilarang bekerja di area produksi. Produksi vaksin BCG dan produk tuberculin hendaklah dibatasi pada petugas yang secara reguler dipantau status imunologi atau pemeriksaan sinar-X paru-paru.
5. Personil hendaklah melaporkan tiap kondisi seperti diare, batuk, pilek, infeksi kulit atau rambut, luka, demam yang tidak diketahui penyebabnya yang dapat menyebarkan kuman ke dalam lingkungan kerja.
6. Personil dari area di mana ada kemungkinan terpapar oleh organisme hidup atau hewan hendaklah dilarang melewati area di mana produk lain atau organisme yang berbeda dari yang sedang ditangani. Jika lintasan tersebut tidak dapat dihindari, maka tindakan dekontaminasi yang ditetapkan dengan jelas, termasuk ganti baju dan sepatu dan, jika perlu, mandi hendaklah dipatuhi oleh personil yang terlibat dalam produksi.
7. Personil yang terlibat dalam proses pembuatan hendaklah berbeda dengan personil yang menangani hewan.

#### **BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN**

8. Tingkat pengendalian lingkungan terhadap pencemaran oleh partikulat dan mikroba di sarana produksi hendaklah diterapkan pada produk dan tahap produksi, dengan mengingat tingkat pencemaran bahan awal dan risiko

the obvious problem of exposure of staff to infectious agents, potent toxins or allergens, it is necessary to avoid the risk of contamination of a production batch with infectious agents. Visitors should generally be excluded from production areas.

4. Any changes in the immunological status of personnel which could adversely affect the quality of the product should preclude work in the production area. Production of BCG vaccine and tuberculin products should be restricted to staff who are carefully monitored by regular checks of immunological status or chest X-ray.
5. Personnel should report any condition such as diarrhoea, cough, colds, infected skin or hair, wounds, fever of unknown origin that may cause the shedding of abnormal number or types of organism into the working environment.
6. Personnel should not pass from areas where exposure to live organisms or animals is possible to areas where other products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, clearly defined decontamination measures, including change of clothing and shoes and, where necessary, showering should be followed by staff involved in any such production.
7. Personnel engaged in the manufacturing process should be separate from the personnel responsible for animal care.

#### **PREMISES AND EQUIPMENT**

8. The degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the level of contamination of the starting

- terhadap produk jadi.
- 9 Risiko pencemaran silang antar produk biologi, terutama pada tahap proses pembuatan di mana digunakan organisme hidup, memerlukan tindakan pencegahan tambahan terhadap fasilitas dan peralatan, seperti penggunaan fasilitas dan peralatan tersendiri dan sistem tertutup.
  - 10 Pada prinsipnya, hendaklah digunakan fasilitas tersendiri untuk produksi vaksin BCG dan penanganan organisme hidup yang digunakan dalam produksi produk tuberculin.
  - 11 Fasilitas tersendiri hendaklah digunakan untuk penanganan *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* dan *Clostridium tetani* sampai proses inaktivasi selesai.
  - 12 Tingkat pengendalian lingkungan terhadap pencemaran oleh partikel dan mikroba di sarana produksi hendaklah diterapkan kepada produk dan tahap produksinya, berkenaan dengan pencemaran bahan awal dan risikonya terhadap produk akhir. Proses pembuatan produk biologi steril hendaklah dilakukan setidaknya pada ruangan kelas C dan diisi di ruangan kelas A / B.
  - 13 Produksi secara simultan di area yang sama menggunakan biofermentor sistem tertutup dapat diterima untuk produk seperti antibodi monoklonal dan produk yang dibuat menggunakan teknik r-DNA.
  - 14 Tahap proses setelah panen dapat dilakukan secara simultan di sarana produksi yang sama asalkan tindakan pencegahan yang sesuai dilakukan untuk mencegah pencemaran silang. Untuk vaksin yang dimatikan dan toksoid, proses yang paralel hendaklah hanya dilakukan setelah inaktivasi biakan atau sesudah proses detoksifikasi.
- materials and the risk to the finished product.
9. The risk of cross-contamination between biological products, especially during those stages of the manufacturing process in which live organisms are used, may require additional precautions with respect to facilities and equipment, such as the use of dedicated facilities and equipment, and the use of closed systems.
  10. In principle, dedicated facilities should be used for the production of BCG vaccine and for the handling of live organisms used in production of tuberculin products.
  11. Dedicated facilities should be used for the handling of *Bacillus anthracis*, of *Clostridium botulinum* and of *Clostridium tetani* until the inactivation process is accomplished
  12. The degree of environmental control of particulate and microbial contamination of the production premises should be adapted to the product and the production step, bearing in mind the level of contamination of the starting materials and the risk to the finished product. Manufacturing of sterile biological products should be performed in at least Grade C room and filled in Grade A/B room.
  13. Simultaneous production in the same area using closed systems of biofermenters may be acceptable for products such as monoclonal antibodies and products prepared by r-DNA techniques.
  14. Processing steps after harvesting may be carried out simultaneously in the same production area provided that adequate precautions are taken to prevent cross-contamination. For killed vaccines and toxoids, such parallel processing should only be performed after inactivation of the culture or after detoxification.

- 15 Area bertekanan positif hendaklah digunakan untuk pengolahan produk steril, namun untuk area tertentu yang digunakan untuk mikroba patogen hendaklah bertekanan negatif untuk mencegah penyebaran mikroba patogen keluar dari area tersebut. Apabila area bertekanan negatif atau lemari pengaman digunakan untuk memproses mikroba patogen secara aseptik, area tersebut hendaklah dikelilingi area steril bertekanan positif.
- 16 Unit pengendali udara hendaklah tersendiri untuk area pengolahan tertentu dan resirkulasi udara tidak boleh dilakukan dari area di mana organisme patogen hidup ditangani, tapi dibuang melalui filter sterilisasi atau tindakan dekontaminasi lain untuk mencegah keluarnya organisme patogen ke lingkungan sekitar.
- 17 Tata letak dan desain area produksi dan peralatan hendaklah memungkinkan proses pembersihan dan dekontaminasi yang efektif (misal: fumigasi). Prosedur pembersihan dan dekontaminasi hendaklah divalidasi.
- 18 Peralatan yang digunakan untuk menangani organisme hidup hendaklah didesain untuk menjaga agar biakan tetap dalam keadaan murni dan tidak tercemar oleh sumber eksternal selama proses.
- 19 Sistem pemipaan, katup dan filter ventilasi hendaklah didesain secara tepat untuk memudahkan proses pembersihan dan sterilisasi. Penggunaan sistem bersihkan-di-tempat dan sterilisasi-di-tempat sangat dianjurkan. Katup pada tangki fermentasi hendaklah dapat disterilisasi dengan uap air secara sempurna. Filter ventilasi udara hendaklah hidrofobis dan jangka waktu pemakaiannya divalidasi.
- 20 *Containment* primer hendaklah didesain dan diuji untuk membuktikan bebas dari risiko kebocoran.
15. Positive pressure areas should be used to process sterile products but negative pressure in specific areas at point of exposure of pathogens is acceptable for containment reasons. Where negative pressure areas or safety cabinets are used for aseptic processing of pathogens, they should be surrounded by a positive pressure sterile zone.
16. Air handling units should be dedicated to the processing area concerned and recirculation of air should not occur from areas handling live pathogenic organisms, but exhausted through sterilizing filter or other decontamination measures to prevent escape of pathogens to surrounding environment.
17. The layout and design of production areas and equipment should permit effective cleaning and decontamination (e.g. by fumigation). The cleaning and decontamination procedures should be validated.
18. Equipment used during handling of live organisms should be designed to maintain cultures in a pure state and uncontaminated by external sources during processing.
19. Pipe-work systems, valves and vent filters should be properly designed to facilitate cleaning and sterilization. The use of "clean in place" and "sterilize in place" systems should be encouraged. Valves on fermentation vessels should be completely steam sterilisable. Air vent filters should be hydrophobic and validated for their scheduled life span.
20. Primary containment should be designed and tested to demonstrate freedom from leakage risk.

- |  |   |
|--|---|
| <p>21 Limbah cair yang mungkin mengandung mikroba patogen hendaklah didekontaminasi secara efektif.</p> <p>22 Karena (sehubungan dengan) keanekaragaman produk atau proses biologi, beberapa bahan aditif atau bahan baku harus diukur atau ditimbang selama proses produksi (misal dapur). Dalam hal ini bahan dapat disediakan dalam jumlah sedikit yang disimpan di area produksi tapi hendaklah tidak dikembalikan lagi ke gudang.</p> | <p>21. Effluents which may contain pathogenic microorganisms should be effectively decontaminated</p> <p>22. Due to the variability of biological products or processes, some additives or ingredients have to be measured or weighed during the production process (e.g. buffers). In these cases, small stocks of these substances may be kept in the production area but they should not be returned to the general store.</p> |
|--|---|

### **SARANA PEMELIHARAAN DAN PENANGANAN HEWAN**

- 23 Hewan digunakan untuk pembuatan sejumlah produk biologi, misal: vaksin polio (monyet), antibisa ular (kuda dan kambing), vaksin rabies (kelinci, mencit dan hamster) dan serum gonadotropin (kuda). Hewan juga dapat digunakan dalam pengujian mutu pada kebanyakan serum dan vaksin, misal: vaksin pertusis (mencit), pirogenitas (kelinci), vaksin BCG (marmot).
- 24 Sarana pemeliharaan hewan untuk pembuatan dan pengujian produk biologi hendaklah terpisah dari area produksi dan pengujian mutu. Status kesehatan hewan dari mana bahan awal berasal dan yang akan digunakan untuk uji mutu dan uji keamanan hendaklah dipantau dan dicatat.
- 25 Personil yang bekerja di sarana hewan hendaklah dilengkapi dengan baju khusus dan fasilitas untuk ganti baju.
- 26 Jika monyet digunakan untuk pembuatan atau pengujian mutu produk biologi, maka diperlukan pertimbangan khusus seperti tercantum pada persyaratan *WHO Requirements for Biological Substances* terkini.
- 27 Hendaklah tersedia fasilitas untuk desinfeksi kandang hewan, jika mungkin,

### **ANIMAL QUARTERS AND CARE**

23. Animals are used for the manufacture of a number of biological products, for example polio vaccine (monkeys), snake antivenoms (horses and goats), rabies vaccine (rabbits, mice and hamsters) and serum gonadotropin (horses). In addition, animals may also be used in the quality control of most sera and vaccines, e.g. pertussis vaccine (mice), pyrogenicity (rabbits), BCG vaccine (guinea-pigs).
24. Quarters for animals used in production and control of biological products should be separated from production and control areas. The health status of animals from which some starting materials are derived and of those used for quality control and safety testing should be monitored and recorded.
25. Staff employed in such areas must be provided with special clothing and changing facilities.
26. Where monkeys are used for the production or quality control of biological products, special consideration is required as laid down in the current *WHO Requirements for Biological Substances*.
27. There should be facilities for the disinfection of cages, if possible by

dilakukan dengan uap air, dan insinerator untuk memusnahkan limbah dan bangkai hewan.

steam, and an incinerator for disposing of waste and dead animals.

## DOKUMENTASI

- 28 Spesifikasi bahan awal biologi membutuhkan dokumentasi tambahan tentang sumber, asal, metode pembuatan dan pengendalian yang dilakukan terutama pengendalian mikrobiologi.
- 29 Spesifikasi hendaklah ditetapkan untuk bahan awal, produk antara, produk ruahan dan produk jadi.
- 30 Semua galur mikroorganisme yang digunakan untuk produksi dan pengujian hendaklah didokumentasikan.

## PRODUKSI

### Bahan awal

- 31 Sumber, asal dan kesesuaian bahan awal hendaklah ditetapkan dengan jelas. Jika pengujian memerlukan waktu lama, pengolahan bahan awal diperbolehkan sebelum hasil uji tersedia. Dalam hal ini pelulusan produk jadi boleh diberikan apabila hasil uji bahan awal dan produk jadi memenuhi syarat.
- 32 Jika bahan awal perlu disterilisasi, hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan cara panas. Jika diperlukan metode lain yang sesuai (misal : iradiasi) dapat juga digunakan untuk inaktivasi bahan biologi.

### Lot Benih dan Sistem Bank Sel

- 33 Untuk mencegah perubahan sifat yang tidak diinginkan yang terjadi karena berulang-ulangnya subkultur atau pelipatgandaan generasi, pembuatan produk biologi dengan biakan mikroba, propagasi biakan sel pada embrio dan hewan hendaklah berdasarkan sistem lot

## DOCUMENTATION

28. Specifications for biological starting materials may need additional documentation on the source, origin, method of manufacture and controls applied particularly microbiological controls.
29. Specification should be established for starting materials, intermediate, bulk and finished products.
30. All strains of microorganism used for production and testing should be documented.

## PRODUCTION

### Starting Materials

31. The source, origin and suitability of starting materials should be clearly defined. Where the necessary tests take a long time, it may be permissible to process starting materials before the results of the tests are available. In such cases, release of a finished product is conditional on satisfactory results of these tests.
32. Where sterilization of starting materials is required, it should be carried out where possible by heat. Where necessary, other appropriate methods may also be used for inactivation of biological materials (e.g. irradiation).

### Seed Lot and Cell Bank System

33. In order to prevent the unwanted drift of properties which might ensue from repeated subcultures or multiple generations, the production of biological products obtained by microbial culture, cell culture of propagation in embryos and animals should be based on a

- benih induk dan lot benih kerja dan/atau bank sel.
- 34 Jumlah generasi (pelipatgandaan, pasase) antara lot benih atau bank sel dan produk jadi hendaklah konsisten dengan dossier izin edar. Peningkatan skala proses tidak boleh mengubah hubungan mendasar ini.
- 35 Lot benih dan bank sel hendaklah dikarakterisasi secara memadai dan diuji terhadap cemaran. Kesesuaian penggunaan hendaklah dapat dibuktikan dengan melihat konsistensi karakteristik dan mutu dari betas produk yang berurutan. Lot benih dan bank sel hendaklah dibuat, disimpan, dan digunakan sedemikian rupa sehingga dapat meminimalkan risiko pencemaran atau perubahan.
- 36 Pembuatan lot benih dan bank sel hendaklah dilakukan di dalam lingkungan terkontrol yang sesuai untuk melindungi lot benih dan bank sel, dan jika perlu juga personil yang menangani. Selama pembuatan lot benih dan bank sel, tidak boleh ada bahan hidup atau infeksius lain (misal : virus, *cell lines* atau galur sel) ditangani secara bersamaan di area yang sama atau oleh personil yang sama.
- 37 Bukti stabilitas dan pemulihan lot benih dan bank sel hendaklah didokumentasikan. Wadah penyimpanan hendaklah tertutup kedap, diberi label yang jelas, dan disimpan pada suhu yang tepat. Persediaan bahan hendaklah disimpan dengan cermat dan rapi. Suhu penyimpanan dalam lemari pembeku dan dalam nitrogen cair hendaklah dicatat secara terus menerus. Tiap penyimpangan dari batas yang telah ditentukan dan tindakan perbaikan yang telah dilakukan hendaklah dicatat.
- 38 Hanya personil yang diberi wewenang diizinkan untuk menangani bahan ini dan penanganan tersebut hendaklah dilakukan dalam pengawasan seorang
- system of master and working seed lots and/or cell banks.
34. The number of generations (doublings, passages) between the seed lot or cell bank and the finished product should be consistent with the marketing authorization dossier. Scaling up of the process should not change this fundamental relationship.
35. Seed lots and cell banks should be adequately characterized and tested for contaminants. Their suitability for use should be further demonstrated by the consistency of the characteristics and quality of the successive batches of product. Seed lots and cell banks should be established, stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination or alteration.
36. Establishment of the seed lot and cell bank should be performed in a suitably controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and, if applicable, the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area or by the same persons.
37. Evidence of the stability and recovery of the seeds and banks should be documented. Storage containers should be hermetically sealed, clearly labeled and kept at an appropriate temperature. An inventory should be meticulously kept. Storage temperature should be recorded continuously for freezers and properly monitored for liquid nitrogen. Any deviation from set limits and any corrective action taken should be recorded.
38. Only authorized personnel should be allowed to handle the material and this handling should be done under the supervision of a responsible person.



penanggung jawab. Akses ke bahan yang disimpan hendaklah dikendalikan. Lot benih dan bank sel yang berbeda hendaklah disimpan sedemikian rupa untuk menghindari keraguan dan pencemaran silang. Sebaiknya lot benih dan bank sel dibagi dan disimpan terpisah untuk meminimalkan risiko rusak keseluruhannya.

- 39 Semua wadah dari bank sel induk atau bank sel kerja dan lot benih hendaklah ditangani dengan cara yang sama selama penyimpanan. Sekali dipindahkan dari penyimpanan, wadah tersebut tidak boleh dikembalikan ke stok semula.

### Prinsip Kerja

- 40 Sifat memacu pertumbuhan yang dimiliki media biakan hendaklah dibuktikan.
- 41 Penambahan bahan atau biakan ke dalam fermentor dan tangki lain serta pengambilan sampel hendaklah dilakukan secara hati-hati dalam kondisi yang terkendali untuk menghindari pencemaran. Sebelum penambahan bahan atau pengambilan sampel hendaklah dipastikan bahwa sambungan selang ke tangki sudah terpasang dengan benar.
- 42 Sentrifugasi dan pencampuran produk dapat menyebabkan pembentukan partikel aerosol, oleh karena itu tindakan penutupan (*containment*) perlu dilakukan untuk mencegah penyebaran mikroorganisme hidup.
- 43 Media biakan lebih baik disterilisasi di-tempat. Jika memungkinkan penambahan gas, media, asam atau basa, bahan pengurang busa, dan lain-lain ke dalam fermentor hendaklah melalui filter sterilisasi yang terpasang di lini proses.
- 44 Hendaklah diberikan perhatian pada validasi proses penghilangan atau inaktivasi virus.
- 45 Tindakan khusus hendaklah dilakukan pada saat proses penghilangan atau

Access to stored material should be controlled. Different seed lots or cell banks should be stored in such a way to avoid confusion or cross-contamination. It is desirable to split the seed lots and cell banks and to store the parts at different locations so as to minimize the risks of total loss.

39. All containers of master or working cell banks and seed lots should be treated identically during storage. Once removed from storage, the containers should not be returned to the stock.

### Operating Principles

40. The growth promoting properties of culture media should be demonstrated.
41. Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and the taking of samples should be carried out under carefully controlled conditions to ensure that absence of contamination is maintained. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling take place.
42. Centrifugation and blending of products can lead to aerosol formation and containment of such activities to prevent transfer of live microorganisms is necessary.
43. If possible, media should be sterilized in place. In-line sterilizing filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, defoaming agents etc. to fermenters should be used where possible.
44. Careful consideration should be given to the validation of any necessary virus removal or inactivation undertaken.
45. In cases where a virus inactivation or removal process is performed during

inaktivasi virus untuk mencegah risiko pencemaran ulang produk yang sudah tidak mengandung virus atau yang telah diinaktivasi dengan produk yang belum ditangani.

- 46 Peralatan yang digunakan untuk kromatografi hendaklah dikhususkan hanya untuk pemurnian satu produk dan hendaklah disterilisasi atau disanitasi di antara betas yang akan dilakukan. Pemakaian peralatan yang sama untuk tahap proses yang berbeda tidak dianjurkan. Kriteria penerimaan masa pakai dan metode sanitasi atau sterilisasi kolom kromatografi hendaklah ditetapkan.

### PENGAWASAN MUTU

- 47 Pengawasan-selama-proses berperan sangat penting untuk menjamin konsistensi mutu produk biologi. Pengawasan yang kritis terhadap mutu (misal: penghilangan virus), tapi yang tidak dapat dilakukan pada produk jadi, hendaklah dilakukan pada tahap produksi yang tepat.
- 48 Perlu menyimpan sampel produk antara dalam kondisi penyimpanan yang tepat dan jumlah yang cukup untuk dilakukan pengujian ulang atau konfirmasi kontrol dari betas.
- 49 Proses produksi tertentu misal fermentasi hendaklah dipantau terus-menerus. Data yang terkumpul menjadi bagian dari catatan betas.
- 50 Jika menggunakan biakan kontinu (*continuous culture*), pertimbangan khusus hendaklah diberikan terhadap persyaratan pengujian mutu yang timbul dari cara produksi jenis ini.

manufacture, measures should be taken to avoid the risk of recontamination of treated products by non-treated products.

46. A wide variety of equipment is used for chromatography, and in general such equipment should be dedicated to the purification of one product and should be sterilized or sanitized between batches. The use of the same equipment at different stages of processing should be discouraged. Acceptance criteria, life span and sanitization or sterilization method of columns should be defined.

### QUALITY CONTROL

47. In-process controls play a specially important role in ensuring the consistency of the quality of biological products. Those controls, which are crucial for quality (e.g. virus removal) but which cannot be carried out on the finished product, should be performed at an appropriate stage of production.
48. It may be necessary to retain samples of intermediate products in sufficient quantities and under appropriate storage conditions to allow the repetition or confirmation of a batch control.
49. Continuous monitoring of certain production processes is necessary, for example fermentation. Such data should form part of the batch record.
50. Where continuous culture is used, special consideration should be given to the quality control requirements arising from this type of production method.

### Aneks 3

## PEMBUATAN GAS MEDISINAL

### PRINSIP

Aneks ini mengatur pembuatan gas medisinal di industri, yang merupakan proses industri khusus dan tidak lazim dilakukan oleh industri farmasi. Aneks ini tidak mencakup pembuatan dan penanganan gas medisinal di rumah sakit, yang harus memenuhi peraturan pemerintah. Meskipun demikian beberapa bagian yang relevan dari aneks ini dapat digunakan sebagai dasar kegiatan tersebut.

Pembuatan gas medisinal umumnya dilakukan dengan menggunakan sistem tertutup. Oleh karena itu pencemaran lingkungan terhadap produk kecil. Meskipun demikian risiko pencemaran silang dengan gas lain tetap ada.

Pembuatan gas medisinal hendaklah memenuhi persyaratan dasar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), aneksnya yang sesuai, standar Farmakope dan pedoman rinci berikut.

### PERSONALIA

- 1 Personil yang bertanggung jawab meluluskan suatu batch hendaklah memiliki pengetahuan menyeluruh dan pengalaman praktis di bidang produksi serta pengendalian mutu gas medisinal.
- 2 Seluruh personil yang terlibat dalam pembuatan gas medisinal hendaklah memiliki pengetahuan cara pembuatan yang baik yang berhubungan dengan gas medisinal serta menyadari aspek penting yang kritis dan bahaya potensial bagi pasien pengguna produk yang berbentuk gas.

### ANNEX 3

## MANUFACTURE OF MEDICINAL GASES

### PRINCIPLE

This annex deals with industrial manufacturing of medicinal gases, which is a specialised industrial process not normally undertaken by pharmaceutical companies. It does not cover manufacturing and handling of medicinal gases in hospitals, which will be subject to national legislation. However relevant parts of this annex may be used as a basis for such activities.

The manufacture of medicinal gases is generally carried out in closed equipment. Consequently, environmental contamination of the product is minimal. However, there is a risk of cross-contamination with other gases.

Manufacture of medicinal gases should comply with the basic requirements of GMP, with applicable annexes, pharmacopoeial standards and the following detailed guidelines.

### PERSONNEL

1. The authorized person responsible for releasing batches should have a thorough knowledge of the production and control of medicinal gases including practical experience.
2. All personnel involved in the manufacture of medicinal gases should understand the Good Manufacturing Practices relevant to medicinal gases and should be aware of the critically important aspects and potential hazards for patients from medicinal products in the form of gas.

**BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN****Bangunan dan Fasilitas**

- 3 Gas medisinal hendaklah diisikan di daerah terpisah dari gas non-medisinal dan tidak boleh terjadi pertukaran tabung di antara dua daerah ini. Dalam hal khusus, pengisian secara kampanye dapat dilakukan pada daerah yang sama dengan syarat dilakukan tindakan pencegahan khusus dan telah dilakukan validasi yang diperlukan.
- 4 Hendaklah tersedia ruangan dengan ukuran yang memadai untuk proses pembuatan, kegiatan pengujian dan penyimpanan untuk mencegah risiko campur-baur. Bangunan dan fasilitas hendaklah bersih dan rapi untuk memudahkan pelaksanaan pekerjaan dan penyimpanan yang sesuai.
- 5 Daerah pengisian hendaklah memiliki ukuran yang cukup dan tataletak yang tepat untuk memungkinkan :
  - a) pemberian batas pemisah bagi gas yang berbeda; dan
  - b) penandaan yang jelas serta pemisahan tabung kosong dan tabung dalam berbagai tahap proses (misalnya : "tunggu pengisian", "telah diisi", "karantina", "diluluskan", "ditolak").

Metode yang dipakai untuk mencapai berbagai tingkat pemisahan tergantung dari sifat, eksistensi dan kompleksitas seluruh kegiatan, tetapi pemisahan dengan penandaan pada lantai, partisi, penghalang dan tanda dapat digunakan atau dengan cara lain yang sesuai.

**Peralatan**

- 6 Seluruh peralatan yang digunakan dalam pembuatan dan analisis, di mana perlu, hendaklah dikualifikasi dan dikalibrasi secara berkala.
- 7 Perlu dipastikan untuk menjamin bahwa gas yang benar diisikan ke dalam tabung yang benar. Tidak boleh ada interkoneksi

**PREMISES AND EQUIPMENT****Premises**

3. Medicinal gases should be filled in a separate area from non-medicinal gases and there should be no exchange of containers between these areas. In exceptional cases, the principal of campaign filling in the same area can be accepted provided that specific precautions are taken and necessary validation is done.
4. Premises should provide sufficient space for manufacturing, testing and storage operations to avoid the risk of mix-up. Premises should be clean and tidy to encourage orderly working and adequate storage.
5. Filling areas should be of sufficient size and have an orderly layout to provide:
  - a) separate marked areas for different gases; and
  - b) clear identification and segregation of empty cylinders and cylinders at various stages of processing (e.g. "awaiting filling", "filled", "quarantine", "approved", "rejected").

The method used to achieve these various levels of segregation will depend on the nature, extent and complexity of the overall operation, but marked-out floor areas, partitions, barriers and signs could be used or other appropriate means.

**Equipment**

6. All equipment for manufacture and analyses should be qualified and calibrated regularly as appropriate.
7. It is necessary to ensure that the correct gas is put into the correct container. Except for validated automated filling

- antara pipa gas yang berbeda, kecuali untuk proses pengisian otomatis yang tervalidasi. Manifold hendaklah dilengkapi dengan alat penghubung pengisian yang hanya cocok untuk katup dari satu jenis gas saja atau suatu campuran gas sehingga hanya tabung yang benar dapat ditautkan pada manifold (Penggunaan jenis manifold dan penghubung katup tabung hendaklah mengikuti standar nasional atau internasional).
8. Tabung gas medisinal hendaklah memiliki karakteristik teknis yang sesuai. Mulut tabung gas hendaklah diberi segel pengaman (*tamper-evident seals*).
9. Kegiatan perbaikan dan perawatan tidak boleh memengaruhi mutu gas medisinal.
10. Pengisian gas non-medisinal hendaklah tidak dilakukan di area dan dengan peralatan produksi gas medisinal. Pengecualian dapat diterima jika mutu gas non-medisinal minimal sama dengan mutu gas medisinal dan standar CPOB selalu dipenuhi. Hendaklah tersedia metode pencegahan aliran balik (*backflow*) yang tervalidasi pada pipa penyalur yang memasok area pengisian gas non-medisinal untuk mencegah pencemaran gas medisinal.
11. Tangki penyimpanan dan tangki pengiriman yang mobil hendaklah digunakan hanya untuk satu macam gas saja yang mutunya telah ditetapkan. Meskipun demikian gas medisinal cair dapat disimpan atau dikirim dalam tangki yang sama untuk gas non-medisinal dengan syarat mutu gas non-medisinal minimal sama dengan mutu gas medisinal.
12. Manifold gas medisinal hendaklah dipakai hanya untuk satu jenis gas saja atau suatu campuran gas saja.
- processes there should be no interconnections between pipelines carrying different gases. The manifolds should be equipped with fill connections that correspond only to the valve for that particular gas or particular mixture of gases so that only the correct containers can be attached to the manifold. (The use of manifold and container valve connections may be subject to international or national standards.)
8. Cylinders for medicinal gases should have appropriate technical characteristics. The outlets of cylinders should be equipped with tamper-evident seals.
9. Repair and maintenance operations should not affect the quality of the medicinal gases.
10. Filling of non-medicinal gases should be avoided in areas and with equipment destined for the production of medicinal gases. Exceptions can be acceptable if the quality of the gas used for non-medicinal purposes is at least equal to the quality of the medicinal gas and GMP-standards are maintained. There should be a validated method of backflow prevention in the line supplying the filling area for non-medicinal gases to prevent contamination of the medicinal gas.
11. Storage tanks and mobile delivery tanks should be dedicated to one gas and a well-defined quality of this gas. However liquefied medicinal gases may be stored or transported in the same tanks as the same non-medicinal gas provided that the quality of the latter is at least equal to the quality of the medicinal gas.
12. The medicinal gases manifold should be dedicated to a single gas or to a given mixture of gases

**DOKUMENTASI**

13. Data yang dicatat untuk tiap betas tabung yang diisi harus menjamin bahwa seluruh tabung yang diisi dapat ditelusuri terhadap seluruh aspek signifikan dari kegiatan pengisian yang relevan. Di mana perlu, hal berikut hendaklah dicatat:
- a) nama produk;
  - b) tanggal dan waktu kegiatan pengisian;
  - c) referen stasiun pengisian yang digunakan;
  - d) peralatan yang digunakan;
  - e) nama dan rujukan spesifikasi dari gas atau tiap gas dalam campuran;
  - f) kegiatan pra-pengisian yang dilakukan (lihat Butir 33);
  - g) jumlah dan ukuran tabung sebelum dan sesudah pengisian;
  - h) nama operator pelaksana kegiatan pengisian;
  - i) paraf operator pada tiap tahap kegiatan signifikan (kesiapan jalur, penerimaan tabung, pengosongan tabung, dan sebagainya);
  - j) parameter kunci yang diperlukan untuk memastikan pengisian dilakukan dengan benar dan sesuai kondisi standar;
  - k) hasil dari pengujian mutu dan di mana alat pengujian dikalibrasi sebelum dilakukan pengujian, spesifikasi referen gas (*reference gas specification*) dan hasil kalibrasinya;
  - l) hasil dari pemeriksaan yang sesuai untuk menjamin bahwa tabung telah diisi;
  - m) sampel label kode betas;
  - n) tiap masalah atau kejadian yang tidak biasa secara rinci, dan tanda tangan pengesahan untuk tiap penyimpangan terhadap instruksi pengisian; dan
  - o) persetujuan, tanggal dan tanda tangan supervisor yang bertanggung jawab untuk kegiatan pengisian.

**DOCUMENTATION**

13. Data included in the records for each batch of cylinders filled must ensure that each filled cylinder is traceable to significant aspects of the relevant filling operations. As appropriate, the following should be entered:
- a) the name of the product;
  - b) the date and the time of the filling operations;
  - c) a reference to the filling station used;
  - d) equipment used;
  - e) name and reference to the specification of the gas or each gas in a mixture;
  - f) pre-filling operations performed (see Section 33.);
  - g) the quantity and size of cylinders before and after filling;
  - h) the name of the person carrying out the filling operation;
  - i) the initials of the operators for each significant step (line clearance, receipt of cylinders, emptying of cylinders etc);
  - j) key parameters that are needed to ensure correct fill at standard conditions;
  - k) the results of quality control tests and where test equipment is calibrated before each test, the reference gas specification and calibration check results;
  - l) results of appropriate checks to ensure the containers have been filled;
  - m) a sample of the batch code label;
  - n) details of any problems or unusual events, and signed authorisation for any deviation from filling instructions; and
  - o) to indicate agreement, the date and signature of the supervisor responsible for the filling operation.

**PRODUKSI**

- 14 Semua tahap kritis dari proses pembuatan yang berbeda hendaklah divalidasi.

**Produksi Produk Ruahan**

- 15 Gas ruahan untuk keperluan medis dapat dibuat secara sintesis kimia atau diperoleh dari sumber alam dan dilanjutkan dengan tahap pemurnian bila perlu (misalnya pada pabrik pemisahan udara). Gas ini dapat dianggap sebagai Bahan Farmasi Aktif [*Active Pharmaceutical Ingredients (API)*] atau produk farmasi ruahan sesuai dengan keputusan Otoritas Pengawasan Obat (OPO).
- 16 Hendaklah tersedia dokumentasi yang merinci kemurnian, komponen lain dan impuritas yang mungkin terdapat dalam sumber gas dan pada tahap pemurnian. Hendaklah tersedia diagram (*Flow charts*) untuk tiap proses yang berbeda.
- 17 Seluruh tahap pemisahan dan pemurnian hendaklah didesain sedemikian rupa agar dapat dioperasikan dengan efektivitas yang optimal. Misalnya, impuritas yang mungkin berpengaruh buruk terhadap tahap pemurnian hendaklah dihilangkan sebelum tahap tersebut dilakukan.
- 18 Tahap pemisahan dan pemurnian hendaklah divalidasi efektifitasnya dan dipantau berdasarkan hasil validasi. Di mana perlu, pengawasan-selama-proses hendaklah dilakukan secara kontinu untuk memantau proses. Perawatan dan penggantian komponen peralatan yang harus diganti, misalnya filter untuk pemurnian, hendaklah berdasarkan hasil pemantauan dan validasi.
- 19 Bila berlaku, batas suhu proses hendaklah ditetapkan dan pemantauan selama-proses hendaklah mencakup pengukuran suhu.

**PRODUCTION**

14. All critical steps in the different manufacturing processes should be subject to validation.

**Bulk Production**

15. Bulk gases intended for medicinal use could be prepared by chemical synthesis or obtained from natural resources followed by purification steps if necessary (as for example in an air separation plant). These gases could be regarded as Active Pharmaceutical Ingredients (API) or as bulk pharmaceutical products as decided by the International Drug Regulatory Authority (DRA).
16. Documentation should be available specifying the purity, other components and possible impurities that may be present in the source gas and at purification steps, as applicable. Flow charts of each different process should be available.
17. All separation and purification steps should be designed to operate at optimal effectiveness. For example, impurities that may adversely affect a purification step should be removed before this step is reached.
18. Separation and purification steps should be validated for effectiveness and monitored according to the results of the validation. Where necessary, in-process controls should include continuous analysis to monitor the process. Maintenance and replacement of expendable equipment components, e.g. purification filters, should be based on the results of monitoring and validation.
19. If applicable, limits for process temperatures should be documented and in-process monitoring should include temperature measurement.

- |   |  |
|---|--|
| <p>20 Sistem komputerisasi yang digunakan untuk mengendalikan atau memantau proses hendaklah divalidasi.</p> <p>21 Untuk proses kontinu, definisi dari satu bets hendaklah ditetapkan dan dikaitkan dengan analisis gas ruahan.</p> <p>22 Mutu dan impuritas hendaklah dipantau secara kontinu selama produksi gas.</p> <p>23 Air yang digunakan untuk pendinginan selama pengempaan udara, jika bersentuhan dengan gas medisinal hendaklah dipantau mutu mikrobiologisnya.</p> <p>24 Seluruh kegiatan transfer gas medisinal cair termasuk pengendalian sebelum transfer, dari tempat penyimpanan primer hendaklah mengikuti prosedur tertulis yang disiapkan untuk menghindari pencemaran. Jalur pipa transfer gas hendaklah dilengkapi dengan katup satu arah (<i>non-return valve</i>) atau dengan cara lain yang sesuai. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada penyemburan (<i>purge</i>) tiap sambungan fleksibel dan penautan selang dengan konektornya.</p> <p>25 Gas kiriman baru boleh ditambahkan ke tangki penyimpanan gas ruahan yang berisi gas yang sama dari pengiriman sebelumnya. Hasil pengujian dari sampel gas yang baru dikirim harus menunjukkan bahwa mutu gas tersebut dapat diterima. Sampel gas dapat diambil dari:</p> <p>a) gas yang dikirim sebelum ditambahkan; atau</p> <p>b) dari tangki gas ruahan setelah ditambahkan dan dicampur.</p> <p>26 Gas ruahan untuk pemakaian medis hendaklah dinyatakan sebagai suatu bets, diperiksa sesuai dengan monografi farmakopei dan diluluskan untuk pengisian.</p> | <p>20. Computer systems used in controlling or monitoring processes should be validated.</p> <p>21. For continuous processes, a definition of a batch should be documented and related to the analysis of the bulk gas.</p> <p>22. Gas production should be continuously monitored for quality and impurities.</p> <p>23. Water used for cooling during compression of air should be monitored for microbiological quality when in contact with the medicinal gas.</p> <p>24. All the transfer operations, including controls before transfers, of liquefied gases from primary storage should be in accordance with written procedures designed to avoid any contamination. The transfer line should be equipped with a non-return valve or any other suitable alternative. Particular attention should be paid to purge the flexible connections and to coupling hoses and connectors.</p> <p>25. Deliveries of gas may be added to bulk storage tanks containing the same gas from previous deliveries. The results of a sample must show that the quality of the delivered gas is acceptable. Such a sample could be taken from :</p> <p>a) the delivered gas before the delivery is added; or</p> <p>b) from the bulk tank after adding and mixing.</p> <p>26. Bulk gases intended for medicinal use should be defined as a batch, controlled in accordance with relevant pharmacopoeial monographs and released for filling.</p> |
|---|--|

#### Pengisian dan Pelabelan

- 27 Gas medisinal yang akan diisi hendaklah ditetapkan nomor betsnya.

#### Filling and Labelling

27. For filling of medicinal gases the batch should be defined.



- 28 Pembersihan dan pembilasan alat serta pipa pengisian hendaklah mengikuti prosedur tetap serta diperiksa bahwa bahan pembersih atau cemaran lain sudah hilang, sebelum jalur pengisian diluluskan untuk dipakai.
- 29 Tabung gas medisinal hendaklah memenuhi persyaratan spesifikasi teknis yang sesuai. Setelah pengisian katup pengeluaran gas hendaklah diberi segel pengaman. Tabung gas hendaklah dilengkapi dengan katup yang dapat menjaga agar tabung masih berisi sedikit tekanan gas untuk mencegah terjadinya cemaran.
- 30 Manifold untuk pengisian gas medisinal termasuk tabung hendaklah dipakai hanya untuk satu jenis gas medisinal atau satu campuran gas medicinal (lihat butir 7)  
Hendaklah memiliki sistem yang dapat menjamin ketelusuran pemakaian tabung dan katup.
- 31 Pembersihan dan pembilasan pipa serta alat pengisian hendaklah dilakukan sesuai prosedur tetap. Hal ini sangat penting terutama setelah perawatan atau penghentian sistem yang terintegrasi. Pemeriksaan terhadap tidak adanya cemaran hendaklah dilakukan sebelum jalur pengisian dinyatakan lulus untuk digunakan. Catatan ini hendaklah disimpan.
- 32 Sebelum pengisian hendaklah dilakukan pemeriksaan yang mencakup:
- pemeriksaan eksternal secara visual terhadap tiap katup dan tabung akan adanya penyok, noda bakar bekas las, kerusakan lain, oli atau pelumas;
  - pemeriksaan tiap sambungan katup tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup ini adalah jenis yang tepat untuk gas medisinal yang akan diisikan;
  - pemeriksaan untuk memastikan bahwa tes hidrostatik telah dilakukan sesuai dengan persyaratan. Tiap
28. Cleaning and purging of filling equipment and pipelines should follow written procedures, and checks for the absence of cleaning agents or other contaminants should be carried out before the line is released for use.
29. Containers for medicinal gases should conform to appropriate technical specifications. Valve outlets should be equipped with tamper-evident seals after filling. Cylinders should preferably have minimum pressure retention valves in order to get adequate protection against contamination.
30. The medicinal gases filling manifold as well as the cylinders should be dedicated to a single medicinal gas or to a given mixture of medicinal gases (see also Section 7.). There should be a system in place ensuring traceability of cylinders and valves.
31. Cleaning and purging of filling equipment and pipelines should be carried out according to written procedures. This is especially important after maintenance or breaches of system integrity. Checks for the absence of contaminants should be carried out before the line is released for use. Records should be maintained.
32. Checks to be performed before filling should include:
- visual external inspection of each valve and container for dents, arc burns, other damage and oil or grease;
  - a check of each cylinder or cryogenic vessels valve connection to determine that it is the proper type for the particular medicinal gas involved;
  - a check to determine that the hydrostatic test has been conducted as required.

- tabung hendaklah diberi kode untuk menunjukkan tanggal pengujian hidrostatis terakhir; dan
- d) pemeriksaan untuk memastikan bahwa tiap tabung diberi kode warna dan diberi label.
- 33 Terhadap tabung gas hendaklah dilakukan pemeriksaan eksternal secara visual jika:
- tabung baru; dan
  - pada pengujian tekanan hidrostatis atau pengujian lain yang ekuivalen.
- 34 Setelah katup ditautkan, katup hendaklah dijaga agar selalu dalam keadaan tertutup untuk mencegah masuknya cemaran ke dalam tabung.
- 35 Pemeriksaan yang dilakukan sebelum pengisian hendaklah mencakup:
- a) pemeriksaan untuk menentukan masih ada sisa tekanan gas dalam tabung (>3 sampai 5 bar) untuk memastikan bahwa tabung tidak kosong;
  - b) tabung tanpa tekanan gas sisa hendaklah dipisahkan untuk dilakukan tindakan tambahan untuk memastikan bahwa tabung tidak tercemar air atau cemaran lain. Tindakan ini meliputi pembersihan dengan metode yang telah divalidasi atau dengan pemeriksaan secara visual sesuai justifikasi;
  - c) memastikan bahwa semua label bets dan label lain yang rusak sudah dihilangkan;
  - d) pemeriksaan eksternal secara visual terhadap tiap katup dan tabung akan adanya penyok, noda bakar bekas las, kerusakan lain, oli atau pelumas; tabung hendaklah dibersihkan, diperiksa dan dirawat dengan benar;
  - e) pemeriksaan tiap sambungan katup tabung atau tangki kriogenis untuk memastikan bahwa sambungan katup ini adalah jenis yang tepat untuk gas medisinal yang akan diisikan;
  - f) pemeriksaan "kode tanggal pemeriksaan" pada tabung untuk
- Each cylinder should be coded to show the date of the last hydrostatic test; and
- d) a check to determine that each container is colour-coded and labelled.
33. Cylinders should be subject to an visual external inspection when:
- they are new; and
  - in connection with any hydrostatic pressure test or equivalent test.
34. After fitting of the valve, the valve should be maintained in a closed position to prevent any contamination from entering the cylinder.
35. Checks to be performed before filling should include:
- a) a check to determine the residual pressure (>3 to 5 bar) to ensure that the cylinder is not emptied;
  - b) cylinders with no residual pressure should be put aside for additional measures to make sure they are not contaminated with water or other contaminants. These could include cleaning with validated methods or visual inspection as justified;
  - c) assuring that all batch labels and other labels if damaged have been removed;
  - d) visual external inspection of each valve and container for dents, arc burns, debris, other damage and contamination with oil or grease; cylinders should be cleaned, tested and maintained in an appropriate manner;
  - e) a check of each cylinder or cryogenic vessel valve connection to determine that it is the proper type for the particular medicinal gas involved;
  - f) a check of the cylinder "test code date" to determine that the

- mengetahui bahwa pemeriksaan tekanan hidrostatik atau pemeriksaan lain yang ekuivalen telah dilakukan dan masih berlaku sesuai dengan pedoman nasional atau internasional; dan
- g) pemeriksaan untuk memastikan bahwa setiap wadah diberi kode warna sesuai dengan standar yang relevan.
- 36 Tabung kembalian yang akan diisi ulang hendaklah disiapkan dengan sangat hati-hati untuk memperkecil risiko pencemaran. Batas maksimum teoritis impuritas untuk gas bertekanan adalah 500 ppm v/v untuk tekanan pengisian sebesar 200 bar (dan ekuivalennya untuk tekanan pengisian yang lain).
- 37 Penyiapan tabung dapat dilakukan sebagai berikut :
- gas yang tersisa dalam tabung hendaklah dikeluarkan secara vakum (sekurang-kurangnya tekanan absolut gas tersisa 150 millibar), atau
  - pelepasan tekanan (*Blowing down*) tiap tabung, dilanjutkan dengan pembilasan yang metodenya tervalidasi (tekanan parsial minimal 7 bar kemudian tekanan diturunkan).
- 38 Untuk tabung yang dilengkapi dengan katup tekanan sisa (positif), satu kali pengosongan dengan vakum hingga 150 millibar sudah cukup apabila tekanan sisa positif. Sebagai alternatif, analisis secara menyeluruh terhadap sisa gas hendaklah dilakukan untuk tiap tabung.
- 39 Hendaklah dilakukan pemeriksaan yang sesuai untuk memastikan bahwa wadah telah terisi. Salah satu indikasi untuk memastikan bahwa pengisian berjalan baik adalah tabung bagian luar akan terasa hangat bila disentuh.
- 40 Tiap tabung hendaklah diberi label dan kode warna. Penandaan nomor bets dan/atau tanggal pengisian serta daluwarsa dapat dilakukan pada label terpisah.
- hydrostatic pressure test or equivalent test has been conducted and still is valid as required by national or international guidelines;and
- g) a check to determine that each container is colour-coded according to the relevant standard.
36. Cylinders which have been returned for refilling should be prepared with great care in order to minimise risks for contamination. For compressed gases a maximum theoretical impurity of 500 ppm v/v should be obtained for a filling pressure of 200 bar (and equivalent for other filling pressures).
37. Cylinders could be prepared as follows:
- any gas remaining in the cylinders should be removed by evacuating the container (at least to a remaining absolute pressure of 150 millibar) or
  - by blowing down each container, followed by purging using validated methods (partial pressurisation at least to 7 bar and then blowing down).
38. For cylinders equipped with residual (positive) pressure valves, one evacuation under vacuum at 150 millibar is sufficient if the pressure is positive. As an alternative, full analysis of the remaining gas should be carried out for each individual container.
39. There should be appropriate checks to ensure that containers have been filled. An indication that it is filling properly could be to ensure that the exterior of the cylinder is warm by touching it lightly during filling.
40. Each cylinder should be labelled and colour-coded. The batch number and/or filling date and expiry date may be on a separate label.

**PENGAWASAN MUTU**

- 41 Mutu air yang digunakan untuk pengujian tekanan hidrostatik hendaklah minimal sesuai dengan mutu air minum dan dipantau secara rutin terhadap cemaran mikroba.
- 42 Tiap gas medisinal hendaklah diuji dan diluluskan sesuai spesifikasinya. Sebagai tambahan, tiap gas medisinal hendaklah diuji lengkap sesuai dengan persyaratan farmakope dengan frekuensi yang memadai untuk memastikan persyaratan selalu dipenuhi.
- 43 Gas ruahan hendaklah diluluskan sebelum diisikan. (lihat Butir 26.).
- 44 Jika satu jenis gas medisinal akan diisikan melalui manifold multi-silinder, setidaknya satu tabung produk dari manifold pengisi hendaklah dilakukan pengujian terhadap identitas, kadar dan bila perlu kadar airnya tiap kali penggantian tabung dari manifold.
- 45 Dalam hal satu jenis gas medisinal diisikan ke dalam tabung satu persatu pada suatu waktu, maka paling sedikit satu tabung, dari setiap siklus pengisian yang tidak terputus-putus, hendaklah diperiksa identitas dan kadarnya. Contoh siklus pengisian yang tidak terputus-putus adalah satu giliran (*shift*) produksi dengan petugas, peralatan dan satu betas gas ruahan.
- 46 Dalam hal gas medisinal diproduksi dengan mencampurkan dua atau lebih jenis gas yang berbeda ke dalam tabung dengan menggunakan satu manifold, minimal satu tabung dari manifold pengisi dari satu siklus pengisian hendaklah diuji identitas, kadar dan bila perlu kadar air dari tiap komponen gas serta identitas dari gas sisa yang terdapat dalam campuran gas. Jika tabung diisi satu persatu, tiap tabung hendaklah diuji terhadap identitas dan kadar dari seluruh komponen gas dan minimal satu tabung dari tiap siklus pengisian yang tidak

**QUALITY CONTROL**

41. Water used for hydrostatic pressure testing should be at least of drinking water quality and monitored routinely for microbiological contamination.
42. Each medicinal gas should be tested and released according to its specifications. In addition, each medicinal gas should be tested to full relevant pharmacopoeial requirements at sufficient frequency to assure ongoing compliance.
43. The bulk gas supply should be released for filling. (see Section 26.)
44. In the case of a single medicinal gas filled via a multi-cylinder manifold, at least one cylinder of product from each manifold filling should be tested for identity, assay and if necessary water content each time the cylinders are changed on the manifold.
45. In the case of a single medicinal gas filled into cylinders one at a time by individual filling operations, at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity and assay. An example of an uninterrupted filling operation cycle is one shift's production using the same personnel, equipment, and batch of bulk gas.
46. In the case of a medicinal gas produced by mixing two or more different gases in a cylinder from the same manifold, at least one cylinder from each manifold filling operation cycle should be tested for identity, assay and if necessary water content of all of the component gases and for identity of the balance gas in the mixture. When cylinders are filled individually, every cylinder should be tested for identity and assay of all of the component gases and at least one cylinder of each uninterrupted filling cycle should be tested for identity of the

terputus-putus hendaklah diuji identitas gas sisa yang terdapat dalam campuran gas.

- 47 Jika gas dicampur *in-line* sebelum pengisian (misalnya campuran nitrogen oksida/ oksigen), perlu dilakukan analisis secara kontinu dari campuran gas yang sedang diisikan.
- 48 Jika satu tabung diisi lebih dari satu macam gas, hendaklah dipastikan bahwa proses pengisian akan menghasilkan campuran gas yang benar dan homogen dalam tiap tabung.
- 49 Tiap tabung yang sudah diisi hendaklah diperiksa terhadap kebocoran dengan cara yang sesuai sebelum diberi segel pengaman. Jika dilakukan pengambilan sampel dan pengujian, pemeriksaan kebocoran hendaklah dilakukan setelah pengujian selesai.
- 50 Dalam hal gas kriogenis diisikan ke dalam "tangki kriogenis rumah tangga" (*cryogenic home vessel*) yang akan dikirim kepada pengguna, maka tiap tangki hendaklah diperiksa terhadap identitas dan kadarnya.
- 51 Jika tangki kriogenis yang ada di lokasi pelanggan akan diisi ulang di tempatnya sendiri dengan menggunakan tangki pengiriman yang mobil, maka sampel tidak perlu diambil setelah pengisian dengan syarat perusahaan pengisian gas memberikan sertifikat analisis sampel yang diambil dari tangki pengiriman tersebut. Tangki kriogenis yang disimpan oleh pelanggan hendaklah diperiksa secara berkala untuk memastikan bahwa isinya memenuhi persyaratan farmakope.
- 52 Sampel pertinggal tidak diperlukan kecuali jika ditentukan lain.

#### **PENYIMPANAN DAN PELULUSAN**

- 53 Tiap tabung yang telah diisi hendaklah dikarantina hingga diluluskan oleh personil yang berwenang.

balance gas in the mixture.

47. When gases are mixed in-line before filling (e.g. nitrous oxide/oxygen mixture), continuous analysis of the mixture being filled is required.
48. When a cylinder is filled with more than one gas, the filling process must ensure that the gases are correctly mixed in every cylinder and are fully homogeneous.
49. Each filled cylinder should be tested for leaks using an appropriate method, prior to fitting the tamper evident seal. Where sampling and testing is carried out the leak test should be completed after testing.
50. In the case of cryogenic gas filled into cryogenic home vessels for delivery to users, each vessel should be tested for identity and assay.
51. Cryogenic vessels which are retained by customers and where the medicinal gas is refilled in place from dedicated mobile delivery tanks need not be sampled after filling provided the filling company delivers a certificate of analysis for a sample taken from the mobile delivery tank. Cryogenic vessels retained by customers should be periodically tested to confirm that the contents comply with pharmacopoeial requirements.
52. Retained samples are not required, unless otherwise specified.

#### **STORAGE AND RELEASE**

53. Filled cylinders should be held in quarantine until released by the authorized person.

- 54 Tabung gas hendaklah disimpan di bawah naungan dan tidak terpapar suhu tinggi. Area penyimpanan hendaklah bersih, kering, berventilasi baik dan bebas dari bahan mudah terbakar untuk memastikan tabung dalam keadaan bersih sampai penggunaannya.
- 55 Penyimpanan hendaklah diatur agar ada pemisahan untuk masing-masing jenis gas yang berbeda, untuk tabung berisi dan tabung kosong serta untuk memungkinkan perputaran stok pertama masuk-pertama keluar (FIFO).
- 56 Tabung gas hendaklah terlindung dari kondisi cuaca yang merugikan selama transportasi. Kondisi khusus penyimpanan dan selama transportasi hendaklah disediakan untuk campuran gas karena dalam kondisi beku dapat terjadi pemisahan.
54. Gas cylinders should be stored under-cover and not be subjected to extremes of temperature. Storage areas should be clean, dry, well ventilated and free of combustible materials to ensure that cylinders remain clean up to the time of use.
55. Storage arrangements should permit segregation of different gases and of full/empty cylinders and permit rotation of stock on a first in – first out (FIFO) basis.
56. Gas cylinders should be protected from adverse weather conditions during transportation. Specific conditions for storage and transportation should be employed for gas mixtures for which phase separation occurs on freezing.

#### ANEKS 4

### PEMBUATAN INHALASI DOSIS TERUKUR BERTEKANAN (AEROSOL)

#### PRINSIP

Pembuatan aerosol memerlukan pertimbangan khusus karena sifat alami dari bentuk sediaan ini. Pembuatan hendaklah dilakukan dalam kondisi yang dapat menekan sekecil mungkin pencemaran mikroba dan partikulat di dalam kondisi ruangan terkendali (misalnya suhu dan kelembaban rendah).

Ada dua jenis metode pembuatan dan pengisian yang umum dilakukan pada saat ini yaitu:

- a) Proses pengisian-ganda (pengisian dengan tekanan). Untuk produksi bentuk ini, bahan berkhasiat disuspensikan dalam propelan bertitik didih tinggi, kemudian diisikan ke dalam wadah, ditutup dengan katup, kemudian melalui katup diisikan propelan lain yang bertitik didih rendah. Suspensi bahan berkhasiat dalam propelan dijaga pada suhu rendah untuk mengurangi kehilangan akibat penguapan, dan
- b) Proses pengisian-tunggal (pengisian dingin). Bahan berkhasiat disuspensikan dalam suatu campuran propelan, kemudian dijaga pada tekanan tinggi atau pada suhu rendah atau kedua-duanya. Suspensi ini kemudian diisikan langsung ke dalam wadah dengan satu kali pengisian.

#### BANGUNAN , FASILITAS DAN PERALATAN

- 1 Pembuatan dan pengisian hendaklah sedapat mungkin dilakukan dengan sistem tertutup.
- 2 Jika produk atau komponen yang bersih terpapar udara, maka udara yang masuk

#### ANNEX 4

### MANUFACTURE OF PRESSURIZED METERED DOSE INHALER (AEROSOL)

#### PRINCIPLE

The manufacture of pressurized metered dose inhaler (aerosol) requires special consideration because of the particular nature of this form of product. It should be done under conditions which minimize microbial and particulate contamination and controlled room condition (e.g. low temperature and low humidity).

There are presently two common manufacturing and filling methods as follow:

- a) Two-shot filling process (pressure filling). The active ingredient is suspended in a high boiling point propellant, the dose is put into the container, the valve is crimped on and the lower boiling point propellant is injected through the valve stem to make up the finished product. The suspension of active ingredient in propellant is kept cool to reduce evaporation loss; and
- b) One-shot filling process (cold filling). The active ingredient is suspended in a mixture of propellants and held either under high pressure or at a low temperature, or both. The suspension is then filled directly into the container in one shot.

#### PREMISES AND EQUIPMENT

1. Manufacture and filling should be carried out as far as possible in a closed system.
2. Where products or clean components are exposed, the area should be fed

ke dalam ruangan hendaklah disaring serta memenuhi persyaratan kelas kebersihan D dan jalan masuk ke ruangan hendaklah melalui ruang penyangga.

- 3 Suhu dan kelembaban ruang pembuatan dan pengisian hendaklah dikendalikan sedemikian rupa untuk mencegah kondensasi dan penguapan propelan.
- 4 Jika berat jenis propelan yang digunakan lebih besar dari udara, hendaklah disediakan penghisap udara di dekat lantai.
- 5 Hendaklah berhati-hati jika menggunakan propelan yang mudah terbakar. Untuk mencegah ledakan api, hendaklah tersedia ruangan dan peralatan yang tahan ledakan.

#### **PRODUKSI DAN PENGAWASAN MUTU**

- 6 Katup aerosol terukur merupakan suatu konstruksi yang lebih kompleks dibandingkan dengan kebanyakan komponen farmasi lain. Spesifikasi, pengambilan sampel dan pengujian hendaklah disesuaikan dengan keadaan ini. Oleh karena itu sangatlah penting dilakukan audit sistem pemastian mutu terhadap produsen katup.
- 7 Katup aerosol berperan penting untuk mendapatkan bentuk aerosol dan dosis yang tepat oleh karena itu hendaklah divalidasi.
- 8 Wadah dan katup hendaklah dibersihkan untuk memastikan tidak adanya sisa cemaran seperti bahan pembantu operasional (misal: pelumas) atau cemaran mikroba.
- 9 Wadah dan katup yang telah dibersihkan hendaklah selalu disimpan di dalam wadah yang bersih dan tertutup dan selalu dicegah terhadap pencemaran selama penanganan selanjutnya. Wadah hendaklah disediakan di jalur pengisian

with filtered air, should comply with the requirements of at least a Grade D environment and should be entered through airlocks.

3. Temperature and humidity of manufacturing and filling room should be controlled in such a way to prevent condensation and propellant evaporation.
4. When density of propellant used is heavier than air, floor suction should be provided.
5. Care should be taken when using inflammable propellant to avoid fire explosion, therefore explosion proof room condition and equipment should be provided.

#### **PRODUCTION AND QUALITY CONTROL**

6. Metering valves for aerosol are a more complex engineering than most pharmaceutical components. Specifications, sampling and testing should be appropriate for this situation. Auditing the Quality Assurance system of the manufacturer is of particular importance.
7. Aerosol valves are of importance in delivering the correct form and dosage, therefore they should be validated.
8. Containers and valves should be cleaned to ensure the absence of contaminants such as fabrication aids (e.g. lubricants) or undue microbial contaminants.
9. The cleaned containers and valves should be kept in clean, closed containers and precautions should be taken to prevent contamination during subsequent handling. Containers should be provided to the



- dalam keadaan bersih atau dibersihkan di tempat (*on-line*) segera sebelum dilakukan proses pengisian.
- 10 Seluruh propelan ( bentuk cair atau gas ) hendaklah disaring untuk menghilangkan partikel yang lebih besar dari 0,2 mikron.
  - 11 Hendaklah dijaga agar suspensi selalu homogen sejak dari awal hingga selesai proses pengisian.
  - 12 Untuk mencegah masuknya kelembaban ke dalam produk, ujung saluran pengisian hendaklah selalu dibilas (*purged*) dengan gas nitrogen kering atau udara kering atau tindakan lain.
  - 13 Tangki dan alat lain hendaklah dibersihkan sesuai prosedur pembersihan yang telah divalidasi untuk memastikan bebas dari cemaran.
  - 14 Hanya tangki serta alat yang bersih dan kering saja yang boleh digunakan.
  - 15 Jika dilakukan proses pengisian ganda, perlu dipastikan bahwa kedua pengisian menghasilkan berat yang benar untuk memperoleh komposisi yang benar. Untuk tujuan ini pemeriksaan berat 100 % pada tiap tahap sangat dianjurkan.
  - 16 Tiap wadah terisi hendaklah diperiksa terhadap kebocoran.
  - 17 Uji kebocoran hendaklah dilakukan sedemikian rupa untuk mencegah cemaran mikroba atau sisa kelembaban.
  - 18 Uji fungsi katup hendaklah dilakukan terhadap tiap wadah terisi setelah disimpan dalam waktu tertentu.
- filling line in a clean condition or cleaned on line immediately before filling.
10. All fluids (e.g. liquid or gaseous propellants) should be filtered to remove particles greater than 0.2 micron.
  11. Precautions should be taken to ensure uniformity of suspensions at the point of fill throughout the filling process.
  12. In order to prevent the introduction of moisture into the product, the filling station should be continuously purged with dry nitrogen or dry air or other measures instead.
  13. Vessel and apparatus should be cleaned using a validated procedure appropriate to the use of the product to ensure the absence of any contaminants.
  14. Only clean and dry vessel and apparatus should be used.
  15. When a two-shot filling process is used, it is necessary to ensure that both shots are of the correct weight in order to achieve the correct composition. For this purpose, 100 % weight checking at each stage is often desirable.
  16. Each filled container should be checked against any leakage.
  17. This leakage test should be performed in a way which avoids microbial contamination or residual moisture.
  18. A valve function test should be performed on each filled container after sufficient time of storage.

## ANEKS 5

### PEMBUATAN PRODUK DARAH

#### PRINSIP

Untuk produk farmasi biologis yang diperoleh dari darah atau plasma manusia (produk darah), bahan awal mencakup bahan sumber yaitu sel atau cairan termasuk darah atau plasma. Produk darah memiliki sifat khusus tertentu yang disebabkan oleh sifat biologis dari bahan sumber. Misalnya, agens penular penyakit, terutama virus, dapat mengkontaminasi bahan sumber. Oleh sebab itu keamanan produk darah tergantung pada pengendalian bahan sumber dan asal-usulnya serta pada prosedur pembuatan lanjutan, termasuk penghilangan dan inaktivasi virus.

Bab-bab umum Pedoman CPOB berlaku juga bagi produk darah, kecuali dinyatakan lain. Beberapa Aneks dapat juga berlaku, misalnya Pembuatan Produk Steril, penggunaan radiasi ionisasi dalam pembuatan obat, Pembuatan Produk Biologi dan Sistem Komputerisasi.

Karena mutu produk jadi dipengaruhi seluruh langkah pembuatannya, termasuk pengambilan (*collection*) darah dan plasma, maka semua kegiatan hendaklah dilaksanakan menurut sistem Pemastian Mutu yang sesuai dan CPOB.

Tindakan yang diperlukan hendaklah diambil untuk menghindarkan penularan penyakit infeksi dan persyaratan farmakope (monografi) yang relevan mengenai plasma untuk fraksinasi dan produk jadi yang diperoleh dari darah atau plasma manusia hendaklah diberlakukan. Tindakan ini hendaklah juga meliputi pedoman lain dan pedoman *World Health Organisation (WHO)* yang relevan.

## ANNEX 5

### MANUFACTURE OF BLOOD PRODUCTS

#### PRINCIPLE

For biological pharmaceutical products derived from human blood or plasma (blood products), starting materials include the source materials such as cells or fluids including blood or plasma. Blood products have certain special features arising from the biological nature of the source material. For example, disease-transmitting agents, especially viruses, may contaminate the source material. The safety of these products relies therefore on the control of source materials and their origin as well as on the subsequent manufacturing procedures, including virus removal and inactivation.

The general chapters of the GMP Guidelines apply to blood products, unless otherwise stated. Some of the Annexes may also apply, e.g. Manufacture of Sterile Pharmaceutical Products, use of ionizing radiation in the manufacture of pharmaceutical products, Manufacture of Biological Products and Computerized Systems.

Since the quality of the final products is affected by all the steps in their manufacture, including the collection of blood or plasma, all operations should therefore be done in accordance with an appropriate system of Quality Assurance and current Good Manufacturing Practices.

Necessary measures shall be taken to prevent the transmission of infectious diseases and the relevant pharmacopoeial requirements (monographs) regarding plasma for fractionation and pharmaceutical products derived from human blood or plasma shall be applicable. These measures shall also comprise other relevant guidelines and the World Health Organisation.

Persyaratan Aneks ini berlaku bagi produk jadi yang berasal dari darah dan plasma manusia. Persyaratan ini tidak mencakup komponen darah yang digunakan dalam pengobatan dengan transfusi. Namun, banyak dari persyaratan ini juga berlaku bagi komponen darah dan lembaga pemerintah yang berwenang dapat menuntut pemenuhan terhadap persyaratan yang dicakup dalam Aneks ini.

### MANAJEMEN MUTU

- 1 Pemastian Mutu hendaklah meliputi semua tahap untuk mencapai produk jadi, yaitu mulai pengambilan [termasuk seleksi donor, kantong darah, larutan antikoagulan dan perangkat tes (*test kit*)] hingga penyimpanan, transpor, pengolahan, pengawasan mutu dan pengiriman produk jadi, semua menurut teks yang tercantum dalam Prinsip pada awal Aneks ini.
- 2 Seluruh persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 1 dari Pedoman ini.

### PERSONIL DAN PELATIHAN

- 3 Pembentukan dan penjagaan sistem pemastian mutu yang memuaskan dan pembuatan produk yang benar tergantung pada kehandalan personil. Oleh sebab itu hendaklah hanya personil kompeten yang melaksanakan semua tugas sesuai prosedur yang terdokumentasi.
- 4 Bidang tanggung jawab dan garis kewenangan personil kunci hendaklah tergambar pada bagan organisasi.
- 5 Nama dan uraian tugas personil kunci hendaklah didokumentasi.
- 6 Personil hendaklah menunjukkan kompetensi dalam melaksanakan tugas yang diberikan kepadanya.
- 7 Personil kunci hendaklah mempunyai

The provisions of this Annex apply to pharmaceutical products derived from human blood and plasma. They do not cover blood components used in transfusion medicine. However many of these provisions may be applicable to such components and competent authorities may require compliance with them.

### QUALITY MANAGEMENT

1. Quality Assurance should cover all stages leading to the finished product, from collection (including donor selection, blood bags, anticoagulant solutions and test kits) to storage, transport, processing, quality control and delivery of the finished product, all in accordance with the texts referred to under Principle at the beginning of this Annex.
2. All other requirements should conform to Chapter 1 of these Guidelines.

### PERSONNEL AND TRAINING

3. The establishment and maintenance of a satisfactory system of quality assurance and the correct manufacture of product relies upon people. For this reason there should be competent personnel to carry out all tasks in accordance with documented procedures.
4. Areas of responsibility and lines of authority of key personnel should be identifiable on an organizational chart.
5. The names and job descriptions of key personnel should be documented.
6. Personnel should be shown to be competent in their assigned duties.
7. Key personnel should have adequate

kewenangan yang memadai untuk melaksanakan tanggung jawabnya. Hendaklah personil yang sesuai mewakili personil kunci pada ketidakhadirannya untuk melaksanakan tugas dan fungsinya.

8. Hendaklah tidak ada tanggung jawab yang tidak jelas atau tumpang tindih yang menimbulkan konflik dalam pelaksanaan CPOB. Tanggung jawab yang diserahkan pada tiap personil hendaklah tidak mengurangi efektivitas pelaksanaan dari tugas yang diberikan.
9. Personil kunci yang bertanggung jawab dalam mengelola dan mengawasi pembuatan, pemastian mutu dan pengawasan mutu, hendaklah memiliki kompetensi yang diperlukan untuk menjamin bahwa produk darah yang dihasilkan memenuhi standar dan spesifikasi yang dipersyaratkan secara konsisten.
10. Pelatihan dan program pengembangan personil hendaklah dikembangkan sesuai kebutuhan yang diidentifikasi. Program ini hendaklah didokumentasi dan meliputi pelatihan berlanjut dan pelatihan penyegaran.
11. Hendaklah tersedia mekanisme formal untuk menentukan kompetensi pelatih dan penilai internal yang masing-masing dapat memberikan pelatihan dan menilai kompetensi yang dilatih.
12. Bagi personil di unit yang terletak jauh dari lokasi lembaga yang memiliki izin, yaitu yang melakukan suatu tahap pembuatan, hendaklah tersedia dokumentasi yang dapat menunjukkan bahwa cara kerja yang dilaksanakan terkendali dan dapat diterima oleh lembaga yang memiliki izin.

#### **PENGAMBILAN DARAH DAN PLASMA**

13. Kontrak standar diperlukan antara pembuat produk darah dan unit/lembaga pengambilan darah/plasma atau

authority to discharge their responsibilities. Suitable persons should be deputized to carry out the duties and functions of key personnel in their absence.

8. There should be no unexplained or conflicting overlaps in the responsibilities of those concerned with GMP. The responsibilities placed upon any one person should not compromise the effective execution of assigned duties.
9. The key personnel, responsible for managing and supervising production, quality assurance and quality control, should have the necessary competencies to ensure that the blood products meet the required standards and specifications consistently.
10. Training and development programs should be developed in accordance with identified needs. Programs should be documented and include on-going training and refresher training.
11. There should be a formal mechanism for determining the competency of the workplace trainer and assessor to deliver training and assess the competency of the trainee.
12. For personnel at sites remote from the licensed site, who undertake a step in manufacture, there should be documentation to demonstrate that the work practice(s) undertaken are under the control of, and acceptable to, the licensed site.

#### **BLOOD AND PLASMA COLLECTION**

13. A standard contract is required between the manufacturer of the blood products and the blood/plasma

- organisasi yang bertanggung jawab untuk melakukan pengambilan darah/plasma.
14. Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk melakukan pengambilan darah atau plasma hendaklah memiliki ukuran, konstruksi dan lokasi yang sesuai untuk dapat menjalankan kegiatan, pembersihan dan perawatan yang benar. Pengambilan, pemrosesan dan pengujian darah dan plasma hendaklah tidak dilakukan di dalam area yang sama. Hendaklah tersedia fasilitas yang sesuai untuk mewawancarai donor agar wawancara dapat dilakukan secara pribadi.
15. Peralatan pengambilan dan pengujian hendaklah didesain, dikualifikasi dan dirawat agar sesuai dengan tujuan penggunaannya dan tidak menimbulkan bahaya. Perawatan dan kalibrasi hendaklah dilakukan secara teratur dan didokumentasikan menurut prosedur yang disediakan.
16. Tiap donor harus diidentifikasi secara positif pada saat penerimaan dan sekali lagi sebelum dilakukan *venepuncture*.
17. Metode yang digunakan untuk mendesinfeksi kulit donor hendaklah dinyatakan dengan jelas dan terbukti efektif. Kepatuhan pada metode ini hendaklah dijaga.
18. Label nomor donasi harus diperiksa kembali secara independen untuk memastikan bahwa label pada kemasan darah, tube sampel dan catatan donasi adalah identis.
19. Kantong darah dan sistem aferesis hendaklah diperiksa apakah ada kerusakan atau pencemaran sebelum digunakan untuk mengambil darah atau plasma. Untuk memastikan ketertelusuran, nomor bets kantong darah dan sistem aferesis hendaklah dicatat.
- collection establishment or organization responsible for collection.
14. The premises used for the collection of blood or plasma should be of suitable size, construction and location to facilitate their proper operation, cleaning and maintenance. Collection, processing and testing of blood and plasma should not be performed in the same area. There should be suitable donor interview facilities so that these interviews are carried out in private.
15. Collection and testing equipment should be designed, qualified and maintained to suit its intended purpose and should not present any hazard. Regular maintenance and calibration should be carried out and documented according to established procedures.
16. Each donor must be positively identified at reception and again before *venepuncture*.
17. The method used to disinfect the skin of the donor should be clearly defined and shown to be effective. Adherence to that method should then be maintained.
18. Donation number labels must be re-checked independently to ensure that those on blood packs, sample tubes and donation records are identical.
19. Blood bag and apheresis systems should be inspected for damage or contamination before being used to collect blood or plasma. In order to ensure traceability, the batch number of blood bags and apheresis systems should be recorded.

### UJI SCREENING UNTUK SCREENING PENANDA INFEKSI

- 20 Donor darah hendaklah diuji pada tiap donasi terhadap antibodi HIV –1/ HIV -2, antibodi HCV, sifilis dan HBsAg.
- 21 Darah dan komponen darah hendaklah diuji terhadap agens infeksi atau penanda (*marker*) lain sesuai persyaratan instansi kesehatan pemerintah yang kompeten/ berwenang. Daftar ini hendaklah dinilai kembali secara teratur sesuai pengetahuan baru, perubahan prevalensi penyakit dalam masyarakat dan ketersediaan metode pengujian baru terhadap penanda serologi.
- 22 Apabila darah dan komponen darah mengalami pengujian *screening* reaktif tunggal, sampel awal hendaklah diuji kembali dalam duplikat sesuai persyaratan instansi kesehatan pemerintah yang kompeten/berwenang.
- 23 Darah dan komponen darah yang diuji berulang kali reaktif terhadap segala uji *screening* serologi infeksi standar, yaitu anti-HIV, HbsAg, sifilis dan / atau anti HCV, hendaklah dipisahkan dari penggunaan untuk terapi. Darah/komponen darah hendaklah dilabel sebagai reaktif dan disimpan terpisah atau dimusnahkan.
- 24 Kriteria pelulusan dan penolakan hasil uji hendaklah dirinci dalam prosedur.
- 25 Sampel untuk keperluan uji ulang tiap donasi hendaklah disimpan dalam keadaan beku selama minimal dua tahun setelah pengambilan.

### KETERTELUSURAN DAN TINDAKAN PASCA PENGAMBILAN

- 26 Meskipun kerahasiaan penuh harus dijaga, namun harus tersedia sistem yang memungkinkan penelusuran ke tiap donasi, baik mulai dari donor maupun

### SCREENING TESTS FOR INFECTIOUS SCREENING MARKERS

20. Blood donors should be tested at each donation for antibodies to HIV-1/ HIV-2, for antibodies to HCV, Syphilis and for HBsAg.
21. Blood and blood components should be tested for other infectious agents or markers as required by the Competent Health Authority. The list should be regularly reassessed according to new knowledge, changes in disease prevalence in the population and the availability of new tests for serological markers.
22. Where blood and blood components have had a single reactive screening test, the original sample should be retested in duplicate according to the Competent Health Authority requirements.
23. Blood and blood components tested repeatedly reactive in any of the standard infection serology screening tests, i.e. anti-HIV, HBsAg, Syphilis and / or anti-HCV, should be excluded from therapeutic use. They should be labelled as reactive and stored separately or destroyed.
24. The acceptance and rejection criteria for test results should be detailed in a procedure.
25. Samples to allow retesting should be retained from each donation, in the frozen state, for at least 2 years after collection.

### TRACEABILITY AND POST COLLECTION MEASURES

26. While fully respecting confidentiality, there must be a system in place which enables the path taken by each donation to be traced, both forward

dari produk jadi, termasuk pelanggan (rumah sakit atau pelayan kesehatan). Umumnya pelanggan bertanggung jawab untuk mengidentifikasi penerima/pengguna produk akhir.

- 27 Tindakan pasca-pengambilan: prosedur tetap yang menguraikan sistem informasi timbal-balik antara unit/lembaga pengambilan darah/plasma dan fasilitas pembuat / fraksionasi hendaklah disiapkan sedemikian rupa sehingga mereka dapat saling memberi informasi bila, setelah donasi:
- a) ditemukan bahwa donor tidak memenuhi kriteria kesehatan donor yang relevan;
  - b) pada donasi berikut dari donor, yang sebelumnya ditemukan negatif untuk penanda viral, ditemukan positif untuk segala penanda viral;
  - c) ditemukan bahwa pengujian terhadap penanda viral tidak dilakukan menurut prosedur yang disetujui;
  - d) donor terjangkit penyakit infeksi yang disebabkan agens yang berpotensi menyebar melalui produk berasal dari plasma (*HBV*, *HCV*, *HAV* dan virus hepatitis non-A, non-B dan non-C, *HIV* 1 dan *HIV* 2 serta agens lain yang diketahui saat ini);
  - e) donor mengidap penyakit Creutzfeldt-Jakob (*CJD* atau *vCJD*); dan
  - f) penerima/pengguna darah atau komponen darah menderita infeksi pasca-transfusi / infusi yang berkaitan dengan atau dapat ditelusuri balik kepada donor.

Prosedur yang harus dijalankan bila terjadi kasus tersebut di atas hendaklah didokumentasikan dalam prosedur tetap. Tinjauan-kebelakang (*look-back*) hendaklah meliputi penelusuran ke belakang dari donasi sebelumnya selama paling sedikit enam bulan sebelum donasi negatif terakhir. Bila salah satu hal di atas terjadi, penilaian

from the donor and back from the finished product, including the customer (hospital or health care professional). It is normally the responsibility of this customer to identify the recipient.

27. Post-collection measures: a standard operating procedure describing the mutual information system between the blood/plasma collection establishment and the manufacturing/fractionation facility should be set up so that they can inform each other if, following donation:
- a) it is found that the donor did not meet the relevant donor health criteria;
  - b) a subsequent donation from a donor previously found negative for viral markers is found positive for any of the viral markers;
  - c) it is discovered that testing for viral markers has not been carried out according to agreed procedures;
  - d) the donor has developed an infectious disease caused by an agent potentially transmissible by plasma-derived products (*HBV*, *HCV*, *HAV* and other non-A, non-B, non-C hepatitis viruses, *HIV* 1 and 2 and other agents in the light of current knowledge);
  - e) the donor develops Creutzfeldt-Jakob disease (*CJD* or *vCJD*); and
  - f) the recipient of blood or a blood component develops post-transfusion/ infusion infection which implicates or can be traced back to the donor.

The procedures to be followed in the event of any of the above should be documented in the standard operating procedure. Look-back should consist of tracing back of previous donations for at least six months prior to the last negative donation. In the event of any of the above, a re-assessment of the batch documentation should

kembali terhadap dokumentasi bets hendaklah selalu dilakukan. Kebutuhan akan penarikan kembali bets bersangkutan hendaklah dipertimbangkan secara cermat, dengan mempertimbangkan kriteria bahwa agens terkait dapat menyebar, ukuran kumpulan (*pool*), kurun waktu antara donasi dan *seroconversion*, sifat produk dan metode pembuatannya. Apabila ada indikasi bahwa donasi yang berkontribusi dalam kumpulan plasma terinfeksi oleh HIV atau hepatitis A, B atau C, maka kasus itu hendaklah dilaporkan kepada lembaga pemerintah yang kompeten/berwenang memberi izin edar, dan kajian industri mengenai kelanjutan pembuatan dari kumpulan darah/plasma bersangkutan atau kemungkinan menarik kembali produk, hendaklah disampaikan.

always be carried out. The need for withdrawal of the given batch should be carefully considered, taking into account criteria such as the transmissible agent involved, the size of the pool, the time period between donation and seroconversion, the nature of the product and its manufacturing method. Where there are indications that a donation contributing to a plasma pool was infected with HIV or hepatitis A, B or C, the case should be referred to the relevant competent authority(ies) responsible for the authorisation of the pharmaceutical product and the company's view regarding continued manufacture from the implicated pool or of the possibility of withdrawal of the product(s) should be given.

## **BANGUNAN DAN FASILITAS**

### **Area Penerimaan dan Penyimpanan Barang**

- 28 Apabila area pengiriman berada di lokasi yang berbeda dengan area penyimpanan, hendaklah ada persyaratan penyimpanan yang sesuai selama menunggu transportasi.
- 29 Seluruh persyaratan hendaklah sesuai dengan Bab 3 dan Aneks 1 dari Pedoman ini.

### **Area Pembuatan**

- 30 Dalam pembuatan produk darah dari plasma, proses inaktivasi atau penghilangan virus digunakan; hendaklah dilakukan langkah untuk menghindarkan pencemaran silang terhadap produk yang telah diproses oleh produk yang belum diproses; hendaklah digunakan bangunan dan peralatan khusus untuk produk yang sudah diproses.

## **PREMISES**

### **Goods Receipt and Storage Areas**

28. If dispatch areas are physically in different locations from the storage areas, there should be provision for appropriate storage while awaiting transport.
29. All the requirements should conform to Chapter 3 and Annex 1 of these Guidelines are applicable.

### **Manufacturing Areas**

30. In the preparation of plasma-derived blood products, viral inactivation or removal procedures are used and steps should be taken to prevent cross contamination of treated with untreated products; dedicated and distinct premises and equipment should be used for treated products.



- 31 Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk menyiapkan komponen darah dalam sistem-tertutup (*closed-system*) hendaklah dijaga dalam kondisi bersih serta higienis dan muatan pencemaran mikroba pada peralatan kritis, permukaan dan lingkungan tempat penyiapan hendaklah dipantau. (Karena proses sistem-tertutup meliputi penggunaan sistem kantong berganda yang dipra-konfigurasi, satu-satunya "pelanggaran" terhadap integritas sistem adalah saat mengambil darah dan tidak mempersyaratkan untuk dilakukan dalam ruangan bersih yang diklasifikasikan).
- 32 Fasilitas yang digunakan untuk menyiapkan komponen darah dalam "proses terbuka" (*open process*) hendaklah di area kelas A dengan latar belakang area kelas B sesuai ketentuan CPOB. Kondisi yang lebih ringan dapat diterima apabila dikombinasikan dengan tindakan keamanan tambahan seperti penyiapan komponen darah tepat pada saat transfusi akan dilakukan atau segera - setelah penyiapan - menggunakan kondisi penyimpanan yang tidak mendorong pertumbuhan mikroba. Personil yang melakukan proses-terbuka hendaklah mengenakan pakaian yang sesuai dan hendaklah memperoleh pelatihan teratur dalam pengerjaan aseptis. Proses aseptis hendaklah divalidasi. (Proses-terbuka termasuk "pelanggaran" integritas dari "sistem-tertutup", yang dapat mengakibatkan risiko pencemaran mikroba).
- 33 Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Aneks 1 dari Pedoman ini.
31. The premises used for the preparation of blood components in a closed-system should be kept in a clean and hygienic condition and the microbial contamination load on critical equipment, surfaces and the environment of the preparation areas should be monitored. (As closed-system processing involves the use of pre-configured multiple bag systems, the only breach of the integrity of the system is during the act of blood collection and does not require to be carried out in a classified clean room).
32. The premises used for the production of blood components in an "open process" should preferably be Grade A environment with Grade B background, as defined in the current Good Manufacturing Practices. A less stringent environment may be acceptable if in combination with additional safety measures such as preparing the blood component just in time for transfusion or immediately after preparation applying storage conditions which are unfavourable to microbial growth. Personnel performing open processing should wear appropriate clothing and should receive regular training in aseptic manipulations. Aseptic processing should be validated. ("Open" processing involves a breach of the integrity of the "closed system", and as a consequence, a risk of microbial contamination).
33. All other requirements should conform to Annex 1 of these Guidelines.

## PERALATAN

- 34 Bila peralatan digunakan untuk mem-proses lebih dari satu betas atau satu sesi, hendaklah tersedia prosedur yang menentukan cara untuk penggunaan kembali, termasuk menetapkan masing-masing protokol pembersihan dan sterilisasi ( mana yang berlaku).

## EQUIPMENT

34. Where equipment is used for more than one processing batch or session, procedures should define the terms for re-use, including cleaning and sterilization protocols (where applicable). Records should be in place to demonstrate compliance.

Hendaklah tersedia catatan yang membuktikan kepatuhan terhadap prosedur.

- 35 Prosedur darurat (*contingency plan*) hendaklah tersedia, misalnya apabila peralatan yang rutin digunakan tidak dapat dipakai. Dalam hal ini, peralatan prosedur darurat (*contingency-plan equipment*) hendaklah memenuhi kriteria yang sama dengan peralatan rutin.
- 36 Peralatan yang didesain atau ditetapkan untuk dipindah-pindahkan (*portable*) hendaklah digunakan menurut instruksi pembuat dan dilengkapi dengan pengecekan operasional yang diperlukan untuk dilaksanakan tiap kali sebelum digunakan.
- 37 Apabila suhu penyimpanan terkendali dipersyaratkan, lingkungan hendaklah dikendalikan, dipantau dan dicatat dengan tindakan sebagai berikut:
- Hendaklah tersedia alat pencatat suhu, dan catatannya hendaklah dikaji secara teratur;
  - Di mana diperlukan, hendaklah dipasang alarm dan/atau alat peringatan audio – visual yang mengindikasikan bahwa sistem pengendali suhu penyimpanan telah mengalami kegagalan. Sistem ini hendaklah mengizinkan penyetelan ulang hanya kepada personil yang diberi wewenang, dan dicek secara teratur dalam jangka waktu yang ditetapkan;
  - Lemari pendingin (*refrigerator*) dan lemari pembeku (*freezer*) hendaklah dibebaskan dari es secara teratur dan dibersihkan; dan
  - Apabila fasilitas penyimpanan dingin dimatikan, pembersihan total hendaklah dilakukan.
- 38 Apabila nomor kode-setrip (*barcode*) dibuat sendiri, hendaklah tersedia sistem untuk memastikan akurasi dan keyakinan sebelum diluluskan.
35. Contingency plans should be in place for instance where routine equipment cannot be used. In such instances, the contingency-plan equipment should meet the same acceptance criteria as for routine equipment.
36. Equipment designed or designated to be portable should be used in accordance with the manufacturer's instructions and should have the necessary operational checks carried out before each period of use.
37. Where controlled temperature storage is required, the environment should be controlled, monitored and recorded, as follows:
- There should be temperature recording devices, and records should be under regular stated review;
  - Where applicable, there should be an alarm and/or audible visual signal to indicate that a storage temperature control system has failed. The system should permit resetting only by authorized personnel, and should be checked at regular stated intervals;
  - Refrigerators and freezers should be defrosted regularly and cleaned; and
  - In the event that a refrigerated storage facility is shut down, total cleaning should be performed.
38. Where barcode numbers are produced by the site, there should be a system to assure accuracy and reliability prior to release.

- 39 Pemindai kode-setrip termasuk *scanner* dan *wands* hendaklah diperiksa secara teratur dalam jangka waktu yang ditetapkan dan hasilnya dicatat;
- 40 Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 4 dan Aneks 1 dari Pedoman ini.
39. Barcode readers, including scanners and wands, should be checked at regular stated intervals and the results recorded.
40. All other requirements should conform to Chapter 4 and Annex 1 of these Guidelines.

### **SANITASI DAN HIGIENE**

- 41 Sanitasi dan higiene tingkat tinggi hendaklah dipraktikkan pada tiap aspek pembuatan produk darah. Ruang lingkup sanitasi dan higiene meliputi personil, bangunan dan fasilitas, peralatan dan perkakas, kegiatan produksi dan wadah serta segala hal yang mungkin menjadi sumber pencemaran terhadap produk. Sumber yang berpotensi menyebabkan pencemaran hendaklah dieliminasi dengan menerapkan program sanitasi dan higiene yang luas dan lengkap serta terpadu.

#### **Higiene Perorangan**

- 42 Kontak langsung antara tangan operator dan produk darah hendaklah dihindarkan.
- 43 Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 dan Aneks 1 dari Pedoman ini.

#### **Sanitasi Bangunan dan Fasilitas**

- 44 Limbah tidak boleh dibiarkan menumpuk. Limbah hendaklah dikumpulkan dalam wadah penampung yang sesuai untuk disingkirkan ke lokasi pengumpulan di luar bangunan dan dimusnahkan dengan metode yang aman dan saniter secara teratur dalam interval waktu pendek.
- 45 Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 dan Aneks 1 dari Pedoman ini.

### **SANITATION AND HYGIENE**

41. High level of sanitation and hygiene should be practiced in every aspect of manufacture of blood products. The scope of sanitation and hygiene covers personnel, premises, equipment and apparatus, production operations and containers and anything that could become a source of contamination to the product. Potential sources of contamination should be eliminated through an integrated comprehensive program of sanitation and hygiene.

#### **Personal Hygiene**

42. Direct contact should be avoided between the operator's hands and blood products.
43. All other requirements should conform to Chapter 5 and Annex 1 of these Guidelines

#### **Premises Sanitation**

44. Waste material should not be allowed to accumulate. It should be collected in suitable receptacles for removal to collection points outside the building and disposed of safely and in a sanitary manner at regular and frequent intervals.
45. All other requirements should conform to Chapter 5 and Annex 1 of these Guidelines

### **Pembersihan dan Sanitasi Peralatan**

- 46 Metode pembersihan dengan vakum dan basah lebih diutamakan. Udara bertekanan dan sikat hendaklah digunakan dengan cermat dan sedapat mungkin dihindarkan, karena metode ini meningkatkan risiko pencemaran produk.
- Pembersihan dan penyimpanan peralatan yang dapat dipindah-pindahkan dan penyimpanan bahan pembersih hendaklah dilakukan di ruangan yang terpisah dari area pengolahan.
  - Prosedur tertulis yang cukup rinci untuk pembersihan dan sanitasi peralatan dan wadah yang digunakan dalam pembuatan produk darah hendaklah disiapkan dan dipatuhi. Prosedur ini hendaklah didesain sedemikian rupa untuk menghindari pencemaran peralatan disebabkan bahan pembersih atau bahan sanitasi, dan minimal mencakup penanggung jawab untuk pembersihan, jadwal pembersihan, metode, alat dan bahan yang digunakan untuk kegiatan pembersihan, serta metode masing-masing untuk pembongkaran dan pemasangan kembali peralatan demi memastikan pembersihan yang benar dan, apabila perlu, metode sterilisasi, penyingkiran identifikasi bets terdahulu serta pemberian perlindungan peralatan yang telah dibersihkan terhadap pencemaran sebelum digunakan.
  - Catatan pembersihan, sanitasi, sterilisasi dan pemeriksaan sebelum digunakan hendaklah disimpan.

### **Validasi Prosedur Pembersihan dan Sanitasi**

- 47 Dalam segala hal, prosedur pembersihan dan prosedur sanitasi hendaklah divalidasi dan dinilai secara berkala untuk memastikan bahwa efektifitas kegiatan memenuhi persyaratan.

### **Equipment Cleaning and Sanitation**

46. Vacuum or wet cleaning methods are to be preferred. Compressed air and brushes should be used with care and avoided if possible, as they increase the risk of product contamination.
- Cleaning and storing of mobile equipment and storing of cleaning materials should be done in rooms separated from processing areas.
  - Written procedures in sufficient detail should be established and followed for cleaning and sanitizing equipment, and containers used in manufacturing blood products. These procedures should be designed to prevent equipment contamination by cleaning or sanitizing agents and should at least include responsibility for cleaning, cleaning schedule, method, equipment and materials used in cleaning operations, the method of disassembling and reassembling equipment as appropriate to assure proper cleaning and where necessary sterilization, removal of previous batch identification, as well as protection of clean equipment from contamination prior to use.
  - Record of cleaning, sanitizing, sterilization and inspection prior to use should be maintained.

### **Validation of Cleaning and Sanitation Procedures**

47. In all instances, the cleaning and sanitation procedures should be validated and periodically assessed to ensure that the effectiveness of the operation meets the requirements.

- 48 Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 5 dan Aneks 1 dari Pedoman ini.

48. All other requirements should conform to Chapter 5 and Annex 1 of these Guidelines

## **PRODUKSI**

### **Penyediaan Komponen**

- 49 Bahan sumber atau awal untuk penyediaan komponen darah adalah donasi darah yang diambil dari donor yang sesuai. Mutu komponen ini dipastikan dengan pengendalian seluruh tahap produksi, termasuk identifikasi, pelabelan, kondisi penyimpanan, pengemasan dan pengirimannya.
- 50 Prosedur hendaklah merinci spesifikasi bahan yang akan memengaruhi mutu produk akhir. Terutama hendaklah tersedia spesifikasi untuk masing-masing darah, komponen darah ( produk antara dan produk akhir), bahan awal, larutan tambahan, bahan pengemas primer (kantong) dan peralatan.

### **Pengolahan**

- 51 Seluruh persyaratan yang relevan dalam Pedoman ini berlaku.

### **Pelabelan**

- 52 Darah yang dikumpulkan, produk antara dan komponen darah akhir hendaklah diberi label yang mencantumkan informasi mengenai identitas dan status pelulusan. Baik tipe label yang harus digunakan maupun metodologi pemberian label hendaklah diuraikan dalam prosedur tertulis.
- 53 Label pada produk darah yang telah diluluskan untuk dipasokkan hendaklah meliputi informasi berikut:
- a) nama produk dan, di mana berlaku, kode produk;

## **PRODUCTION**

### **Component Preparation**

49. The source or starting materials for blood component preparation are blood donations collected from suitable donors. The quality of these components is assured by control of all stages of production, including identification, labelling, storage conditions, packaging and dispatch.
50. The procedures should detail the specifications for materials which will influence the quality of the final blood product. In particular, specifications should be in place for blood and blood components (intermediate and final products), starting material, additive solutions, primary package material (bags) and equipment.

### **Processing**

51. All the relevant requirements of these Guidelines are applicable.

### **Labelling**

52. The collected blood and intermediate and finished blood components should be labelled with relevant information of their identity and release status. The type of label to be used as well as the labelling methodology should be established in written procedures.
53. The label on a blood product which has been released for supply should include the following information:
- a) the name of the product and, where applicable, the product code;

- |   |  |
|---|--|
| b) nomor lot atau bets;   | b) lot or batch number;  |
| c) tanggal daluwarsa dan, di mana berlaku, tanggal pembuatan;   | c) expiration date and, if applicable, the date of manufacture;  |
| d) label peringatan, bahwa produk dapat menyebarkan agens infeksi (kecuali bagi plasma untuk fraksinasi lanjut). Apabila produk dilengkapi brosur informasi, peringatan ini dapat dicakup dalam informasi produk; dan | d) a warning label that it could transmit infectious agents (except for plasma for further fractionation). Where the product is accompanied by a product information leaflet, this warning can be included in the product information; and |
| e) untuk produk darah otolog, label hendaklah juga mencantumkan nama dan identifikasi unik bagi pasien serta pernyataan "Donasi Otolog".  | e) for autologous blood products, the label should contain also the name and unique identification of the patient as well as the statement "Autologous Donation".  |

### **Pelulusan Produk**

- 54 Seluruh persyaratan yang relevan dari Pedoman ini berlaku.
- 55 Apabila terjadi produk akhir tidak dapat diluluskan, pemeriksaan hendaklah dilakukan untuk memastikan bahwa komponen lain yang berasal dari donasi yang sama dan komponen yang disiapkan dari donasi sebelumnya yang diberi donor itu telah diidentifikasi. Bila hal ini terjadi, hendaklah segera dilakukan pembaharuan catatan donor untuk memastikan bahwa donor tersebut tidak dapat memberi donasi lebih lanjut.

### **Penyimpanan dan Pengiriman**

- 56 Bahan hendaklah disimpan sesuai instruksi pembuat.
- 57 Pengangkutan bahan antara tempat yang berlainan hendaklah dengan cara yang memastikan penjagaan keutuhan dan status bahan.
- 58 Suhu penyimpanan yang ditentukan untuk darah, plasma dan produk antara, bila disimpan dan selama pengangkutan dari unit/lembaga pengumpul darah ke lokasi pembuatan, atau antar tempat pembuatan yang berbeda hendaklah

### **Release of Products**

54. All the requirements of these Guidelines are applicable.
55. In the event that the final product fails release, a check should be made to ensure that other components from the same donation and components prepared from previous donations given by such donors have been identified. There should be an immediate update of the donor record to ensure that the donor cannot make a further donation, if appropriate.

### **Storage and Dispatch**

56. Material should be stored according to the instructions of the manufacturer.
57. Material should be transported between sites in a manner that ensures the integrity and status of the materials is maintained.
58. The specified storage temperatures of blood, plasma and intermediate products when stored and during transportation from blood establishment to manufactures, or between different manufacturing sites, should be checked and validated. The

- diperiksa dan divalidasi. Hal ini juga berlaku untuk pengiriman produk.
59. Prosedur tertulis hendaklah tersedia untuk memastikan pengendalian atas penyimpanan produk selama masa edar/simpan, termasuk transport yang mungkin diperlukan.
60. Kegiatan penyimpanan dan pengiriman hendaklah dilakukan dengan cara yang aman dan terkendali untuk memastikan mutu produk sepanjang waktu penyimpanan dan menghindarkan terjadi campur-baur produk darah.
61. Prosedur hendaklah merinci cara penerimaan, penanganan dan penyimpanan bahan dan komponen darah.
62. Hendaklah tersedia suatu sistem untuk menjaga dan mengendalikan penyimpanan komponen darah selama masa edar/simpan, termasuk segala pengangkutan bila diperlukan.
63. Darah otolog dan komponen darah hendaklah disimpan terpisah.
64. Sebelum dikirim hendaklah produk diperiksa secara visual.
65. Pengiriman produk hendaklah dilakukan oleh personil yang diberi wewenang. Hendaklah dibuat catatan tentang identifikasi personil yang mengirim dan personil yang menerima komponen.
66. Hendaklah tersedia prosedur untuk memastikan bahwa pada saat pengiriman semua produk yang dikeluarkan telah diluluskan secara formal.
67. Kemasan hendaklah memiliki konstruksi yang cukup kuat agar dapat memberi perlindungan terhadap kerusakan dan dapat mempertahankan kondisi penyimpanan yang dapat diterima bagi produk selama pengangkutan.
- same applies to delivery of these products.
59. There should be a documented procedure to ensure control over the storage of product during its shelf-life, including any transportation that may be required.
60. Storage and dispatch routines should take place in a safe and controlled way in order to assure product quality during the whole storage period and to avoid mix-ups of blood products.
61. Procedures should detail the receipt, handling and storage of material and blood components.
62. There should be a system in place to maintain and control the storage of blood components during their shelf life, including any transportation that may be required.
63. Autologous blood and blood components should be stored separately.
64. Prior to their dispatch, products should be visually inspected.
65. Dispatch of products should be made by authorized personnel. There should be a record identifying the person dispatching and the person receiving the components.
66. At the time of dispatch, there should be a procedure in place to ensure that all products to be issued have been formally released for use.
67. Packaging should be of a sturdy construction so as to resist damage and to maintain acceptable storage conditions for the products during transportation.

68. Produk yang telah terkirim hendaklah tidak dikembalikan dengan pengiriman berikut, kecuali langkah sebagai berikut telah dilakukan:
- a) prosedur untuk pengembalian diatur dalam kontrak; dan
  - b) tiap produk yang dikembalikan disertai pernyataan yang ditandatangani dan diberi tanggal bahwa kondisi penyimpanan yang disetujui telah dipenuhi.
69. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 6 dari Pedoman ini.
68. Once delivered, products should not be returned for subsequent dispatch unless the following steps are taken:
- a) The procedure for return of a products is regulated by contract; and
  - b) each returned products is accompanied by a signed and dated statement that the agreed storage conditions have been met.
69. All other requirements should conform to Chapter 6 of these Guidelines.

## **PENGAWASAN MUTU**

### **Pengawasan Mutu Darah dan Plasma**

70. Darah atau plasma yang digunakan sebagai bahan awal untuk membuat produk darah hendaklah diambil oleh unit/lembaga pengambilan darah dan diuji di laboratorium yang disetujui oleh Otoritas Pengawasan Obat (OPO).
71. Prosedur untuk menentukan kesesuaian orang untuk mendonasi darah dan plasma, yang akan digunakan sebagai sumber untuk membuat produk darah, serta hasil pengujian donasi hendaklah didokumentasikan oleh unit/lembaga pengambilan darah dan hendaklah tersedia bagi industri produk darah.
72. Pemantauan mutu produk darah hendaklah dilakukan sedemikian rupa sehingga segala penyimpangan dari spesifikasi mutu dapat dideteksi.
73. Hendaklah tersedia metode untuk membedakan secara jelas produk atau produk antara yang sudah melalui proses penghilangan atau inaktivasi virus dari yang belum/tidak.
74. Metode validasi yang digunakan untuk menghilangkan atau menginaktivasi

## **QUALITY CONTROL**

### **Quality Control of Blood and Plasma**

70. Blood or plasma used as a source material for the manufacture of blood products should be collected by blood establishments and are tested in laboratories approved by DRA (Drug Regulatory Authority).
71. Procedures to determine the suitability of individuals to donate blood and plasma, used as a source material for the manufacture of blood products, and the results of the testing of their donations should be documented by the collection establishment and should be available to the manufacturer of the blood product.
72. Monitoring of the quality of the blood product should be carried out in such a way that any deviations from the quality specifications can be detected.
73. Methods should be in place for clearly distinguishing between products or intermediates which have undergone a process of virus removal or inactivation, from those which have not.
74. Validation methods used for virus removal or virus inactivation should not



- virus hendaklah tidak dilaksanakan dalam fasilitas produksi, agar tidak menimbulkan risiko pencemaran oleh virus yang digunakan untuk kegiatan validasi pada pembuatan rutin.
- 75 Produk darah yang dikembalikan karena tidak digunakan hendaklah tidak digunakan kembali; (lihat juga Bab 6, Butir 6.150 dari Pedoman ini).
- 76 Sebelum donasi darah dan plasma atau produk yang berasal dari keduanya diluluskan untuk penyerahan dan/atau untuk fraksinasi, bahan ini hendaklah diuji dengan menggunakan metode yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya terhadap penanda dari agens penyebar penyakit spesifik berikut:
- *HBsAg*;
  - Antibodi terhadap *HIV 1* dan *HIV 2*; dan
  - Antibodi terhadap *HCV*.
- Bila hasil reaktif-berulang (*repeat-reactive*) ditemukan dalam pengujian ini, donasi tidak dapat diterima. (Pengujian tambahan boleh menjadi bagian persyaratan nasional).
- 77 Suhu penyimpanan yang ditentukan bagi darah, plasma dan produk antara, apabila disimpan dan selama transportasi dari unit/lembaga pengambil darah/plasma ke fasilitas pembuatan atau antar lokasi pembuatan yang berbeda, hendaklah diperiksa dan divalidasi. Hal ini berlaku juga pada pengiriman produk.
- 78 Kumpulan plasma homogen pertama (misalnya setelah pemisahan *cryoprecipitate*) hendaklah diuji dengan menggunakan metode pengujian yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitasnya, dan ditemukan non-reaktif terhadap penanda agens penyebar penyakit spesifik berikut:
- *HBsAg*;
  - Antibodi terhadap *HIV 1* dan *HIV 2*; dan
  - Antibodi terhadap *HCV*.
- be conducted in the production facilities in order not to put the routine manufacture at any risk of contamination with the viruses used for validation.
75. Blood products which have been returned unused should normally not be re-used ( see also Chapter 6, Section 6.150. of these Guidelines)
76. Before any blood and plasma donations, or any product derived therefrom are released for issue and/or fractionation, they should be tested, using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, for the following markers of specific disease-transmitting agents:
- *HBsAg*;
  - Antibodies to *HIV 1* and *HIV 2*; and
  - Antibodies to *HCV*.
- If a repeat-reactive result is found in any of these tests, the donation is not acceptable.  
(Additional tests may form part of national requirements).
77. The specified storage temperatures of blood, plasma and intermediate products when stored and during transportation from collection establishments to manufacturers, or between different manufacturing sites, should be checked and validated. The same applies to delivery of these products.
78. The first homogeneous plasma pool (e.g. after separation of the cryoprecipitate) should be tested using a validated test method, of suitable sensitivity and specificity, and found non reactive for the following markers of specific disease transmitting agents:
- *HBsAg*;
  - Antibodies to *HIV 1* and *HIV 2*; and
  - Antibodies to *HCV*.

- Kumpulan darah/plasma yang ditegaskan positif harus ditolak.
- 79 Hanya bets yang berasal dari kumpulan plasma, yang diuji dan ditemukan non-reaktif terhadap *Hepatitis C Virus Ribonucleic acid (HCV RNA)* dengan *nucleic acid amplification technology (NAT)* yang menggunakan metode pengujian yang divalidasi akan sensitivitas dan spesifitas, dapat diluluskan.
- 80 Persyaratan pengujian virus atau agens infeksi lain hendaklah mempertimbangkan perkembangan pengetahuan yang muncul seperti agens infeksi dan ketersediaan metode pengujian yang sesuai.
- 81 Label pada masing-masing unit plasma yang disimpan untuk pengumpulan (*pooling*) dan fraksinasi hendaklah memenuhi persyaratan monografi Farmakope (atau Farmakope lain yang relevan) untuk "Plasma Manusia untuk Fraksinasi" (*"Human Plasma for Fractionation"*) dan minimal mencantumkan nomor identifikasi donasi, nama dan alamat unit/lembaga pengambilan darah/plasma atau referensi unit pelayanan transfusi darah yang bertanggung jawab untuk penyediaan, nomor bets wadah, suhu penyimpanan, volume atau bobot total plasma, tipe antikoagulan yang digunakan serta tanggal pengambilan dan/atau pemisahan.
- 82 Untuk mengurangi pencemaran mikroba dalam plasma untuk fraksinasi atau penyusupan bahan asing, proses pencairan dan pengumpulan hendaklah dilakukan minimal dalam area kelas C (atau kelas yang lebih tinggi), dengan mengenakan pakaian yang sesuai, dan - di samping itu - hendaklah dipakai masker serta sarung tangan. Metode yang digunakan untuk membuka kantong, pengumpulan, dan pencairan hendaklah dipantau secara teratur, misalnya dengan pengujian *bioburden*.
- Confirmed positive pools must be reject
79. Only batches derived from plasma pools tested and found non-reactive for Hepatitis C Virus Ribonucleic acid (HCV RNA) by nucleic acid amplification technology (NAT), using a validated test method of suitable sensitivity and specificity, should be released.
80. Testing requirements for viruses, or other infectious agents, should be considered in the light of knowledge emerging as to infectious agents and the availability of appropriate test methods.
81. The labels on single units of plasma stored for pooling and fractionation should comply with the provisions of the Pharmacopoeia (or any other relevant Pharmacopoeias) monograph for Human Plasma for Fractionation and bear at least the identification number of the donation, the name and address of the collection establishment or the references of the blood transfusion service responsible for preparation, the batch number of the container, the storage temperature, the total volume or weight of plasma, the type of anticoagulant used and the date of collection and/or separation.
82. In order to minimize the microbiological contamination of plasma for fractionation or the introduction of foreign material, the thawing and pooling should be performed in Grade C (or better) area, wearing the appropriate clothing and in addition face masks and gloves should be worn. Methods used for opening bags, pooling and thawing should be regularly monitored, e.g. by testing for bioburden. The clean room requirements for all other open

Persyaratan ruang bersih untuk semua penanganan terbuka lain hendaklah memenuhi persyaratan CPOB.

manipulations should conform to GMP.

### Praktik Pengawasan Mutu

- 83 Di mana berlaku, hendaklah tersedia prosedur tertulis pengawasan mutu, termasuk penggunaan pola pengambilan sampel, untuk memastikan bahwa semua tahap pembuatan yang kritis mulai pengambilan darah atau plasma hingga produk jadi memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Hal berikut ini hendaklah dicakup:
- a) jumlah sampel yang diperlukan hendaklah dinilai menurut kriteria tertulis yang ditentukan sebelumnya;
  - b) pengambilan sampel hendaklah meliputi semua lokasi kegiatan dan relevan terhadap tahap(-tahap) pembuatan yang dilakukan di tiap lokasi;
  - c) apabila pengumpulan sampel dilakukan, prosedur dan catatan hendaklah merinci bila pengumpulan dilakukan sebelum pengujian dan hendaklah ditunjang dengan data validasi yang memverifikasi bahwa prosedur pengumpulan dapat diterima; dan
  - d) catatan hendaklah mengidentifikasi dengan jelas berapa sampel donasi yang diseleksi.

### Pemantauan Mutu

- 84 Pengawasan mutu darah dan komponen darah hendaklah dilaksanakan sesuai pola pengambilan sampel. Di mana berlaku, cara melakukan pengumpulan sampel sebelum pengujian hendaklah dinyatakan dengan jelas dan donasi yang digunakan dalam sampel yang dikumpulkan dicatat.
- 85 Pengumpulan sampel, seperti untuk mengukur Faktor VIII dalam plasma, hanya dapat diterima apabila data komparatif dari sampel yang

### Quality Control Practices

83. Where applicable, there should be a documented procedure for quality control, including the use of a sampling plan, to ensure that the critical manufacturing steps from collection to final product meet defined acceptance criteria. The following points should be taken into account:
- a) the number of samples required should be assessed according to pre-determined documented criteria;
  - b) the samples should cover all sites, and should be relevant to the step/s in manufacture carried out at a site;
  - c) where pooling of samples occurs, the procedure and records should define when pooling occurred before the testing, and should be supported by validation data verifying that the pooling procedure is acceptable; and
  - d) the record should clearly identify the donation numbers of the samples selected.

### Quality Monitoring

84. Quality control of blood and blood components should be carried out according to a defined sampling plan. Where applicable, the practice of pooling of samples before testing should be clearly stated and the donations used in the pooled sample recorded.
85. Pooling of samples, such as for the measurement of Factor VIII in plasma, is only acceptable where comparative data of pooled samples and individual

dikumpulkan dan sampel individual telah membuktikan kepastian akan ekuivalensi.

samples have demonstrated assurance of equivalence.

- 86 Pola pengambilan sampel untuk pengujian darah dan komponen darah hendaklah mempertimbangkan bahwa komponen terbanyak berasal dari donor tunggal individual dan dinyatakan sebagai satu "bets" tunggal.
- 87 Satu unit darah atau komponen darah hendaklah tidak diluluskan untuk digunakan bila diuji dengan suatu metode yang berkompromi dengan integritas produk.
- 88 Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 7 dari Pedoman ini.

86. The sampling plan for testing of blood or blood components should take into account that most components are derived from an individual single donor, and should be considered as a single "batch".
87. A unit of blood or a blood component should not be released for use if it is tested by any method that compromises the integrity of the product.
88. All other requirements should conform to Chapter 7 of these Guidelines.

#### **Pemantauan Pencemaran Mikroba**

- 89 Darah dan komponen darah hendaklah dipantau terhadap pencemaran mikroba menurut spesifikasi yang telah ditetapkan untuk memastikan keyakinan yang konsisten baik terhadap proses yang ditentukan maupun terhadap keamanan produk jadi. Pola pengambilan sampel untuk tiap produk hendaklah mempertimbangkan tipe sistem ("terbuka" versus "tertutup") yang digunakan dalam menyiapkan komponen darah tersebut.
- 90 Bila dibuktikan terjadi pencemaran, catatan hendaklah memperlihatkan tindakan yang diambil untuk mengidentifikasi cemaran dan kemungkinan sumber penyebabnya.

#### **Microbial Contamination Monitoring**

89. Blood and blood components should be monitored for microbiological contamination according to established specifications to ensure both the continuing reliability of the established process and the safety of the final product. The sampling plan per product should take into account the type of system ("open" versus "closed") that is used for the preparation of that blood component.
90. Where contamination is demonstrated, records should show action taken to identify the contaminant and the possible source.

#### **Pengendalian Bahan**

- 91 Spesifikasi untuk darah, bahan awal, larutan tambahan dan bahan pengemas primer atau kantong pengambilan hendaklah tersedia.
- 92 Semua bahan yang dapat memberikan dampak langsung terhadap mutu produk hendaklah memiliki spesifikasi yang meliputi informasi sebagai

#### **Control of Materials**

91. Specifications should be in place for blood, starting materials, additive solutions and primary packaging materials or collection bags.
92. Each material which may have a direct effect on the quality of the product should have a specification which include the following information :

berikut:

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>a) Nama standar dan referen kode yang unik (kode produk) yang digunakan dalam catatan;</li><li>b) Sifat utama fisik, kimiawi dan biologis;</li><li>c) Kriteria pengujian dan batasnya, penampilan fisik, karakteristik dan kondisi penyimpanan;</li><li>d) Pola pengambilan sampel atau instruksi pengambilan sampel dan tindakan pengamanan; dan</li><li>e) Persyaratan yang menyatakan bahwa yang boleh digunakan hanya bahan kritis yang diluluskan.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>a) The standard name and unique code reference used in records;</li><li>b) The key physical, chemical or biological properties;</li><li>c) The criteria for test and limits, physical appearance, characteristics and storage conditions;</li><li>d) Any sampling plans or sampling instructions and precautions; and</li><li>e) A requirement that only approved critical material may be used.</li></ul> |
| 93. Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 7 dari Pedoman ini.  | 93. All other requirements should conform to Chapter 7 of these Guidelines.  |

#### **Pemasok dan Sub-kontraktor**

#### **Suppliers and Sub-contractors**

- |   |   |
|---|---|
| 94. Dokumen yang menyatakan bahwa pemasok bahan kritis telah disetujui secara formal hendaklah tersedia.  | 94. There should be documentation to demonstrate that suppliers of critical materials have been formally approved.  |
| 95. Spesifikasi yang ditetapkan untuk bahan kritis dan disetujui antara pemasok (termasuk laboratorium pengujian) dan industri hendaklah disiapkan. Pengkajian spesifikasi yang teratur hendaklah dilakukan untuk memastikan tetap memenuhi persyaratan terakhir.                           | 95. There should be defined specifications for critical materials agreed between the supplier (including testing laboratories) and the site. There should be a regular stated review of the specifications to ensure they meet the current requirements.                |
| 96. Bahan kritis hendaklah tidak digunakan sampai selesai diverifikasi terhadap kesesuaian dengan spesifikasinya. Persetujuan dengan pemasok mengenai batas penolakan hendaklah ditetapkan sebelum melakukan pemasokan.   | 96. Critical materials should not be used until they have been verified for conformity with their specifications. There should be an agreement with the supplier on the limits of rejection in advance of the supply.   |
| 97. Pemasok bahan kritis hendaklah dievaluasi untuk menilai kesanggupannya memasok bahan yang memenuhi persyaratan. Hal ini dapat dilakukan dengan mengevaluasi pemenuhan sistem mutu oleh pemasok, audit langsung atau dengan cara melakukan akreditasi terhadap standar mutu yang sesuai. | 97. Suppliers of critical materials should be evaluated to assess their ability to supply materials meeting requirements. They may be done by evaluating supplier compliance with quality systems, direct audit or by accreditation to an appropriate quality standard. |

- 98 Dokumentasi pembelian hendaklah berisi deskripsi jelas mengenai bahan atau layanan yang dipenuhi.

#### **Bahan-Dalam-Proses**

- 99 Darah dari sesi donor hendaklah diangkut ke tempat pengolahan dalam kondisi suhu yang sesuai untuk komponen yang akan disiapkan.
- 100 Hendaklah tersedia data validasi yang membuktikan bahwa metode transportasi dapat menjaga darah dalam batas suhu yang ditetapkan selama waktu pengangkutan.
- 101 Darah dan komponen darah hendaklah ditempatkan dalam kondisi penyimpanan yang divalidasi dan dikendalikan sesegera mungkin setelah *venepuncture*. Saat dan metode pemisahan tergantung pada persyaratan komponen darah yang akan dibuat.
- 102 Pengujian yang krusial bagi pengawasan mutu tapi tidak dapat dilakukan pada produk jadi hendaklah dilakukan pada suatu tahap pembuatan yang sesuai.

#### **Sampel Pertinggal**

- 103 Apabila mungkin sampel dari donasi individual hendaklah disimpan untuk memungkinkan pelaksanaan segala prosedur penelusuran yang diperlukan. Hal ini umumnya menjadi tanggung jawab unit/lembaga pengambilan. Sampel dari tiap kumpulan plasma hendaklah disimpan dalam kondisi yang sesuai minimal selama satu tahun sejak tanggal daluwarsa produk jadi dengan masa edar/simpan terpanjang.

#### **Bahan Non-konform**

- 104 Segala kerusakan atau masalah yang berkaitan dengan produk jadi atau dengan segala bahan kritis yang

98. Purchasing documentation should contain a clear description of material or services rendered.

#### **In-process Materials**

99. Blood from donor sessions should be transported to the processing site under temperature conditions appropriate for the component which will be prepared.
100. There should be validation data to demonstrate that the method of transport maintains the blood within the specified temperature range throughout the period of transportation.
101. Blood and blood components should be placed in controlled and validated storage conditions as soon as practicable after venepuncture. The timing and method of separation is dependent on the blood component to be prepared.
102. Tests which are crucial for quality control but cannot be carried out on the finished product should be performed at an appropriate stage of manufacture.

#### **Retention of Samples**

103. Where possible, samples of individual donations should be stored to facilitate any necessary traceability procedure. This would normally be the responsibility of the blood establishment. Samples of each pool of plasma should be stored under suitable conditions for at least one year after the expiration date of the finished product with the longest shelf life.

#### **Non-conforming Materials**

104. Any defect or problem associated with a pharmaceutical product, or with any critical material used in the collection,

digunakan pada pengambilan, penanganan, pengolahan dan pengujian produk yang dapat membahayakan pengguna atau donor hendaklah diinformasikan segera kepada Otoritas Pengawasan Obat (OPO) dan, di mana berlaku, kepada sponsor yang relevan.

handling, processing and testing of the manufactured product, that could harm the recipient or donor, should be notified as soon as practicable to the DRA and, where applicable, the relevant sponsor.

#### **Pemusnahan Darah, Plasma atau Produk Antara yang Ditolak**

105. Hendaklah tersedia prosedur tetap yang aman dan efektif untuk pemusnahan darah, plasma atau produk antara.

#### **Disposal of Rejected Blood, Plasma or Intermediates**

105. There should be standard operating procedure for the safe and effective disposal of blood, plasma or intermediates.

#### **Suplai dan Pereaksi**

106. Tiap wadah penampung darah dan wadah pendampingnya (*satellite container*), bila ada, hendaklah diperiksa secara visual terhadap kerusakan atau pencemaran sebelum digunakan (sebelum pengambilan darah) dan sebelum produk didistribusikan. Apabila ditemukan kerusakan, pelabelan yang tidak benar atau penampilan yang tidak normal, wadah hendaklah tidak digunakan, atau, apabila ditemukan setelah diisi, komponen hendaklah disingkirkan dengan benar.
107. Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau larutan hendaklah diperiksa dan/atau diuji untuk tiap hari penggunaan sesuai dengan Protap yang menentukan kesesuaiannya untuk digunakan.
108. Semua pereaksi yang digunakan dalam pengambilan, pengolahan, uji kompatibilitas, penyimpanan dan distribusi darah dan komponen darah hendaklah disimpan dengan cara yang aman, saniter dan rapi.
109. Semua pereaksi yang tidak mempunyai tanggal daluwarsa hendaklah disimpan sedemikian rupa sehingga yang terlama digunakan lebih dahulu.

#### **Supplies and Reagents**

106. Each blood collecting container and its satellite container/s, if present, should be examined visually for damage or evidence of contamination prior to its use (before blood collection) and before the product is distributed. Where any defect, improper labelling or abnormal appearance is observed, the container should not be used, or, if detected after filling, the component should be properly discarded.
107. Representative samples of each lot of reagents or solutions should be inspected and/or tested on each day of use as described in the SOP for determining their suitability for use.
108. All reagents used in the collection, processing, compatibility testing, storage and distribution of blood and blood components should be stored in a safe, sanitary and orderly manner.
109. All reagents that do not bear an expiration date should be stored in such a manner that the oldest is used first.

- 110 Pereaksi hendaklah digunakan sesuai instruksi yang disediakan pembuatnya.
- 111 Sampel representatif dari tiap lot pereaksi atau pelarut yang disebut berikut hendaklah diuji secara teratur untuk menentukan kapasitasnya berkinerja sesuai dengan yang dipersyaratkan:

<u>Pereaksi atau Larutan Pengujian</u>	<u>Frekuensi</u>
- Anti Human Serum	Tiap hari penggunaan
- <i>Screening</i> Antibodi dan <i>Reverse Grouping Cell</i>	Tiap hari penggunaan
- <i>Blood Grouping Serum</i>	Tiap hari penggunaan
- Enzim	Tiap hari penggunaan
- Lektin	Tiap hari penggunaan
- Pereaksi Serologi sifilis	Tiaphari penggunaan
- HIV	Tiap kali digunakan
- Pereaksi Uji Hepatitis	Tiap kali digunakan

- 112 Hendaklah tersedia dokumentasi yang membuktikan bahwa pereaksi memenuhi persyaratan dan pengawasan mutu yang sesuai.
- 113 Larutan yang digunakan dalam pembuatan produk ex-vivo hendaklah diberi label sebagai “steril” dan “untuk penggunaan terapeetik”. Apabila larutan tidak diberi label yang sesuai, hendaklah ada catatan yang membuktikan bahwa larutan yang digunakan telah disterilisasi oleh laboratorium yang diakreditasi.

### Spesifikasi Produk

- 114 Semua persyaratan lain hendaklah sesuai dengan Bab 10 dari Pedoman ini.

### INSPEKSI DIRI

- 115 Semua persyaratan lain hendaklah memenuhi Bab 8 dari Pedoman ini.

110. Reagents should be used in a manner consistent with instruction provided by the manufacturer.
111. Representative samples of each lot of the following reagents or solutions should be tested regularly to determine their capacity to perform as required :

<u>Reagent or Solution testing</u>	<u>Frequency of</u>
- Anti Human Serum	Each day of use
- Antibody screening and reverse grouping cells	Each day of use
- Blood grouping serum	Each day of use
- E n z y m e s	Each day of use
- L e c t i n s	Each day of use
- Syphilis serology reagents	Each run
- HIV	Each run
- Hepatitis test reagents	Each run

112. There should be documentation demonstrating that reagents conform to requirements and appropriate quality control.
113. Solutions used in ex-vivo manufacture of product should be labelled as sterile and for therapeutic use. Where solutions are not labelled accordingly, there should be records to demonstrate that the solution in use has been found to be sterile by an accredited laboratory.

### Specifications of Products

114. All requirements should conform to Chapter 10 of these Guidelines.

### SELF INSPECTION

115. All requirements should conform to Chapter 8 of these Guidelines.



### **PENANGANAN KELUHAN TERHADAP PRODUK, PENARIKAN KEMBALI PRODUK DAN PRODUK KEMBALIAN**

116 Semua persyaratan lain hendaklah memenuhi Bab 9 dari Pedoman ini

### **DOKUMENTASI**

117 Semua Butir dalam Bab 10 dari Pedoman ini berlaku. Di samping itu pedoman berikut ini hendaklah dipatuhi.

#### **Prosedur Tetap**

118 Prosedur tetap tertulis hendaklah dibuat dan mencakup seluruh langkah yang harus dipatuhi dalam pengolahan, penyimpanan dan distribusi produk darah. Prosedur ini hendaklah tersedia bagi personil untuk digunakan di area tempat prosedur itu dilaksanakan, kecuali hal ini tidak dapat dilaksanakan.

119 Prosedur tetap tertulis hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada, uraian berikut ini, di mana berlaku:

- a) Seluruh pengujian dan pengujian ulang yang dilakukan pada komponen darah selama pengolahan, termasuk pengujian penyakit infeksi;
- b) Suhu penyimpanan dan metode pengendalian suhu penyimpanan untuk semua produk darah dan pereaksi;
- c) Masa edar/simpan yang ditentukan bagi semua produk jadi;
- d) Kriteria penentuan apakah produk darah yang dikembalikan sesuai untuk dikirim kembali;
- e) Prosedur yang digunakan untuk menghubungkan produk darah dengan komponen darah yang berkaitan;
- f) Prosedur pengawasan mutu untuk suplai dan pereaksi yang digunakan dalam pengujian

### **HANDLING OF PRODUCT COMPLAINT, PRODUCT RECALL AND RETURNED PRODUCTS**

116. All requirements should conform to Chapter 9 of these Guidelines.

### **DOCUMENTATION**

117. The relevant Sections of Chapter 10. are applicable. In addition, the following guidelines should be followed.

#### **Standard Operating Procedures**

118. Written standard operating procedures should be established and should include all steps to be followed in the processing, storage and distribution of blood products. Such procedures should be available to the personnel for use in the areas where the procedures are performed, unless this is impractical.

119. The written standard operating procedures should include, but are not limited to, descriptions of the following, when applicable:

- a) All tests and repeat tests performed on blood components during processing, including testing for infection diseases;
- b) Storage temperature and methods of controlling storage temperature for all blood products and reagents;
- c) Shelf-life assigned for all final products;
- d) Criteria for determining whether returned blood product is suitable for re-issue;
- e) Procedures used for relating blood product to blood component involved;
- f) Quality control procedures for supplies and reagents employed in blood component and blood

- komponen darah dan produk darah;
- g) Jadwal dan prosedur untuk merawat dan memvalidasi peralatan;
  - h) Prosedur pemberian label, termasuk penjagaan untuk menghindarkan (campur baur label);
  - i) Semua catatan berkaitan dengan lot atau unit disimpan dalam menjalankan peraturan ini hendaklah dikaji sebelum pelulusan atau distribusi suatu lot atau unit produk jadi;
  - j) Pengkajian atau bagian dari pengkajian dapat dilakukan pada periode yang sesuai selama atau setelah pengolahan produk darah, pengujian kompatibilitas dan penyimpanan; dan
  - k) Hendaklah dilakukan penyelidikan yang menyeluruh dan didokumentasikan, termasuk kesimpulan dan tindak lanjut terhadap ketidaksesuaian/diskrepansi atau kegagalan suatu lot atau unit untuk memenuhi spesifikasi.

#### Catatan

- 120 Pencatatan hendaklah dilakukan bersamaan dengan pelaksanaan tiap langkah pengolahan signifikan, pengujian kompatibilitas, penyimpanan dan distribusi tiap unit produk darah sehingga seluruh langkah dapat ditelusuri dengan jelas.
- 121 Semua catatan hendaklah mudah dibaca dan tidak mudah terhapus serta hendaklah mengidentifikasi personil yang melaksanakan pekerjaan, mencakup tanggal dari seluruh entri, menunjukkan hasil pengujian serta interpretasi hasil uji, menunjukkan tanggal daluwarsa yang diberikan kepada produk spesifik dan serinci yang diperlukan untuk dapat memberikan riwayat lengkap dari kegiatan yang dilakukan.
- 122 Hendaklah tersedia catatan yang sesuai dari mana dapat ditentukan

product testing;

- g) Schedules and procedures for equipment maintenance and validation;
- h) Labelling procedures, including safeguards to avoid labelling mix-up;
- i) All records pertinent to the lot or unit maintained pursuant to these regulations should be reviewed before the release or distribution of a lot or unit of final product;
- j) The review or portions of the review may be performed at appropriate periods during or after blood products processing, compatibility testing and storing; and
- k) A thorough investigation, including the conclusions and follow-up, of any unexplained discrepancy or the failure of a lot or unit to meet any of its specifications should be made and recorded.

#### Records

- 120. Records should be maintained concurrently with the performance of each significant step in the processing, compatibility testing, storage and distribution of each unit of blood product so that all steps can be clearly traced.
- 121. All records should be legible and indelible, and should identify the person performing the work, include dates of the various entries, show test results as well as the interpretation of the results, show the expiration date assigned to specific products, and be as detailed as necessary to provide a complete history of the work performed.
- 122. Appropriate records should be available from which to determine lot

- nomor lot dari suplai dan pereaksi yang digunakan untuk lot atau unit spesifik suatu produk jadi.
- 123 Catatan pengolahan hendaklah meliputi:
- pengolahan produk darah, termasuk hasil dan interpretasi terhadap semua pengujian dan pengujian ulang; dan
  - pemberian label, termasuk paraf personil yang bertanggung jawab.
- 124 Catatan penyimpanan dan distribusi hendaklah meliputi:
- masing-masing distribusi dan disposisi produk darah;
  - pemeriksaan visual produk darah selama penyimpanan dan saat sebelum distribusi;
  - suhu penyimpanan, termasuk lembar pencatat suhu yang dipasang; dan
  - penyerahan, termasuk catatan penjagaan suhu yang benar.
- 125 Catatan pengujian kompatibilitas hendaklah mencakup:
- hasil pengujian kompatibilitas, termasuk *cross-matching*, pengujian sampel pasien, *screening* antibodi dan identifikasi; dan
  - hasil pengujian penegasan (*confirmatory testing*).
- 126 Catatan pengawasan mutu hendaklah meliputi:
- kalibrasi dan kualifikasi peralatan;
  - pemeriksaan kinerja peralatan dan pereaksi;
  - pemeriksaan berkala terhadap teknik sterilisasi;
  - pengujian berkala terhadap kapasitas wadah pengiriman untuk menjaga suhu yang benar selama transit; dan
  - hasil pengujian kehandalan.
- 127 Laporan dan keluhan mengenai reaksi penggunaan produk, termasuk catatan penyelidikan dan tindak lanjut
- numbers of supplies and reagents used for specific lots or units of the final product.
123. Processing records should include :
- Blood product processing, including results and interpretation of all tests and retests; and
  - Labelling, including initials of person(s) responsible.
124. Storage and distribution records should include:
- Distribution and disposition, as appropriate, of blood products;
  - Visual inspection of blood products during storage and immediately before distribution;
  - Storage temperature, including installed temperature recorder charts; and
  - Reissue, including records of proper temperature maintenance.
125. Compatibility test records should include:
- Results of compatibility tests, including cross-matching, testing of patient samples, antibody screening and identification; and
  - Results of confirmatory testing.
126. Quality control records should include:
- Calibration and qualification of equipment;
  - Performance checks of equipment and reagents;
  - Periodic check on sterile technique;
  - Periodic tests of capacity of shipping containers to maintain proper temperature in transit; and
  - Proficiency test results.
127. Administration reaction report and complaints, including record of investigations and follow-up.

hendaklah disimpan.

- 128 Catatan umum hendaklah mencakup:
- sterilisasi suplai dan pereaksi yang disiapkan dalam fasilitas, termasuk tanggal, interval waktu, suhu dan caranya;
  - personil yang bertanggung jawab;
  - kekeliruan dan kecelakaan;
  - catatan perawatan peralatan dan pabrik secara umum;
  - suplai dan pereaksi, termasuk nama pembuat atau pemasok, nomor lot tanggal kadaluarsa dan tanggal penerimaan; dan
  - disposisi suplai dan pereaksi yang ditolak, yang digunakan dalam pengolahan serta pengujian kompatibilitas komponen darah dan produk darah.
- 129 Catatan mengenai produk darah hendaklah disimpan selama waktu tertentu yang melewati tanggal kadaluarsa untuk memungkinkan pelaporan segala reaksi klinis yang tidak diinginkan. Masa penyimpanan hendaklah tidak kurang dari 5 tahun dihitung setelah catatan pengolahan bets dilengkapi atau 6 bulan setelah tanggal kadaluarsa produk individual; tanggal terakhir adalah yang diberlakukan.

#### **Prosedur dan Catatan Distribusi dan Penerimaan**

- 130 Prosedur distribusi dan penerimaan hendaklah mencakup sistem yang dapat menentukan dengan segera distribusi dan penerimaan tiap unit untuk memudahkan penarikan kembali produk, bila diperlukan.
- 131 Catatan distribusi hendaklah meliputi informasi untuk mempermudah identifikasi nama dan alamat penerima, tanggal dan jumlah yang diserahkan, nomor lot dari unit dan tanggal kadaluarsa.

128. General records should include:
- Sterilization of supplies and reagents prepared within the facility, including date, time interval, temperature and mode;
  - Responsible personnel;
  - Errors and accidents;
  - Maintenance records for equipment and general physical plant;
  - Supplies and reagents, including name of manufacturer or supplier, lot numbers, expiration date and date of receipt; and
  - Disposition of rejected supplies and reagents used in the processing and compatibility testing of blood components and blood products.
129. Records should be retained for such interval beyond the expiration date for the blood product as necessary to facilitate the reporting of any unfavourable clinical reactions. The retention period should not be less than 5 years after the records of processing have been completed or 6 months after the latest expiration date for the individual product, whichever is the later date.

#### **Distribution and Receipt Procedures and Records**

130. Distribution and receipt procedures should include a system by which the distribution or receipt of each unit can be readily determined to facilitate its recall, if necessary.
131. Distribution records should contain information to readily facilitate the identification of the name and address of the consignee, the date and quantity delivered, the lot number of the unit(s), and the date of expiration.

### Catatan Reaksi Merugikan

- 132 Catatan pelaporan keluhan mengenai reaksi merugikan berkenaan dengan suatu unit produk darah yang timbul akibat pengolahan produk darah hendaklah disimpan. Penyelidikan menyeluruh terhadap tiap reaksi merugikan yang dilaporkan hendaklah dilakukan. Laporan tertulis mengenai penyelidikan terhadap reaksi merugikan, termasuk kesimpulan dan tindak lanjut, hendaklah disiapkan dan disimpan sebagai bagian dari catatan lot atau unit produk darah. Apabila ditetapkan bahwa produk adalah penyebab reaksi pemakaian, kopi dari seluruh pelaporan tertulis hendaklah diteruskan kepada dan disimpan oleh industri.
- 133 Apabila komplikasi akibat pemakaian produk darah dikonfirmasi berakibat fatal, hendaklah Otoritas Pengawasan Obat (OPO) diberitahu melalui telepon atau telefaks sesegera mungkin; pelaporan tertulis mengenai investigasi hendaklah disampaikan kepada OPO dalam 7 (tujuh) hari setelah kejadian fatal oleh lembaga yang memberikan produk kepada pasien.

### Adverse Reaction File

132. Records should be maintained of any reports of complaints of adverse reactions regarding each unit of blood product arising as a result of blood products processing. A thorough investigation of each reported adverse reaction should be made. A written report of the investigation of adverse reactions, including conclusions and follow up, should be prepared and maintained as part of the record for that lot or unit of blood product. When it is determined that the product was at fault in causing an administration reaction, copies of all such written reports should be forwarded to and maintained by the manufacturer.
133. When a complication of blood products administration is confirmed to be fatal, the DRA should be notified by telephone or telefax as soon as possible; a written report of the investigation should be submitted to the DRA within 7 days after the fatality, by the administration institution.

## ANEKS 6

### PEMBUATAN OBAT INVESTIGASI UNTUK UJI KLINIS

#### PRINSIP

Obat investigasi atau obat yang digunakan untuk uji klinis hendaklah dibuat mengikuti prinsip dan pedoman CPOB. Secara umum, Bab dalam Pedoman CPOB berlaku untuk obat investigasi, kecuali dinyatakan lain. Prosedur hendaklah dibuat fleksibel untuk mengantisipasi perubahan seiring dengan peningkatan pengetahuan tentang proses, dan sesuai dengan tahap pengembangan produk.

Dalam uji klinis, tambahan risiko mungkin terjadi pada subyek uji dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan produk yang sudah beredar. Penerapan CPOB pada pembuatan obat investigasi bertujuan untuk menjamin subyek uji tidak berada dalam kondisi berisiko, dan hasil uji klinis tidak dipengaruhi oleh keamanan, mutu atau kemanjuran yang tidak memadai akibat dari proses pembuatan yang tidak baik. Selain itu, CPOB juga menjamin konsistensi antar betas obat investigasi yang sama, yang digunakan untuk uji klinis yang sama atau berbeda, dan bahwa perubahan selama pengembangan obat investigasi didokumentasikan dengan cukup dan dapat dipertanggungjawabkan.

Pembuatan obat investigasi lebih kompleks dibandingkan dengan produk yang beredar karena kekurangan prosedur tetap yang rutin, variasi desain uji klinis, desain pengemasan selanjutnya, dan seringkali kebutuhan untuk pengacakan dan ketersamaran (*blinding*), serta risiko yang meningkat akibat pencemaran silang dan campur baur. Di samping itu, kemungkinan kurangnya pengetahuan mengenai potensi dan toksisitas

## ANNEX 6

### MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL PHARMACEUTICAL PRODUCTS FOR CLINICAL TRIALS

#### PRINCIPLE

Investigational products or pharmaceutical products intended for use in clinical trials should be produced in accordance with the principles and the detailed guidelines of Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products. The general chapters of the GMP Guidelines apply to investigational pharmaceutical products, unless otherwise stated. Procedures need to be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases, and appropriate to the stage of development of the product.

In clinical trials there may be added risk to participating subjects compared to patients treated with marketed products. The application of GMP to the manufacture of investigational pharmaceutical products is intended to ensure that trial subjects are not placed at risk, and that the results of clinical trials are unaffected by inadequate safety, quality or efficacy arising from unsatisfactory manufacture. Equally, it is intended to ensure that there is consistency between batches of the same investigational pharmaceutical products used in the same or different clinical trials, and that changes during the development of an investigational pharmaceutical products are adequately documented and justified.

The production of investigational pharmaceutical products involves added complexity in comparison to marketed products by virtue of the lack of fixed routines, variety of clinical trial designs, consequent packaging designs, the need, often, for randomisation and blinding and increased risk of product cross-contamination and mix up. Furthermore, there may be incomplete knowledge of the

obat serta validasi proses yang tidak lengkap, atau, penggunaan produk beredar yang sudah dikemas ulang atau dimodifikasi dengan cara tertentu dapat menambah kompleksitas pembuatan obat investigasi .

Tantangan tersebut di atas membutuhkan personil yang memiliki pemahaman menyeluruh dan sudah mendapat pelatihan tentang pelaksanaan CPOB untuk obat investigasi. Dibutuhkan kerja sama dengan sponsor yang menerima tanggung jawab akhir untuk semua aspek uji klinis termasuk mutu dari obat investigasi tersebut.

Kompleksitas yang meningkat dari kegiatan pembuatan obat investigasi membutuhkan sistem mutu yang efektif.

### **MANAJEMEN MUTU**

- 1 Sistem mutu yang didesain, dibuat dan diverifikasi oleh industri farmasi atau importir, hendaklah diuraikan dalam prosedur tertulis dan diberikan kepada sponsor, dengan mempertimbangkan prinsip dan pedoman CPOB yang berkaitan dengan obat investigasi .
- 2 Beberapa proses pembuatan obat investigasi yang tidak memiliki izin edar mungkin tidak divalidasi sampai tingkat yang diperlukan untuk produksi rutin. Untuk produk steril, validasi proses sterilisasi hendaklah dilakukan dengan standar yang sama seperti untuk obat yang mendapat izin edar.
- 3 Spesifikasi dan prosedur pembuatan produk dapat diubah selama pengembangan produk tetapi pengawasan penuh dan ketertelusuran terhadap perubahan hendaklah dipertahankan.

### **PERSONIL**

- 4 Hendaklah personil penanggung jawab produksi dan pengawasan mutu terpisah, walaupun jumlah personil yang terlibat

potency and toxicity of the product and a lack of full process validation, or, marketed products may be used which have been re-packaged or modified in some way.

These challenges require personnel with a thorough understanding of, and training in, the application of GMP to investigational pharmaceutical products. Co-operation is required with trial sponsors who undertake the ultimate responsibility for all aspects of the clinical trial including the quality of investigational pharmaceutical products.

The increased complexity in manufacturing operations requires a highly effective quality system.

### **QUALITY MANAGEMENT**

- 1 The Quality System, designed, set up and verified by the manufacturer or importer, should be described in written procedures available to the sponsor, taking into account the GMP principles and guidelines applicable to investigational pharmaceutical products.
- 2 Some of the production processes of investigational pharmaceutical products which have no marketing authorization may not be validated to the extent necessary for a routine production. For sterile products, the validation of sterilizing processes should be of the same standard as for products authorized for marketing.
- 3 The product specifications and manufacturing instructions may be changed during development but full control and traceability of the changes should be maintained.

### **PERSONNEL**

- 4 Although it is likely that the number of staff involved will be small, there should be separate people responsible for

mungkin hanya sedikit. Semua kegiatan produksi hendaklah di bawah pengawasan personil penanggung jawab yang ditunjuk. Personil yang bertanggung jawab untuk meluluskan obat investigasi hendaklah sudah mengikuti pelatihan yang sesuai mengenai sistem mutu, CPOB dan peraturan pemerintah yang spesifik untuk jenis produk ini, dan memiliki pengetahuan luas mengenai proses pengembangan kefarmasian dan uji klinis. Personil tersebut harus independen dari personil penanggung jawab produksi.

### **BANGUNAN, FASILITAS DAN PERALATAN**

- 5 Selama pembuatan obat investigasi, kemungkinan terdapat produk berbeda yang diproses dalam bangunan, fasilitas dan pada waktu yang sama; hal ini memperkuat akan kebutuhan untuk memperkecil semua risiko pencemaran termasuk pencemaran silang dan campur baur dengan menggunakan prosedur yang sesuai.
- 6 Untuk pembuatan produk tertentu (lihat Butir 3.10 buku Pedoman ini), proses pembuatan beberapa bets secara berurutan diperbolehkan tanpa perlu menggunakan sarana khusus dan *self-contained*. Mengingat toksisitas bahan belum sepenuhnya diketahui, kebersihan sangat penting untuk diperhatikan; dan perlu dipertimbangkan kelarutan produk dan bahan pembantu dalam berbagai larutan pembersih.
- 7 Beberapa permasalahan dapat terjadi pada validasi proses aseptis untuk ukuran bets yang kecil; dalam hal ini jumlah unit yang diisi kemungkinan adalah jumlah maksimum dalam produksi. Pengisian dan penutupan wadah yang dilakukan secara manual sering kali merupakan tantangan yang besar terhadap sterilitas sehingga perhatian yang lebih ketat diperlukan untuk pemantauan lingkungan.

production and quality control. All production operations should be carried out under control of a clearly identified responsible person. The person responsible for release of investigational pharmaceutical products should be appropriately trained in quality systems, GMP and regulatory requirements specific to these types of products and should therefore have a broad knowledge of pharmaceutical development and clinical trial processes. He or she must be independent of the person responsible for production.

### **PREMISES AND EQUIPMENT**

- 5 During manufacture of investigational pharmaceutical products, it may be that different products are handled in the same premises and at the same time, and this reinforces the need to minimize all risks of contamination, including cross contamination and product mix up, by using appropriate procedures.
- 6 For the production of the particular products referred to in Section 3.10. of these Guidelines, campaign working may be acceptable in place of dedicated and self-contained facilities. Because the toxicity of the materials may not be fully known, cleaning is of particular importance; account should be taken of the solubility of the product and of excipients in various cleaning solvents.
- 7 Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small; in these cases the number of units filled may be the maximum number filled in production. Filling and sealing is often a hand operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to environmental monitoring.



## DOKUMENTASI

### Spesifikasi dan Instruksi

- 8 Spesifikasi (bahan awal, bahan pengemas primer, produk antara, produk ruahan dan produk jadi), prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk hendaklah komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan mutakhir. Dokumen tersebut hendaklah dikaji ulang secara berkala selama pengembangan dan dimutakhirkan sesuai kebutuhan. Tiap versi baru hendaklah memerhatikan data terakhir, teknologi terkini yang digunakan, peraturan dan persyaratan farmakope, serta hendaklah memudahkan keterelusuran dokumen sebelumnya. Tiap perubahan hendaklah dilakukan sesuai prosedur tertulis, dengan memerhatikan implikasi terhadap mutu produk seperti stabilitas dan bio-ekivalensi.
- 9 Prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk mungkin tidak perlu dibuat, tetapi untuk tiap kegiatan pembuatan atau pasokan bahan hendaklah dibuat instruksi dan catatan tertulis yang jelas dan memadai. Catatan sangatlah penting untuk menyiapkan dokumen versi terakhir yang akan digunakan dalam pembuatan rutin.
- 10 Rasional perubahan hendaklah dicatat dan konsekuensi perubahan mutu produk dan uji klinis yang sedang berjalan hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan.
- 11 Catatan bets hendaklah disimpan minimal 5 (lima) tahun sesudah uji klinis selesai atau minimal 5 (lima) tahun sesudah pemberhentian uji klinis secara resmi atau sesuai peraturan yang berlaku.

### Order

- 12 Order dilakukan oleh atau atas nama

## DOCUMENTATION

### Specifications and Instructions

- 8 Specifications (for starting materials, primary packaging materials, intermediates, bulk products and finished products), master processing procedures and master packaging procedures should be as comprehensive as possible given the current state of knowledge. They should be periodically re-assessed during development and updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, regulatory and pharmacopoeial requirements, and should allow traceability to the previous document. Any changes should be carried out according to a written procedure, which should address any implications for product quality such as stability and bio equivalence.
- 9 It may not be necessary to produce master processing procedures and master packaging procedures, but for every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture.
- 10 Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality and on any on-going clinical trials should be investigated and documented.
- 11 Batch manufacturing records should be retained for at least 5 years after completion of the clinical trial or at least 5 years after formal discontinuation or in conformance with the applicable regulatory requirement(s).

### Order

- 12 The order should request the processing

sponsor kepada industri farmasi. Order tersebut hendaklah mencantumkan permintaan pengolahan dan/atau pengemasan suatu jumlah unit tertentu serta pengirimannya. Order hendaklah tertulis (walaupun dapat dikirimkan secara elektronis) dan cukup teliti untuk menghindari makna ganda. Order hendaklah diotorisasi secara resmi dan merujuk kepada Dokumen Spesifikasi Produk dan protokol uji klinis yang relevan sesuai kebutuhan.

### **Dokumen Spesifikasi Produk**

- 13 Dokumen Spesifikasi Produk hendaklah selalu dimutakhirkan selama pengembangan produk dan memastikan penelusuran yang tepat terhadap versi terdahulu. Dokumen hendaklah mencakup atau merujuk kepada spesifikasi dan metode analisis untuk bahan awal, bahan pengemas, produk antara, produk ruahan dan produk jadi; metode pembuatan; pengujian dan metode selama-proses; kopi label yang disetujui; pelulusan bets; protokol uji klinis yang relevan dan kode pengacakan, sebagaimana mestinya; kesepakatan teknis yang relevan dengan pemberi kontrak, sebagaimana mestinya; data stabilitas; kondisi penyimpanan dan pengiriman. Tetapi semua dokumen tersebut di atas tidak dimaksudkan sebagai dokumen yang eksklusif atau yang sudah lengkap. Isi dokumen akan bervariasi tergantung dari produk dan tahap pengembangannya.

### **Prosedur Pengolahan Induk dan Prosedur Pengemasan Induk**

- 14 Tiap kegiatan pembuatan atau pasokan hendaklah mempunyai prosedur dan catatan tertulis yang jelas dan memadai. Untuk kegiatan yang tidak dilakukan berulang-ulang, tidak perlu membuat prosedur pengolahan induk dan prosedur pengemasan induk. Catatan sangatlah penting untuk menyiapkan dokumen versi terakhir yang akan digunakan dalam pembuatan rutin yang sudah mendapat izin edar. Tiap perubahan hendaklah

and/or packaging of a certain number of units and/or their shipping and be given by or on behalf of the sponsor to the manufacturer. It should be in writing (though it may be transmitted by electronic means), and precise enough to avoid any ambiguity. It should be formally authorized and refer to the Product Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate.

### **Product Specification File**

- 13 The Product Specification File should be continually updated as development of the product proceeds, ensuring appropriate traceability to the previous versions. It should include, or refer to, specifications and analytical methods for starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished product; manufacturing methods; in-process testing and methods; approved label copy; batch release; relevant clinical trial protocols and randomisation codes, as appropriate; relevant technical agreements with contract givers, as appropriate; stability data; storage and shipment conditions. But these items are not intended to be exclusive or exhaustive. The contents will vary depending on the product and stage of development.

### **Master Processing Procedures and Master Packaging Procedures**

- 14 For every manufacturing operation or supply there should be clear and adequate written instructions and written records. Where an operation is not repetitive it may not be necessary to produce master processing procedures and master packaging procedures. Records are particularly important for the preparation of the final version of the documents to be used in routine manufacture once the marketing

ditorisasi oleh personil yang bertanggung jawab dan didokumentasikan dengan baik.

- 15 Informasi yang tertera pada Dokumen Spesifikasi Produk hendaklah digunakan untuk menyusun instruksi tertulis yang rinci pada proses pengolahan, pengemasan, pengujian pengawasan mutu, kondisi penyimpanan dan pengiriman produk.
- 16 Prosedur pengemasan dilakukan berdasarkan order. Berbeda dengan proses produksi obat berskala besar yang sudah mendapat izin edar, betas obat investigasi dapat dibagi ke dalam kemasan betas berbeda dan dikemas dalam beberapa kegiatan selama jangka waktu tertentu.
- 17 Obat investigasi harus dikemas tersendiri untuk masing-masing subyek yang dilibatkan dalam uji klinis. Jumlah unit obat yang akan dikemas hendaklah ditentukan sebelum proses pengemasan dimulai. Hendaklah juga mempertimbangkan jumlah sampel untuk pengujian mutu dan sampel pertinggal. Rekonsiliasi hendaklah dilakukan pada akhir proses pengemasan dan pelabelan.

#### **Catatan Bets**

- 18 Catatan bets hendaklah dijaga agar cukup rinci mencantumkan urutan kegiatan untuk kemudian ditentukan secara akurat. Catatan ini hendaklah memuat keterangan yang relevan yang membenarkan prosedur yang digunakan dan perubahan apapun yang dilakukan, peningkatan pengetahuan tentang produk dan pengembangan kegiatan pembuatan.

#### **PRODUKSI**

##### **Bahan awal**

- 19 Mutu bahan awal dapat memengaruhi konsistensi produksi, oleh karena itu sifat

authorization is granted. Any changes should be authorized by a responsible person and be clearly recorded.

- 15 The information in the Product Specification File should be used to produce the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, storage conditions and shipping.
- 16 Packaging procedures are based on the order. Contrary to what happens with large-scale manufacturing of licensed pharmaceutical products, batches of investigational pharmaceutical products may be subdivided into different packaging batches and packaged in several operations over a period of time.
- 17 Investigational pharmaceutical products must be packed in an individual way for each subject included in the clinical trial. The number of units to package should be specified prior to the start of the packaging operations, considering also the number of units necessary for carrying out quality controls and the number of samples to be kept. A reconciliation should take place at the end of the packaging and labelling process.

#### **Batch Records**

- 18 Batch records should be kept in sufficient detail for the sequence of operations to be accurately determined. These records should contain any relevant remarks which justify the procedures used and any changes made, enhance knowledge of the product and develop the manufacturing operations.

#### **PRODUCTION**

##### **Starting Materials**

- 19 The consistency of production may be influenced by quality of the starting

fisik dan kimiawi bahan awal hendaklah ditetapkan, didokumentasikan dalam spesifikasi dan dikendalikan. Spesifikasi bahan awal aktif hendaklah dibuat komprehensif sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan mutakhir. Spesifikasi bahan awal aktif dan bahan pembantu hendaklah dikaji ulang secara berkala selama pengembangan dan bila perlu dimutakhirkan.

- 20 Informasi rinci tentang mutu dari bahan aktif dan bahan pembantu hendaklah tersedia untuk mengetahui dan, bila perlu, untuk melakukan variasi dalam produksi.

#### **Bahan Pengemas**

- 21 Pengawasan mutu dan spesifikasi hendaklah mencakup tindakan untuk menghindari ketidak-tersamaran (*un-blinding*) yang tidak diharapkan karena perubahan pemerian antara bets yang berbeda dari bahan pengemas.

#### **Kegiatan Pembuatan**

- 22 Selama pengembangan parameter kritis hendaklah diidentifikasi dan pengawasan-selama-proses diutamakan untuk mengendalikan proses. Parameter produksi dan pengawasan-selama-proses sementara disimpulkan dari pengalaman, termasuk yang didapatkan dari kegiatan pengembangan awal. Pertimbangan yang cermat oleh personil kunci dibutuhkan untuk menyusun instruksi dan mengadaptasikannya secara berkesinambungan sesuai dengan pengalaman produksi yang diperoleh. Parameter yang diidentifikasi dan dikendalikan hendaklah dapat dipertanggungjawabkan berdasarkan pengetahuan yang ada pada saat itu.
- 23 Proses produksi untuk obat investigasi tidak diharapkan untuk divalidasi sampai tingkat yang diperlukan untuk produksi rutin, tetapi bangunan, fasilitas dan peralatan perlu divalidasi. Untuk produk steril, validasi proses sterilisasi hendaklah

materials. Their physical and chemical properties should therefore be defined, documented in their specifications and controlled. Specifications for active starting materials should be as comprehensive as possible, given the current state of knowledge. Specifications for both active and non-active starting materials (excipients) should be periodically re-assessed during development and updated as necessary.

- 20 Detailed information on the quality of active and non-active starting materials should be available in order to recognise and, as necessary, allow for variation of the production.

#### **Packaging Materials**

- 21 Specifications and quality control checks should include measures to guard against unintentional un-blinding due to changes in appearance between different batches of packaging materials.

#### **Manufacturing Operations**

- 22 During development critical parameters should be identified and in-process controls primarily used to control the process. Provisional production parameters and in-process controls may be deduced from prior experience, including that gained from earlier development work. Careful consideration by key personnel is called for in order to formulate the necessary instructions and to adapt them continually to the experience gained in production. Parameters identified and controlled should be justifiable based on knowledge available at the time.
- 23 Production processes for investigational pharmaceutical products are not expected to be validated to the extent necessary for routine production but premises and equipment are expected to be validated. For sterile products, the

dilakukan dengan standar yang sama seperti untuk produk yang mendapat izin edar. Bila dipersyaratkan, inaktivasi atau pemusnahan virus dan impuritas (*impurity*) yang berasal dari makhluk hidup hendaklah dilakukan, untuk menjamin keamanan produk bioteknologi, dengan mengacu pada prinsip ilmiah dan teknik yang ditetapkan pada pedoman yang berlaku.

validation of sterilizing processes should be of the same standard as for products authorized for marketing. Likewise, when required, virus inactivation/removal and that of other impurities of biological origin should be demonstrated, to assure the safety of biotechnologically derived products, by following the scientific principles and techniques defined in the available guidance in this area.

- 24 Pada validasi proses aseptis dapat terjadi masalah, bila ukuran batch kecil; dalam hal ini, jumlah unit yang diisi mungkin merupakan jumlah maksimum yang diisi dalam produksi. Bila memungkinkan, dan juga konsisten dengan proses simulasi, jumlah unit yang lebih besar hendaklah diisi media untuk mendapatkan hasil dengan tingkat kepercayaan yang lebih tinggi. Pengisian dan penutupan wadah yang dilakukan secara manual atau semi-otomatis seringkali merupakan tantangan besar terhadap sterilitas sehingga perhatian yang lebih, diperlukan untuk pelatihan operator dan memvalidasi teknik aseptik dari tiap operator.
- 25 Rekonsiliasi adalah bagian yang esensial untuk pengendalian kegiatan pembuatan produk. Hasil nyata dan hasil teoritis hendaklah direkonsiliasi dan tiap penyimpangan diinvestigasi.
- 26 Bilamana harus dilakukan, maka upaya inaktivasi atau pemusnahan virus dan/atau impuritas yang berasal dari makhluk hidup hendaklah tidak boleh kurang dari produk yang sudah mendapat izin edar.
- 27 Prosedur pembersihan hendaklah sangat ketat dan didesain mengingat pengetahuan yang tidak lengkap tentang toksisitas dari obat investigasi. Bila proses seperti pencampuran belum divalidasi, pengujian tambahan mungkin diperlukan.
- 24 Validation of aseptic processes presents special problems when the batch size is small; in these cases the number of units filled may be the maximum number filled in production. If practicable, and otherwise consistent with simulating the process, a larger number of units should be filled with media to provide greater confidence in the results obtained. Filling and sealing is often a manual or semi-automated operation presenting great challenges to sterility so enhanced attention should be given to operator training, and validating the aseptic technique of individual operators.
- 25 Reconciliation is an essential part of the control of the manufacturing operations. Actual and theoretical yields should be reconciled and any abnormal discrepancy investigated.
- 26 Where applicable virus inactivation/removal and/or other impurities of biological origin should be no less than for products authorized for marketing.
- 27 Cleaning procedures should be very stringent and designed in the light of the incomplete knowledge of the toxicity of the investigational product. Where processes such as mixing have not been validated, additional quality control testing may be necessary.

### Prinsip Produk Pemanding

- 28 Pada studi di mana obat investigasi dibandingkan dengan produk yang beredar, hendaklah diberikan perhatian untuk menjamin integritas dan mutu dari produk pembanding (bentuk sediaan akhir, bahan pengemas, kondisi penyimpanan, dll). Bila dilakukan perubahan yang signifikan terhadap produk, hendaklah tersedia data [misal data stabilitas, disolusi terbanding, ketersediaan hayati (*bioavailability*)] untuk membuktikan bahwa perubahan tersebut tidak mengubah karakteristik mutu produk asal secara signifikan.
- 29 Tanggal daluwarsa yang tercantum pada kemasan asli telah ditetapkan untuk produk obat dengan kemasan tertentu, dan mungkin tidak dapat diberlakukan untuk produk yang dikemas ulang dalam wadah yang berbeda. Adalah tanggung jawab sponsor untuk memerhatikan sifat produk, karakteristik wadah dan kondisi penyimpanan produk yang dikemas ulang, dalam penetapan tanggal daluwarsa yang akan dicantumkan pada label kemasan ulang. Tanggal tersebut tidak boleh lebih lama dari tanggal daluwarsa yang tercantum pada kemasan asli.
- 30 Jika data stabilitas tidak ada atau bila studi stabilitas tidak dilakukan selama uji klinis, tanggal daluwarsa (tersebut pada Butir 29) hendaklah tidak melampaui 25% dari sisa waktu antara tanggal pengemasan ulang dan tanggal daluwarsa pada wadah kemasan asli atau 6 bulan dari tanggal pengemasan ulang obat tersebut, manapun yang lebih awal.

### Kegiatan Ketersamaran (*Blinding*)

- 31 Bila produk disamarkan (*blinded*), hendaklah tersedia suatu sistem untuk menjamin bahwa ketersamaran (*blind*) terlaksana dan dipertahankan untuk memungkinkan identifikasi produk

### Principles Applicable to Comparator Product

- 28 In studies whereby an investigational pharmaceutical product is compared with a marketed product, attention should be paid to ensure the integrity and quality of the comparator product (final dosage form, packaging materials, storage conditions, etc.). If significant changes are to be made to the product, data should be available (e.g. stability, comparative dissolution, bioavailability) to prove that these changes do not significantly alter the original quality characteristics of the product.
- 29 Because the expiry date stated on the original package has been determined for the pharmaceutical products in that particular package and may not be applicable to the product where it has been repackaged in a different container, it is the responsibility of the sponsor, taking into account the nature of the product, the characteristics of the container and the storage conditions to which the article may be subjected, to determine a suitable use-by date to be placed on the label. Such date is not later than the expiry date of the original package.
- 30 In the absence of stability data or if stability is not followed during the clinical trial such date should not exceed 25 % of the remaining time between the date of repackaging and the expiry date on the original manufacturer's bulk container or a six month period from the date the pharmaceutical products is repackaged, whichever is earlier.

### Blinding Operations

- 31 Where products are blinded, systems should be in place to ensure that the blind is achieved and maintained while allowing for identification of "blinded" products when necessary, including the

tersamar (*blinded*) jika diperlukan, termasuk nomor batch produk sebelum kegiatan ketersamaran (*blinding*) dilakukan. Identifikasi cepat produk hendaklah tetap dilakukan dalam keadaan darurat.

- 32 Sampel dari obat investigasi yang disamarkan (*blinded*) hendaklah disimpan.

#### **Pengacakan Kode**

- 33 Prosedur hendaklah menguraikan tentang pembuatan, pengamanan, distribusi, penanganan dan penyimpanan tiap pengacakan kode yang digunakan untuk pengemasan obat investigasi dan mekanisme pemecahan kode. Dokumentasi yang sesuai hendaklah disimpan.

#### **Pengemasan**

- 34 Selama pengemasan obat investigasi mungkin perlu penanganan produk yang berbeda pada jalur pengemasan yang sama pada waktu yang sama. Dalam hal ini, risiko tercampurnya produk harus diminimalkan dengan menggunakan prosedur yang tepat dan/atau, peralatan khusus yang sesuai serta pelatihan personil yang relevan.
- 35 Pengemasan dan pelabelan obat investigasi cenderung lebih kompleks dan lebih besar mengandung kemungkinan terjadi kesalahan (yang sulit dideteksi) dibandingkan produk yang beredar, terutama apabila menggunakan produk tersamar (*blinded*) dengan pemerian serupa. Tindakan pencegahan terhadap kesalahan pelabelan seperti rekonsiliasi label, kesiapan jalur pengemasan, pengawasan-selama-proses yang dilakukan oleh personil terlatih hendaklah lebih diintensifkan.
- 36 Pengemasan harus menjamin obat investigasi berada dalam kondisi yang baik selama transportasi dan penyimpanan di tujuan antara. Kemasan luar yang terbuka atau rusak selama

batch numbers of the products before the blinding operation. Rapid identification of product should also be possible in an emergency.

- 32 Samples of blinded investigational pharmaceutical products should be retained.

#### **Randomisation Code**

- 33 Procedures should describe the generation, security, distribution, handling and retention of any randomisation code used for packaging investigational products, and code-break mechanisms. Appropriate records should be maintained.

#### **Packaging**

- 34 During packaging of investigational pharmaceutical products, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product mix up must be minimised by using appropriate procedures and/or, specialised equipment as appropriate and relevant staff training.
- 35 Packaging and labelling of investigational pharmaceutical products are likely to be more complex and more liable to errors (which are also harder to detect) than for marketed products, particularly when “blinded” products with similar appearance are used. Precautions against mislabelling such as label reconciliation, line clearance, in-process control checks by appropriately trained staff should accordingly be intensified.
- 36 The packaging must ensure that the investigational pharmaceutical products remain in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering

transportasi hendaklah dapat langsung ditandai dan dicatat.

### Pelabelan

- 37 Informasi di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label, kecuali ketiadaan informasi tersebut dapat dipertanggungjawabkan, misalnya, penggunaan sistem pengacakan elektronik terpusat:
- Nama, alamat dan nomor telepon sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti [kontak utama untuk mendapatkan informasi produk, uji klinis dan apabila terjadi pembatalan ketersamaran (*unblinding*) darurat];
  - bentuk sediaan, cara pemberian, jumlah unit dosis, dan dalam hal uji klinis terbuka diperlukan nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
  - nomor bets dan/atau kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
  - kode referen uji klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain;
  - nomor identifikasi subyek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan;
  - nama peneliti [bila tidak disebutkan pada butir a) atau d)];
  - petunjuk penggunaan (referen dapat dilihat pada brosur atau dokumen lain untuk subyek uji atau orang yang diberikan obat);
  - “hanya untuk uji klinis” atau kalimat lain yang berarti sama
  - kondisi penyimpanan;
  - periode penggunaan (masa pakai, tanggal daluwarsa atau tanggal uji ulang yang berlaku) dalam format bulan/tahun dan hindari pernyataan yang dapat bermakna ganda; dan
  - “Jauhkan dari jangkauan anak” kecuali jika produk tersebut digunakan untuk uji klinis dan tidak dibawa pulang oleh subyek uji.

of the outer packaging during transport should be readily discernible and recorded.

### Labelling

- 37 The following information should be included on labels, unless its absence can be justified, e.g. use of a centralised electronic randomisation system:
- name, address and telephone number of the sponsor, contract research organisation or investigator (the main contact for information on the product, clinical trial and emergency unblinding);
  - pharmaceutical dosage form, route of administration, quantity of dosage units, and in the case of open trials, the name/identifier and strength/potency;
  - the batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
  - a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
  - the trial subject identification number/treatment code and where relevant, the visit number;
  - the name of the investigator (if not included in (a) or (d));
  - directions for use (reference may be made to a leaflet or other explanatory document intended for the trial subject or person administering the product);
  - “For clinical trial use only” or similar wording;
  - the storage conditions;
  - period of use (use-by date, expiry date or re-test date as applicable), in month/year format and in a manner that avoids any ambiguity; and
  - “keep out of reach of children” except when the product is for use in trials where the product is not taken home by subjects.



- 38 Alamat dan nomor telepon kontak utama untuk mendapatkan informasi tentang produk, uji klinis dan untuk pembatalan ketersamaran (*unblinding*) darurat tidak perlu dicantumkan pada label apabila subyek uji sudah diberikan brosur atau kartu yang merinci hal tersebut dan telah diinstruksikan untuk selalu menyimpannya.
- 39 Simbol atau piktogram dapat dicantumkan pada kemasan luar untuk menjelaskan informasi tertentu yang disebut di atas dan permintaan untuk “kembalikan kemasan kosong dan produk yang tidak digunakan”. Informasi tambahan, misal, tiap peringatan dan instruksi penanganan, bila berlaku, dapat ditampilkan sesuai order. Kopi tiap jenis label hendaklah disimpan dalam catatan batch.
- 40 Keterangan tertentu hendaklah ditulis dalam bahasa resmi negara di mana obat investigasi akan digunakan. Keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 37 hendaklah tercantum pada wadah langsung dan pada kemasan luar (kecuali untuk wadah langsung dalam kasus yang diuraikan di Butir 41 dan 42). Bahasa lain dapat dicantumkan.
- 41 Bila produk akan diberikan kepada subyek uji atau pengobatan dari wadah langsung yang diberikan bersama dengan kemasan luar, dan pada kemasan luar tertera keterangan tertentu seperti yang disebutkan pada Butir 37, informasi berikut di bawah ini hendaklah dicantumkan pada label pada wadah langsung (atau alat bertutup lain yang berisi wadah langsung):
- a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
  - b) bentuk sediaan, cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), jumlah unit dosis dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
- 38 The address and telephone number of the main contact for information on the product, clinical trial and for emergency un-blinding need not appear on the label where the subject has been given a leaflet or card which provides these details and has been instructed to keep this in their possession at all times.
- 39 The outer packaging may include symbols or pictograms to clarify certain information, mentioned above and the request “return empty packaging and unused products”. Additional information for example any warnings and handling instructions, where applicable may be displayed according to the order. A copy of each type of label should be kept in the batch record.
- 40 Particulars should appear in the official language(s) of the country in which the investigational pharmaceutical products is to be used. The particulars listed above in Section 37 should appear on the immediate container and on the outer packaging (except for immediate containers in the cases described in Sections 41 and 42). Other languages may be included.
- 41 When the product is to be provided to the trial subject or the person administering the medication within an immediate container together with outer packaging that is intended to remain together, and the outer packaging carries the particulars listed in Section 37, the following information shall be included on the label of the immediate container (or any sealed dosing device that contains the immediate container):
- a) name of sponsor, contract research organisation or investigator;
  - b) pharmaceutical dosage form, route of administration (may be excluded for oral solid dose forms), quantity of dosage units and in the case of open label trials, the name/identifier and

- c) nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
- d) kode referen uji klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
- e) nomor identifikasi subyek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.
- 42 Bila wadah langsung berupa kemasan blister atau unit kecil seperti ampul di mana keterangan yang diperlukan seperti yang dijelaskan pada Bab 6, Butir 6.17 tidak bisa dicantumkan, kemasan luar hendaklah diberi label yang mencantumkan keterangan tersebut. Label pada wadah langsung hendaklah mencantumkan :
- a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti;
- b) cara pemberian (kecuali untuk bentuk sediaan padat oral), dan dalam hal uji label terbuka (*open label trials*), nama/ yang mengidentifikasi dan kekuatan/potensi;
- c) nomor bets dan/atau nomor kode untuk mengidentifikasi kandungan produk dan kegiatan pengemasan;
- d) kode referen uji klinis untuk identifikasi uji, tempat uji, peneliti dan sponsor bila tidak disebutkan di bagian lain; dan
- e) nomor identifikasi subyek uji/kode perlakuan dan bila relevan, nomor kunjungan.
- 43 Untuk uji klinis dengan karakteristik tertentu keterangan berikut hendaklah ditambahkan pada wadah asli tetapi tidak menutupi label asli:
- a) nama sponsor, organisasi peneliti penerima kontrak atau peneliti; dan
- b) kode referen uji klinis untuk identifikasi tempat uji, peneliti dan subyek uji.
- 44 Bila diperlukan untuk mengubah masa pakai, label tambahan hendaklah dicantumkan pada obat investigasi. Label
- strength/potency;
- c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
- d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere;
- e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number.
- 42 If the immediate container takes the form of blister packs or small units such as ampoules on which the particulars required in Chapter 6, Section 6.17 cannot be displayed, outer packaging should be provided bearing a label with those particulars. The immediate container should nevertheless contain the following:
- a) name of sponsor, contract research organisation or investigator;
- b) route of administration (may be excluded for oral solid dose forms) and in the case of open label trials, the name/identifier and strength/potency;
- c) batch and/or code number to identify the contents and packaging operation;
- d) a trial reference code allowing identification of the trial, site, investigator and sponsor if not given elsewhere; and
- e) the trial subject identification number/treatment number and where relevant, the visit number.
- 43 For clinical trials with certain characteristics the following particulars should be added to the original container but should not obscure the original labelling:
- a) name of sponsor, contract research organisation or investigator; and
- b) trial reference code allowing identification of the trial site, investigator and trial subject.
- 44 If it becomes necessary to change the use-by date, an additional label should be affixed to the investigational

tambahan ini hendaklah mencantumkan masa pakai baru dan nomor bets ditulis kembali. Untuk alasan pengendalian mutu, masa pakai tersebut dapat ditulis di label baru menutupi tanggal masa pakai lama tapi tidak menutupi nomor bets asli. Kegiatan ini hendaklah dilakukan di sarana produksi yang sudah mendapatkan izin dari Otoritas Pengawasan Obat (OPO). Namun, apabila dibenarkan, hal tersebut dapat dilakukan di tempat investigasi oleh atau di bawah pengawasan apoteker di tempat uji klinis, atau sarjana kesehatan lain sesuai peraturan Otoritas Pengawasan Obat (OPO). Bila tidak memungkinkan, hal tersebut dapat dilakukan oleh pemantau uji klinis yang sudah mendapatkan pelatihan yang sesuai. Proses ini hendaklah dilakukan berdasarkan prinsip CPOB, prosedur tetap spesifik dan sesuai kontrak, dan hendaklah diperiksa oleh personil kedua. Penambahan label hendaklah didokumentasikan dengan benar pada dokumentasi uji klinis dan catatan bets.

pharmaceutical products. This additional label should state the new use-by date and repeat the batch number. It may be superimposed on the old use-by date, but for quality control reasons, not on the original batch number. This operation should be performed at an appropriately Drug Regulatory Authority (DRA) site. However, when justified, it may be performed at the investigational site by or under the supervision of the clinical trial site pharmacist, or other health care professional in accordance with Drug Regulatory Authority (DRA). Where this is not possible, it may be performed by the clinical trial monitor(s) who should be appropriately trained. The operation should be performed in accordance with GMP principles, specific and standard operating procedures and under contract, if applicable, and should be checked by a second person. This additional labelling should be properly documented in both the trial documentation and in the batch records.

#### **PENGAWASAN MUTU**

- 45 Karena proses produksi ini tidak dapat distandarisasi atau divalidasi sepenuhnya, pengujian adalah hal penting untuk menjamin tiap bets memenuhi spesifikasi.
- 46 Pengawasan mutu hendaklah dilakukan menurut Dokumen Spesifikasi Produk dan sesuai informasi yang ditentukan.
- 47 Pengawasan mutu hendaklah difokuskan pada pemenuhan spesifikasi yang mencakup efikasi obat, yaitu :
  - a) akurasi dosis terapeutik atau satuan: homogenitas, keseragaman kandungan;
  - b) pelepasan zat aktif: kelarutan, waktu disolusi, dll.; dan
  - c) perkiraan stabilitas, bila diperlukan pada kondisi dipercepat dan stres, penentuan kondisi penyimpanan

#### **QUALITY CONTROL**

- 45 As processes may not be standardised or fully validated, testing takes on more importance in ensuring that each batch meets its specification.
- 46 Quality Control should be performed in accordance with the Product Specification File and in accordance with the required information.
- 47 Quality Control should especially pay attention to the compliance with specifications which bear on the efficacy of pharmaceutical products, namely:
  - a) accuracy of the therapeutic or unitary dose: homogeneity, content uniformity;
  - b) release of active substances: solubility, dissolution time, etc; and
  - c) estimation of stability, if necessary in accelerated and stress conditions, determination of the preliminary

sementara dan masa pakai produk.

storage conditions and shelf-life of  
the product.

- 48 Bila diperlukan, pengawasan mutu hendaklah juga memverifikasi kesamaan pemerian, bau dan rasa dari produk ketersamaran (*blinded*).
- 49 Sampel dari tiap batch obat investigasi, termasuk produk ketersamaran (*blinded*) hendaklah disimpan selama periode yang ditentukan.
- 50 Hendaklah dipertimbangkan untuk menyimpan sampel pertinggal dari tiap proses pengemasan yang berlangsung atau dalam tahap uji sampai laporan uji klinis sudah dibuat, untuk mengonfirmasi identitas produk apabila terjadi hasil uji yang tidak konsisten dan menjadi bagian dari investigasi terhadap hasil uji tersebut.
- 48 When necessary, Quality Control should also verify the similarity in appearance, smell and taste of “blinded” pharmaceutical products.
- 49 Samples of each batch of investigational pharmaceutical products, including blinded product should be retained for the required periods.
- 50 Consideration should be given to retaining samples from each packaging run/trial period until the clinical report has been prepared to enable confirmation of product identity in the event of, and as part of an investigation into inconsistent trial results.

#### PELULUSAN BETS

#### RELEASE OF BATCHES

- 51 Pelulusan obat investigasi hendaklah tidak dilakukan sampai personil yang berwenang menyatakan bahwa seluruh persyaratan telah dipenuhi. Personil yang berwenang hendaklah memerhatikan unsur yang dijelaskan pada Butir 52.
- 52 Penilaian tiap batch untuk sertifikasi sebelum pelulusan hendaklah mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:
- a) catatan batch, termasuk laporan pengawasan, laporan uji selama-proses dan laporan pelulusan yang membuktikan pemenuhan terhadap Dokumen Spesifikasi Produk, order, protokol dan kode pengacakan. Catatan tersebut hendaklah mencakup seluruh penyimpangan atau perubahan yang direncanakan, dan tiap pemeriksaan tambahan berikutnya atau uji lanjutan hendaklah dilengkapi dan disahkan oleh personil yang berwenang sesuai sistem mutu yang berlaku;
- b) kondisi produksi;
- c) status validasi dari fasilitas, proses dan metode;
- 51 Release of investigational pharmaceutical products should not occur until after the Authorized Person has certified that the relevant requirements have been met. The Authorized Person should take into account the elements listed in Section 52 as appropriate.
- 52 Assessment of each batch for certification prior to release may include as appropriate:
- a) batch records, including control reports, in-process test reports and release reports demonstrating compliance with the product specification file, the order, protocol and randomisation code. These records should include all deviations or planned changes, and any consequent additional checks or tests, and should be completed and endorsed by the staff authorized to do so according to the quality system;
- b) production conditions;
- c) the validation status of facilities, processes and methods;

- d) pengujian produk jadi dan pemeriksaan kemasan akhir;
- e) bila relevan, hasil dari semua analisis atau uji yang dilakukan setelah barang diimpor;
- f) laporan stabilitas;
- g) sumber dan verifikasi kondisi penyimpanan dan pengangkutan;
- h) laporan audit tentang sistem mutu industri farmasi;
- i) dokumen yang menyatakan bahwa industri farmasi tersebut sudah mendapatkan izin untuk membuat obat investigasi atau pembanding untuk ekspor oleh badan otoritas berwenang di negara pengekspor.
- j) bila relevan, persyaratan izin edar, standar CPOB yang digunakan dan verifikasi resmi tentang pemenuhan CPOB; dan
- k) faktor lain yang menurut personil yang berwenang berhubungan dengan mutu bets.
- 53 Relevansi unsur tersebut di atas dipengaruhi oleh negara asal produk, pembuat produk, dan status izin edar produk (dengan atau tanpa izin edar di negara ketiga) serta tahap pengembangan produk tersebut.
- 54 Sponsor hendaklah menjamin bahwa dalam pelulusan bets personil yang berwenang memerhatikan unsur tersebut di atas konsisten dengan persyaratan.
- 55 Bila obat investigasi dibuat atau dikemas di tempat yang berbeda di bawah pengawasan personil berwenang yang berbeda, persyaratan pembuatan hendaklah diikuti sebagaimana mestinya.
- 56 Bila diperbolehkan berdasarkan peraturan setempat yang berlaku, pengemasan atau pelabelan dilakukan di tempat investigasi, atau di bawah pengawasan apoteker uji klinis, atau
- d) finished product testing and examination of finished packs;
- e) where relevant, the results of any analyses or tests performed after importation;
- f) stability reports;
- g) the source and verification of conditions of storage and shipment;
- h) audit reports concerning the quality system of the manufacturer;
- i) documents certifying that the manufacturer is authorized to manufacture investigational pharmaceutical products or comparators for export by the appropriate authorities in the country of export;
- j) where relevant, regulatory requirements for marketing authorization, GMP standards applicable and any official verification of GMP compliance; and
- k) all other factors of which the authorized person is aware that are relevant to the quality of the batch.
- 53 The relevance of the above elements is affected by the country of origin of the product, the manufacturer, and the marketed status of the product (with or without a marketing authorization, in a third country) and its phase of development.
- 54 The sponsor should ensure that the elements taken into account by the authorized person when certifying the batch are consistent with the required information.
- 55 Where investigational pharmaceutical products are manufactured or packaged at different sites under the supervision of different authorized persons, requirements should be followed as applicable.
- 56 Where, permitted in accordance with local regulations, packaging or labelling is carried out at the investigator site by, or under the supervision of a clinical trials pharmacist, or other health care

sarjana kesehatan lain yang sesuai dengan peraturan yang berlaku, personil yang berwenang tidak perlu mengesahkan aktivitas pengemasan atau pelabelan tersebut. Namun demikian sponsor bertanggung jawab menjamin bahwa semua aktivitas dilakukan dan didokumentasikan dengan memadai menurut prinsip CPOB dan hendaklah meminta saran mengenai hal di atas dari personil yang berwenang.

professional as allowed in those regulations, the authorized person is not required to certify the activity in question. The sponsor is nevertheless responsible for ensuring that the activity is adequately documented and carried out in accordance with the principles of GMP and should seek the advice of the authorized person in this regard.

## PENGIRIMAN

- 57 Pengiriman obat investigasi hendaklah dilakukan menurut instruksi yang diberikan oleh atau atas nama sponsor yang tertera pada order pengiriman.
- 58 Obat investigasi dikirim kepada peneliti hanya setelah melewati 2 (dua) tahap prosedur pelulusan: pelulusan produk oleh personil yang berwenang (*technical green light*) dan otorisasi penggunaan obat, yang diberikan oleh sponsor (*regulatory green light*). Kedua pelulusan tersebut hendaklah dicatat dan disimpan.
- 59 Prosedur penghilangan kode hendaklah tersedia untuk personil yang ditunjuk sebelum obat investigasi dikirim ke tempat investigasi.
- 60 Pengemasan harus menjamin bahwa obat tetap dalam kondisi baik selama pengiriman dan penyimpanan di tujuan antara. Kemasan luar yang terbuka atau rusak selama pengiriman hendaklah ditandai dan ditangani.
- 61 Pihak sponsor hendaklah menjamin bahwa pengiriman akan diterima di tempat tujuan dalam kondisi yang dipersyaratkan dan diketahui oleh penerima yang berhak.
- 62 Inventaris rinci pengiriman yang dibuat oleh pabrik pembuat atau importir hendaklah disimpan. Catatan inventaris

## SHIPPING

- 57 Shipping of investigational products should be conducted according to instructions given by or on behalf of the sponsor in the shipping order.
- 58 Investigational pharmaceutical products are sent to an investigator only after a two step release procedure: the release of the product after authorized person ('technical green light') and the authorization to use the product, given by the sponsor ('regulatory green light'). Both releases should be recorded and retained.
- 59 De-coding arrangements should be available to the appropriate responsible personnel before investigational pharmaceutical products are shipped to the investigator site.
- 60 The packaging must ensure that the pharmaceutical products remain in good condition during transport and storage at intermediate destinations. Any opening or tampering of the outer packaging during transport should be readily discernible and taken care of.
- 61 The sponsor should ensure that the shipment is to be received in the required conditions and acknowledged by the right addressee.
- 62 A detailed inventory of the shipments made by the manufacturer or importer should be maintained. It should

hendaklah mencantumkan identitas penerima produk tersebut.

particularly mention the addressees' identification.

- 63 Pemindahan obat investigasi dari satu tempat uji ke tempat uji lain merupakan suatu pengecualian. Pemindahan tersebut hendaklah diatur dalam prosedur tetap. Riwayat produk pada saat di luar kendali pabrik pembuat, misal melalui laporan pemantauan uji (*trial*) dan catatan kondisi penyimpanan di tempat uji asal hendaklah dikaji sebagai bagian dari penilaian kesesuaian produk untuk pemindahan dan hendaklah diminta saran dari personil yang berwenang. Produk hendaklah dikembalikan ke pabrik pembuat atau pabrik lain yang berhak untuk dilabel ulang dan, jika perlu, disertifikasi oleh personil yang berwenang. Catatan hendaklah disimpan dan dijamin kemudahan ketertelusurannya.

- 63 Transfers of investigational pharmaceutical products from one trial site to another should remain the exception. Such transfers should be covered by standard operating procedures. The product history while outside of the control of the manufacturer, through for example, trial monitoring reports and records of storage conditions at the original trial site should be reviewed as part of the assessment of the product's suitability for transfer and the advice of the authorized person should be sought. The product should be returned to the manufacturer or another authorized manufacturer for re-labelling and, if necessary, certification by the authorized person. Records should be retained and full traceability ensured.

## KELUHAN

- 64 Kesimpulan dari tiap investigasi yang dilaksanakan berkaitan dengan keluhan yang mungkin timbul dari masalah mutu produk hendaklah didiskusikan antara pabrik pembuat atau importir dan sponsor (jika berbeda). Dalam hal ini hendaklah melibatkan personil yang berwenang dan mereka yang bertanggung jawab terhadap uji klinis yang bersangkutan untuk menilai adanya dampak potensial terhadap uji klinis, pengembangan produk dan subyek uji.

## COMPLAINTS

- 64 The conclusions of any investigation carried out in relation to a complaint which could arise from the quality of the product should be discussed between the manufacturer or importer and the sponsor (if different). This should involve the authorized person and those responsible for the relevant clinical trial in order to assess any potential impact on the trial, product development and on subjects.

## PENARIKAN DAN PENGEMBALIAN

### Penarikan

- 65 Prosedur untuk menarik kembali obat investigasi dan dokumentasinya (misal: untuk penarikan produk cacat, kembalian setelah uji klinis selesai, kembalian produk kadaluwarsa) hendaklah disetujui oleh sponsor, bekerjasama dengan pihak pabrik atau importir jika berbeda. Peneliti dan pemantau hendaklah memahami

## RECALLS AND RETURNS

### Recalls

- 65 Procedures for retrieving investigational pharmaceutical products and documenting this retrieval (e.g. for defective products recall, returns after trial completion, expired product return) should be agreed by the sponsor, in collaboration with the manufacturer or importer where different. The

kewajiban mereka sesuai yang tercantum dalam prosedur penarikan kembali.

- 66 Sponsor hendaklah memastikan bahwa pemasok pembanding atau produk lain yang digunakan dalam uji klinis memiliki sistem untuk mengomunikasikan kepada sponsor untuk menarik kembali produk yang dipasok.

### **Pengembalian**

- 67 Obat investigasi hendaklah dikembalikan pada kondisi yang disetujui seperti yang ditetapkan oleh sponsor, diuraikan dalam prosedur tertulis yang disetujui dan disahkan oleh personil yang berwenang.
- 68 Kembalian obat investigasi hendaklah diidentifikasi dengan jelas dan disimpan di area tersendiri dalam kondisi terkendali. Catatan stok produk kembalian hendaklah disimpan.

### **PEMUSNAHAN**

- 69 Sponsor bertanggung jawab terhadap pemusnahan obat investigasi yang tidak digunakan dan/atau dikembalikan. Obat investigasi hendaklah tidak dimusnahkan sebelum menerima persetujuan tertulis dari sponsor.
- 70 Penerimaan, penggunaan dan pemulihan jumlah obat investigasi hendaklah dicatat, direkonsiliasi dan diverifikasi oleh atau atas nama sponsor untuk tiap tempat uji dan tiap periode uji. Pemusnahan obat investigasi yang tidak digunakan lagi hendaklah dilakukan di tiap tempat uji atau periode uji hanya setelah semua penyimpangan diinvestigasi dan dijelaskan secara memuaskan dan hasil rekonsiliasi diterima. Catatan kegiatan pemusnahan hendaklah dibuat sedemikian rupa sehingga semua tahap kegiatan dapat dipertanggungjawabkan. Catatan tersebut hendaklah disimpan oleh sponsor.

investigator and monitor need to understand their obligations under the retrieval procedure.

- 66 The sponsor should ensure that the supplier of any comparator or other medication to be used in a clinical trial has a system for communicating to the sponsor the need to recall any product supplied.

### **Returns**

- 67 Investigational pharmaceutical products should be returned on agreed conditions defined by the sponsor, specified in approved written procedures and approved by the authorized person.
- 68 Returned investigational pharmaceutical products should be clearly identified and stored in an appropriately controlled, dedicated area. Inventory records of the returned pharmaceutical products should be kept.

### **DESTRUCTION**

- 69 The sponsor is responsible for the destruction of unused and/or returned investigational pharmaceutical products. Investigational pharmaceutical products should therefore not be destroyed without prior written authorization by the sponsor.
- 70 The delivered, used and recovered quantities of product should be recorded, reconciled and verified by or on behalf of the sponsor for each trial site and each trial period. Destruction of unused investigational pharmaceutical products should be carried out for a given trial site or a given trial period only after any discrepancies have been investigated and satisfactorily explained and the reconciliation has been accepted. Recording of destruction operations should be carried out in such a manner that all operations may be accounted for. The records should be kept by the sponsor.



- 71 Hendaklah diberikan kepada sponsor sertifikat atau berita acara pemusnahan bertanggal bila dilakukan pemusnahan obat investigasi. Dokumen tersebut hendaklah mengidentifikasi dengan jelas atau memudahkan ketertelusuran batch dan/atau nomor subyek uji yang terlibat dan jumlah produk sebenarnya yang dimusnahkan.
- 71 When destruction of investigational pharmaceutical products takes place a dated certificate of, or receipt for destruction, should be provided to the sponsor. These documents should clearly identify, or allow traceability to, the batches and/or subject numbers involved and the actual quantities destroyed.

## ANNEX 7

### SISTEM KOMPUTERISASI

#### PRINSIP

Penggunaan sistem komputerisasi ke dalam sistem pembuatan obat, termasuk penyimpanan, distribusi dan pengendalian mutu tidak mengubah kebutuhan untuk memerhatikan prinsip yang relevan dalam Pedoman CPOB ini. Sistem komputerisasi yang menggantikan sistem manual hendaklah tidak mengakibatkan penurunan mutu produk atau penerapan sistem pemastian mutu. Hendaklah dipertimbangkan risiko hilangnya beberapa aspek dari sistem sebelumnya yang disebabkan pengurangan keterlibatan operator.

#### PERSONIL

- 1 Kerjasama yang erat antara personil utama dengan personil yang terlibat dengan sistem komputer adalah esensial. Personil penanggung jawab hendaklah diberikan pelatihan yang memadai untuk mengelola dan menggunakan sistem yang dipakai dalam lingkup tanggung jawabnya dan hendaklah dipastikan mempunyai keahlian untuk menangani aspek desain, validasi, instalasi dan pengoperasian sistem komputerisasi.

#### VALIDASI

- 2 Cakupan validasi tergantung pada sejumlah faktor termasuk sistem yang akan dipakai, apakah prospektif atau retrospektif dan kemungkinan adanya unsur baru yang digunakan. Validasi hendaklah dipertimbangkan sebagai bagian dari seluruh siklus sistem komputer. Siklus tersebut mencakup tahap perencanaan, spesifikasi, pembuatan program, pengujian, "commissioning", dokumentasi, peng-

## ANNEX 7

### COMPUTERISED SYSTEMS

#### PRINCIPLE

The introduction of computerised systems into systems of manufacturing, including storage, distribution and quality control does not alter the need to observe the relevant principles given elsewhere in the Guidelines. Where a computerised system replaces a manual operation, there should be no resultant decrease in product quality or quality assurance. Consideration should be given to the risk of losing aspects of the previous system by reducing the involvement of operators.

#### PERSONNEL

1. It is essential that there is the closest co-operation between key personnel and those involved with computer systems. Persons in responsible positions should have the appropriate training for the management and use of systems within their field of responsibility which utilises computers. This should include ensuring that appropriate expertise is available and used to provide advice on aspects of design, validation, installation and operation of computerised systems.

#### VALIDATION

2. The extent of validation necessary will depend on a number of factors including the use to which the system is to be put, whether it is prospective or retrospective and whether or not novel elements are incorporated. Validation should be considered as part of the complete life cycle of a computer system. This cycle includes the stages of planning, specification, programming, testing, commissioning, documentation,

operasian, pemantauan dan perubahan.

operation, monitoring and changing.

## SISTEM

- 3 Penempatan peralatan hendaklah memerhatikan kondisi yang sesuai di mana faktor luar tidak dapat memengaruhi sistem.
- 4 Hendaklah dibuat dan selalu dimutakhirkan deskripsi tertulis yang rinci dari sistem (termasuk diagram sesuai kebutuhan). Deskripsi tersebut hendaklah menjelaskan prinsip, tujuan, tindakan pengamanan dan ruang lingkup sistem serta "fitur" utama cara penggunaan komputer dan interaksi dengan sistem dan prosedur lain.
- 5 Perangkat lunak merupakan komponen yang kritis dari sistem komputerisasi. Pengguna perangkat lunak hendaklah mengambil langkah yang rasional untuk memastikan bahwa perangkat tersebut disiapkan sesuai dengan sistem Pemastian Mutu.
- 6 Sistem hendaklah meliputi, di mana diperlukan, program terpasang untuk memeriksa (*built-in checks*) ketepatan pemasukan dan pengolahan data.
- 7 Sebelum sistem komputerisasi digunakan, hendaklah diuji secara menyeluruh dan dipastikan kemampuannya memberikan hasil yang diinginkan. Jika akan mengganti sistem manual, kedua sistem tersebut hendaklah berjalan bersamaan dalam kurun waktu tertentu, yakni sebagai bagian dari pengujian dan validasi.
- 8 Pemasukan atau perubahan data hanya dilakukan oleh personil yang berwenang untuk itu. Hendaklah ada cara yang tepat untuk mencegah pemasukan data yang tidak sah termasuk penggunaan kunci, kartu "pas" (*pass cards*), kode pribadi dan akses terbatas untuk masuk ke terminal komputer. Hendaklah ditetapkan prosedur untuk penerbitan, pembatalan

## SYSTEM

3. *Attention should be paid to the sitting of equipment in suitable conditions where extraneous factors cannot interfere with the system.*
4. *A written detailed description of the system should be produced (including diagrams as appropriate) and kept up to date. It should describe the principles, objectives, security measures and scope of the system and the main features of the way in which the computer is used and how it interacts with other systems and procedures.*
5. *The software is a critical component of a computerised system. The user of such software should take all reasonable steps to ensure that it has been produced in accordance with a system of Quality Assurance.*
6. *The system should include, where appropriate, built-in checks of the correct entry and processing of data.*
7. *Before a system using a computer is brought into use, it should be thoroughly tested and confirmed as being capable of achieving the desired results. If a manual system is being replaced, the two should be run in parallel for a time, as part of this testing and validation.*
8. *Data should only be entered or amended by persons authorised to do so. Suitable methods of deterring unauthorised entry of data include the use of keys, pass cards, personal codes and restricted access to computer terminals. There should be a defined procedure for the issue, cancellation, and alteration of authorization to enter*

- dan perubahan otorisasi untuk memasukkan dan mengubah data, termasuk penggantian kata sandi pribadi (*personal passwords*). Hendaklah dipertimbangkan pengadaan suatu sistem untuk mencatat usaha mengakses sistem oleh personil yang tidak berwenang.
9. Apabila data kritis dimasukkan secara manual (misalnya: berat dan nomor bets bahan awal selama proses penimbangan), hendaklah dilakukan pemeriksaan tambahan untuk ketepatan catatan yang dibuat. Pemeriksaan ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau dengan cara elektronik yang tervalidasi.
10. Sistem hendaklah mencatat identitas operator yang memasukkan atau mengonfirmasi data kritis. Otorisasi perubahan data yang dimasukkan hendaklah terbatas pada personil yang ditunjuk. Semua perubahan data kritis yang dimasukkan hendaklah diotorisasi dan dicatat dengan mencantumkan alasan perubahan. Hendaklah dipertimbangkan agar sistem dapat membuat catatan lengkap mengenai semua pemasukan dan perubahan data (*audit trail*).
11. Perubahan terhadap sistem atau program komputer hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan yang mencakup ketentuan untuk melakukan validasi, pemeriksaan, pengesahan dan melaksanakan perubahan. Perubahan hanya dapat diterapkan setelah mendapat persetujuan dari personil yang bertanggung jawab atas sistem tersebut. Perubahan hendaklah dicatat. Tiap perubahan signifikan hendaklah divalidasi.
12. Untuk keperluan audit, data yang disimpan secara elektronik hendaklah dapat dicetak.
13. Data hendaklah diamankan secara elektronik atau fisik untuk mengantisipasi kerusakan yang disengaja atau tidak
- and amend data, including the changing of personal passwords. Consideration should be given to systems allowing for recording of attempts to access by unauthorised persons.*
9. *When critical data are being entered manually (for example the weight and batch number of an ingredient during dispensing), there should be an additional check on the accuracy of the record which is made. This check may be done by a second operator or by validated electronic means.*
10. *The system should record the identity of operators entering or confirming critical data. Authority to amend entered data should be restricted to nominated persons. Any alteration to an entry of critical data should be authorised and recorded with the reason for the change. Consideration should be given to the system creating a complete record of all entries and amendments (an "audit trail").*
11. *Alterations to a system or to a computer program should only be made in accordance with a defined procedure which should include provision for validating, checking, approving and implementing the change. Such an alteration should only be implemented with the agreement of the person responsible for the part of the system concerned, and the alteration should be recorded. Every significant modification should be validated.*
12. *For quality auditing purposes, it shall be possible to obtain meaningful printed copies of electronically stored data.*
13. *Data should be secured by physical or electronic means against wilful or accidental damage, and this in*

- disengaja, hal ini sesuai dengan Butir 10.9 Pedoman ini. Aksesibilitas, ketahanan dan ketepatan data tersimpan hendaklah diperiksa. Jika ada usul perubahan terhadap peralatan komputer atau programnya, pemeriksaan tersebut di atas hendaklah dilakukan pada frekuensi yang sesuai dengan medium penyimpanan yang digunakan.
- 14 Data hendaklah diproteksi dengan membuat data cadangan (*back-up data*) secara berkala dan teratur. Data cadangan hendaklah disimpan selama masih diperlukan di lokasi terpisah dan aman.
- 15 Hendaklah tersedia sistem alternatif yang memadai untuk dioperasikan apabila terjadi kerusakan atau gangguan terhadap sistem yang ada. Waktu yang diperlukan untuk penggunaan sistem alternatif tersebut hendaklah disesuaikan dengan tingkat urgensi penggunaannya. Contoh: informasi yang dibutuhkan untuk melakukan penarikan kembali harus tersedia secara cepat.
- 16 Prosedur yang diberlakukan jika terjadi kerusakan atau kegagalan pada sistem hendaklah ditetapkan dan divalidasi. Tiap kegagalan dan tindakan perbaikan yang dilakukan hendaklah dicatat.
- 17 Hendaklah dibuat prosedur untuk mencatat dan menganalisis kekeliruan, serta untuk menetapkan tindakan perbaikan yang dilakukan.
- 18 Jika servis komputer memakai jasa agen dari luar perusahaan hendaklah dibuat perjanjian resmi yang mencakup pernyataan yang jelas mengenai tanggung jawab agen jasa tersebut (lihat Bab 11).
- 19 Bila pelulusan bets untuk dijual atau diedarkan menggunakan sistem komputerisasi, maka sistem tersebut hendaklah memperhitungkan bahwa hanya kepala bagian Manajemen Mutu
- accordance with section 10.9 of the Guidelines. Stored data should be checked for accessibility, durability and accuracy. If changes are proposed to the computer equipment or its programs, the above mentioned checks should be performed at a frequency appropriate to the storage medium being used.*
14. *Data should be protected by backing-up at regular intervals. Back-up data should be stored as long as necessary at a separate and secure location.*
15. *There should be available adequate alternative arrangements for systems which need to be operated in the event of a breakdown. The time required to bring the alternative arrangements into use should be related to the possible urgency of the need to use them. For example, information required to effect a recall must be available at short notice.*
16. *The procedures to be followed if the system fails or breaks down should be defined and validated. Any failures and remedial action taken should be recorded.*
17. *A procedure should be established to record and analyse errors and to enable corrective action to be taken.*
18. *When outside agencies are used to provide a computer service, there should be a formal agreement including a clear statement of the responsibilities of that outside agency (see Chapter 11).*
19. *When the release of batches for sale or supply is carried out using a computerised system, the system should recognise that only the head of Quality Management (Quality Assurance) can*

(Pemastian Mutu) yang boleh meluluskan bets. Sistem hendaklah secara jelas mengidentifikasi dan mencatat personil yang meluluskan bets.

*release the batches and it should clearly identify and record the person releasing the batches.*

## GLOSARIUM

Dalam Pedoman ini digunakan definisi berikut; dalam konteks lain terminologi ini dapat mempunyai arti yang berbeda.

**Aferesis** (dalam Pembuatan Produk Darah)  
Proses memperoleh secara selektif satu komponen atau lebih dari donor dengan cara mengambil darah lengkap, memisahkannya dengan cara sentrifugasi atau filtrasi ke masing-masing komponen dan mengembalikan yang tidak diperlukan kepada donor.

**Aferesis Platelets** (dalam Pembuatan Produk Darah)  
Prosedur di mana darah diambil dari donor, kemudian fraksi platelet konsentrat dipisahkan, dan komponen darah yang tersisa serta plasma residual diinfuskan kembali ke donor yang sama.

**Agens Biologi** (dalam Pembuatan Produk Biologi)  
Mikroorganisme, termasuk mikroorganisme yang direkayasa secara genetika, kultur sel dan endoparasit, terlepas apakah patogen atau tidak.

**Akurasi**  
Kedekatan hasil yang diperoleh terhadap nilai sesungguhnya dari suatu pengukuran atau analisis. Bias adalah penyimpangan sistematis dari nilai sesungguhnya.

**Alat Penghubung Steril**  
Suatu alat yang menghubungkan dua tabung tanpa memengaruhi sterilitas bagian dalam alat.

**Analisis Risiko**  
Metode untuk menilai dan mengarakterisasi parameter kritis fungsi suatu peralatan atau proses.

**Area Pendukung**  
Area pendukung dalam pabrik di luar area produksi, laboratorium pengawasan mutu, penyimpanan dan kantor administrasi, misalnya kantin, fasilitas penyimpanan

## GLOSSARY

For the purpose of the Guidelines, the following definitions are used. They may have different meanings in other contexts.

**Apheresis**  
Process by which one or more blood components is selectively obtained from a donor by withdrawing whole blood, separating it by centrifugation or filtration into its components, and returning those not required to the donor.

**Platelets Apheresis**  
The procedure in which blood is removed from the donor, a platelet concentrate is separated, and the remaining formed elements and residual plasma are returned to the donor.

**Biological Agents**  
Microorganisms, including genetically engineered microorganisms, cell cultures and endoparasites, whether pathogenic or not.

**Accuracy**  
The closeness of the result obtained, during measurement or analysis, to the true value. Bias is a systematic deviation from the true value.

**Sterile Connecting Device**  
A device that connects two tubes without breaching the sterility of their interior.

**Risk Analysis**  
Method to assess and characterise the critical parameters in the functionality of an equipment or process.

**Ancillary Areas**  
Supporting areas within the manufacturing facility excluding production, quality control laboratory, storage and administration office areas; for example canteen, lockers,

pakaian, ruang ganti pakaian, bengkel, ruang pemeliharaan hewan dan pencucian pakaian.

**Area Terkendali** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Area yang dibangun dan dioperasikan sedemikian rupa sehingga dapat dilakukan pengendalian dari masuknya udara yang berpotensi mengakibatkan pencemaran dan munculnya mikroba secara tidak sengaja (Pasokan udara yang setara dengan kelas D atau yang lebih baik adalah cukup memadai). Tingkat pengendalian lingkungan yang dilakukan hendaklah memperhitungkan sifat mikroorganisme yang digunakan dalam proses. Area ini hendaklah dipertahankan setidaknya bertekanan rendah terhadap lingkungan luar yang berhubungan langsung dan secara efisien memungkinkan untuk menghilangkan cemaran dalam jumlah kecil dari udara sekitar.

**Arsip Spesifikasi Produk** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Arsip referensi yang mengandung, atau merujuk pada arsip yang mengandung seluruh informasi yang dibutuhkan dalam rangka penyusunan konsep rincian instruksi tertulis untuk pengolahan, pengemasan, uji pengawasan mutu, pelulusan bets dan pengiriman obat investigasi.

**Audit Mutu**

Suatu inspeksi dan penilaian independen terhadap seluruh atau sebagian dari sistem mutu dengan tujuan tertentu untuk meningkatkan sistem mutu tersebut.

**Bahan**

Istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan bahan awal (bahan [zat] aktif dan excipien), reagensia, pelarut, bahan pembantu proses, produk antara, bahan pengemas dan bahan penandaan (label).

**Bahan Awal**

Semua bahan, baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat, yang berubah maupun tidak berubah, yang digunakan dalam pengolahan obat walaupun tidak semua bahan tersebut masih terdapat di dalam produk ruahan.

gowning room, change room, workshop, animal house and laundry.

**Controlled Area**

An area constructed and operated in such a way that some attempt is made to control the introduction of potential contamination (an air supply approximating to Grade D or better may be appropriate), and the consequences of accidental release of living organisms. The level of control exercised should reflect the nature of the organism employed in the process, at least, the area should be maintained at a pressure negative to the immediate external environment and allow for the efficient removal of small quantities of airborne contaminants.

**Product Specification File** (in

Manufacture of Products for Clinical Trial)

A reference file containing, or referring to files containing, all the information necessary to draft the detailed written instructions on processing, packaging, quality control testing, batch release and shipping of an investigational pharmaceutical product.

**Quality Audit**

An independent examination and assessment of all or part of quality system with the spesific purpose of improving it.

**Material**

A general term used to denote starting materials (active pharmaceutical ingredients and excipients), reagents, solvents, process aids, intermediates, packaging materials and labelling materials

**Starting Material**

All substances whether active or inactive, whether they remain unchanged or become altered, that are employed in the processing of pharmaceutical products although not all these substances necessarily remain in the bulk product.



**Bahan (Material) yang Dipulihkan**

Bagian atau seluruh bahan dari betas sebelumnya yang memenuhi persyaratan mutu yang ditambahkan ke dalam betas lain pada tahap produksi tertentu.

**Bahan Pengemas**

Tiap bahan, termasuk bahan cetak, yang digunakan dalam proses pengemasan obat, tetapi tidak termasuk kemasan luar yang digunakan untuk transportasi atau keperluan pengiriman ke luar pabrik. Bahan pengemas disebut primer atau sekunder tergantung tujuannya apakah untuk pengemasan yang langsung bersentuhan atau tidak bersentuhan dengan produk.

**Bahan (Zat) Aktif**

Tiap bahan atau campuran bahan yang akan digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat menjadi zat aktif obat tersebut.

Bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit, atau untuk memengaruhi struktur dan fungsi tubuh.

**Bahan Ruahan (dalam Pembuatan Produk Darah)**

Plasma, serbuk, pasta atau bahan cairan yang dibuat dengan cara fraksinasi dari kumpulan plasma.

**Baku Kerja (atau Baku Pembanding Sekunder)**

Suatu sediaan yang disiapkan secara nasional atau lokal mengandung konsentrasi yang diketahui atau disetujui dari suatu aktivitas yang sedang diukur. Sediaan tersebut harus diuji dengan masing-masing kelompok pengujian untuk menetapkan sensitivitas atau kalibrasi dari pengujian yang tidak diketahui dalam kelompok. Lihat juga **Baku Pembanding**.

**Baku Pembanding**

Suatu bahan seragam yang otentik untuk digunakan dalam pengujian kimia dan

**Recovered Material**

Part or all material of previous batches of the required quality which is introduced into another batch at a defined step of production.

**Packaging Material**

Any material, including printed material, employed in the packaging of a pharmaceutical product, but excluding any outer packaging used for transportation or shipment. Packaging materials are referred to as primary or secondary according to whether or not they are intended to be in direct contact with the product.

**Active Pharmaceutical Ingredient (API)**

Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a pharmaceutical dosage form and that, when used in the production of a pharmaceutical product, becomes an active ingredient of that pharmaceutical product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease, or to affect the structure and function of the body.

**Bulk Material**

Plasma, powder, paste or liquid material prepared by the fractionation of pooled plasma.

**Working Standard (or Secondary Standard)**

A preparation prepared nationally or locally containing a known or agreed concentration of the activity being measured. It should be assayed with each group of tests to establish the sensitivity or calibration of the unknown tests in the group. See also **Reference Standard**.

**Reference Standard ( see also Secondary or Working Standard)**

An authenticated uniform material that is

fisika tertentu, di mana dibandingkan dengan sifat suatu produk yang diuji, dan memiliki tingkat kemurnian yang sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Baku Pembanding dikelompokkan menjadi Baku Pembanding Primer dan Baku Pembanding Sekunder atau Baku Kerja.

#### **Baku Pembanding Primer**

Bahan yang diterima secara luas memiliki mutu yang tepat dalam suatu konteks yang ditentukan, di mana nilainya dapat diterima tanpa harus membandingkan lagi dengan zat kimia lain apabila digunakan sebagai baku penetapan kadar.

#### **Baku Pembanding Sekunder**

Suatu bahan yang karakteristiknya ditetapkan berdasarkan perbandingan dan/atau dikalibrasi terhadap baku pembanding primer. Tingkat karakterisasi dan pengujian baku pembanding sekunder mungkin lebih kecil dari baku pembanding primer. Definisi ini berlaku juga untuk beberapa bahan yang dikategorikan sebagai baku kerja.

#### **Bangunan dan Fasilitas**

Bangunan dan fasilitas yang dibutuhkan untuk meningkatkan kinerja pembuatan obat.

#### **Bank Sel Induk** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Biakan sel dengan ciri lengkap yang diisikan ke wadah dalam suatu operasi tunggal setelah diproses sedemikian rupa untuk memastikan homogenitasnya dan disimpan pada kondisi yang tepat agar stabil. Bank sel induk lazimnya disimpan pada suhu minus 70°C atau kurang.

#### **Bank Sel Kerja**

Biakan sel yang berasal dari Bank Sel Induk dan dimasukkan untuk penggunaan dalam produksi biakan sel selanjutnya. Bank Sel Kerja lazimnya disimpan pada suhu - 70°C atau kurang.

intended for use in specified chemical and physical tests, in which its properties are compared with the properties of a product under examination, and which possesses a degree of purity adequate for its intended use.

Reference Standard is classified into Primary Reference Standard and Secondary Reference Standard or Working Standard

#### **Primary Standard**

A material that is widely acknowledged to have the appropriate qualities within a specified context, and whose value when used as an assay standard is accepted without requiring comparison to another chemical substance.

#### **Secondary Standard (or Working Standard)**

See also **Reference Standard**

A substance whose characteristics are assigned and/or calibrated by comparison with a primary reference standard. The extent of characterization and testing of a secondary chemical reference substance may be less than for a primary reference standard. This definition may apply *inter alia* to some substances termed "working standards".

#### **Premises**

Building and facilities required to enhance manufacturing of pharmaceutical products.

**Batas Bertindak**

Kriteria yang ditetapkan apabila dilewati maka harus segera dilakukan tindakan korektif dan tindak lanjut.

**Batas Waspada**

Kriteria yang ditetapkan yang memberi peringatan dini terhadap adanya potensi kecenderungan penyimpangan dari kondisi normal, yang tidak menjadi keharusan untuk mengambil tindakan korektif tetapi memerlukan penyelidikan lebih lanjut.

**Bejana Kriogenis** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Wadah statis atau bergerak yang diisolasi terhadap panas, didesain untuk menampung gas dicairkan atau gas kriogenis. Gas dipindahkan dalam bentuk gas atau cairan

**Bets**

Sejumlah obat yang mempunyai sifat dan mutu yang seragam yang dihasilkan dalam satu siklus pembuatan atas suatu perintah pembuatan tertentu. Esensi suatu bets adalah homogenitasnya.

**Biogenerator** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Suatu sistem tertutup seperti fermentator di mana bahan biologi dimasukkan bersama bahan lain agar terjadi proses multiplikasi sel atau reaksi yang menghasilkan suatu bahan lain. Biogenerator biasanya dilengkapi dengan peralatan asesori untuk pengaturan, pengendalian, penyambungan, penambahan bahan dan pengeluaran bahan.

**Bundel Silinder** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Rakitan dari sejumlah silinder yang disatukan dengan ketat dalam satu bingkai dan dihubungkan satu sama lain dengan *manifold*, diangkut dan digunakan sebagai satu unit.

**Catatan Pengolahan Bets/Catatan Pengemasan Bets**

Lihat Bab 10, Butir 10.18 dan 10.19.

**Action Limit**

Established criteria, requiring immediate follow-up and corrective action if exceeded.

**Alert Limit**

Established criteria giving early warning of potential drift from normal conditions which are not necessarily grounds for definitive corrective action but which require follow-up investigation.

**Cryogenic Vessel**

A static or mobile thermally insulated container designed to contain liquefied or cryogenic gases. The gas is removed in gaseous or liquid form.

**Batch**

A quantity of pharmaceutical product produced during a given cycle of manufacture and from specific manufacturing order that is uniform in character and quality the essence of a batch is its homogeneity.

**Biogenerator**

A contained system, such as the fermenter, into which biological agents are introduced together with other materials in order to effect their multiplication or their production of other substances by reaction with the other materials. Biogenerators are generally equipped with devices for regulation, control, connection, material addition and material withdrawal.

**Cylinder Bundle** (in Manufacture of Medicinal Gases)

An assembly of cylinders, which are fastened together in a frame and interconnected by a manifold, transported and used as a unit.

**Batch Processing Record/Batch Packaging Record**

See Chapter 10, Sections 10.18. and 10.19..

**Catatan Sesi** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Catatan yang menghubungkan rincian pengumpulan atau sesi perolehan kembali yang relevan langsung kepada nomor donasi, dan berisi informasi [yang] menghubungkan bahan kritis yang digunakan pada donor.

**'Containment' Primer** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Sistem *containment* yang mencegah terlepasnya suatu bahan biologi ke lingkungan luar langsung. Sistem ini menggunakan wadah atau tangki tertutup atau lemari aman biologi dan prosedur untuk keamanan kerja.

**Containment Sekunder** (dalam Cara Pembuatan Produk Biologi)

Sistem *containment* yang mencegah terlepasnya suatu bahan biologi ke lingkungan luar langsung atau ke daerah kerja lain. Sistem ini meliputi penggunaan ruang kerja yang dilengkapi pengendali udara dengan rancangan khusus, ruang penyangga udara dan/atau alat untuk mensterilkan yang digunakan sebagai sarana bagi pengeluaran bahan dari ruang kerja dan prosedur kerja yang aman. Dalam banyak hal penggunaan sistem ini menambah efektivitas dari suatu sistem *containment* primer. (*Lihat Containment Primer*)

**Contained Area** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Area yang dibangun dan dilengkapi peralatan pengendali dan saringan udara serta dioperasikan sedemikian rupa untuk menghindarkan pencemaran lingkungan luar oleh agens biologi yang berasal dari dalam area.

**CPOB**

Cara Pembuatan Obat yang Baik: seluruh aspek dalam praktek yang ditetapkan yang secara kolektif menghasilkan produk akhir atau layanan yang secara konsisten memenuhi spesifikasi yang sesuai serta mengikuti peraturan nasional dan internasional.

**Darah** ( dalam Pembuatan Produk Darah)

Darah lengkap yang diambil dari seorang

**Session Record** (in Manufacture of Blood Products)

Record(s) which link relevant details of the collection or retrieval session directly to the donation number, and contains information linking critical materiel used to the donor.

**Primary Containment**

A system of containment that prevents the escape of biological cabinets accompanied with secure operating procedures.

**Secondary Containment** (in Manufacture of Biological Products)

A system of containment that prevents the escape of biological agent into the external environment or into other working areas. It involves the use of rooms with specially designed air handling, the existence of air locks and/or sterilizers for the exit of material and secures operating procedures. In many cases it may add to the effectiveness of primary containment (see Primary Containment).

**Contained Area**

An area constructed and operated in such a way and equipped with air handling and filtration in order to prevent contamination of the external environment by biological agents from within the area.

**GMP**

Good Manufacturing Practices: all elements in the established practices that will collectively lead to final products or services that consistently meet appropriate specifications and compliance with national and international regulations.

**Blood**

Whole blood collected from a single donor

donor tunggal dan diproses untuk tujuan transfusi atau pembuatan produk darah.

**Diluluskan atau Disetujui**

Status bahan atau produk yang diizinkan untuk digunakan pada pengolahan, pengemasan atau distribusi.

**Dispensing**

Kegiatan menimbang, menghitung dan menyerahkan bahan untuk digunakan dalam produksi.

**Ditolak**

Status bahan atau produk yang tidak diizinkan untuk digunakan dalam pengolahan, pengemasan atau distribusi.

**Dokumen Perintah** (khusus dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Dokumen berisikan instruksi untuk membuat, mengemas dan/atau mengirim suatu jumlah tertentu unit obat investigasi.

**Dokumen Produksi Induk**

Lihat Bab 10, Butir 10.15.

**Dokumentasi**

Seluruh prosedur, instruksi dan catatan tertulis yang berkaitan dengan pembuatan obat.

**Donor** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Seseorang dengan kesehatan normal dan riwayat medis baik yang dengan sukarela memberikan darah atau plasma untuk tujuan terapi.

**Eksipien**

Suatu bahan, bukan berupa zat aktif, yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengiriman obat (*drug delivery system*) untuk:

- membantu dalam proses pembuatan obat;
- melindungi, membantu atau meningkatkan stabilitas obat, ketersediaan hayati (*bioavailability*), atau akseptabilitas pasien;
- membantu identifikasi produk; atau
- meningkatkan atribut lain yang berkaitan

and processed either for transfusion or further manufacturing.

**Released or Passed**

The status of materials or products which are permitted to be used for processing, packaging or distribution.

**Dispensing**

Activity of material weighing, counting and issuing for production use.

**Rejected**

The status of materials or products which are not permitted to be used for processing, packaging or distribution.

**Order** (particularly in Manufacture of Products for Clinical Trial)

Instruction to process, package and/or ship a certain number of units of investigational pharmaceutical product(s).

**Master Production Document**

See Chapter 10, Section 10.15..

**Documentation**

All written procedures, instruction and records involved in the manufacture of pharmaceutical products.

**Donor (In Manufacture of Blood Products)**

A person in normal health with a good medical history who voluntarily gives blood or plasma for therapeutic use.

**Excipient**

A substance, other than the active ingredient, which has been appropriately evaluated for safety and is included in a drug delivery system to:

- aid in the processing of the drug delivery system during its manufacture;
- protect, support or enhance stability, bioavailability, or patient acceptability;
- assist in product identification; or
- enhance any other attribute of the

dengan keamanan dan efektifitas obat selama penyimpanan atau penggunaan.

overall safety and effectiveness of the drug during storage or use.

**Endotoksin**

Bagian membran luar dari dinding sel bakteri Gram negatif, dan suatu kompleks molekul dengan berat molekul tinggi yang terdiri dari lipid A, inti polisakarida (lipopolisakarida) dan rantai antigenik cincin spesifik, yang menimbulkan demam apabila diinjeksikan ke dalam tubuh manusia atau mamalia lain. Lihat juga **Pirogen**.

**Endotoxin**

A part of the outer membrane of the cell wall of Gram negative bacteria and a complex molecules of high molecular weight consisting of lipid A, polysaccharide core (lipopolysaccharide) and O-specific antigenic chains, causing fever when injected into human and other mammals. See also **Pyrogen**.

**Evakuasi** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)  
Menghilangkan sisa gas yang terdapat dalam wadah dengan cara memvakumkan.

**Evacuate** (in Manufacture of Medicinal Gases)

To remove the residual gas in a container by pulling a vacuum on it.

**Faktor VIII yang Dikriopresipitasi** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Sediaan mentah mengandung Faktor VIII yang diperoleh dari unit tunggal (atau kumpulan kecil) plasma darah yang diperoleh dari darah lengkap atau plasmaferesis, melalui proses yang terdiri dari pembekuan, pencairan kembali dan presipitasi.

**Cryoprecipitated Factor VIII**

A crude preparation containing factor VIII that is obtained from single units (or small pools) of blood plasma derived either from whole blood or by plasmapheresis, by means of process involving freezing, thawing and precipitation.

**Fasilitas** (dalam Pembuatan Produk Darah)  
Semua area yang digunakan untuk mengoleksi, memproses, melakukan uji kompatibilitas, penyimpanan atau distribusi darah dan komponen darah.

**Facilities (in Manufacture of Blood Products)**

Any area used for the collection, processing, compatibility testing, storage or distribution of blood and Blood components.

**Fasilitas Fraksinasi** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fasilitas ke mana plasma yang ditentukan untuk fraksinasi lanjut diangkut.

**Fractionation Facility** (in Manufacture of Blood Products)

The facility to which plasma designated for further fractionation is transported.

**Fasilitas Tersendiri**

Ruang yang dilengkapi peralatan dan fasilitas layanan khusus, termasuk pengendali udara, yang digunakan untuk pembuatan hanya satu produk atau sekelompok produk yang sejenis. Peralatan mungkin juga tersendiri.

**Dedicated Facility**

Room(s) with attendant equipment and services, including air handling, used only for the manufacture of one product or a closely related group of products. Equipment may be similarly "dedicated".

**Fasilitas Tetap** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fasilitas berizin – dengan alamat jalan – yang melakukan tahap (-tahap) pembuatan produk darah.

**Fixed Site** (in Manufacture of Blood Products)

Licensed premises, with a designated street address, undertaking a step(s) in the manufacture of product.

**Gas** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Substansi atau campuran substansi yang

**Gas**

A substance or a mixture of substances that

secara sempurna berbentuk gas pada tekanan 1,013 bar (101,325 kPa) dan suhu + 15°C atau mempunyai tekanan uap lebih dari 3 bar (300 kPa) pada suhu + 50°C. (ISO 10286).

**Gas Bertekanan** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang bila dikemas dengan tekanan masih berbentuk gas pada suhu - 50°C. (ISO 10286)

**Gas Cair** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang berubah sebagian menjadi fase cair (gas di atas cairan) pada suhu minus 50°C apabila diisi di bawah tekanan.

**Gas Kriogenis** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang menjadi cair pada tekanan 1,013 bar pada suhu di bawah -150°C.

**Gas Medisinal**

Gas atau campuran gas yang diadministrasikan (*diberikan secara medis*) kepada pasien untuk kebutuhan terapeutis, diagnostis atau profilaksis melalui tindakan farmakologi dan diklasifikasikan sebagai obat.

**Gas Ruahan** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang ditujukan untuk penggunaan medisinal, yang telah melalui seluruh proses kecuali pengemasan akhir.

**Gas Yang Dapat Cair** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Gas yang tetap dalam fase atau kondisi cair di dalam tabung pada suhu dan tekanan pengisian yang normal.

**Hasil Nyata**

Jumlah yang sebenarnya dihasilkan pada tiap tahap produksi suatu obat dari sejumlah tertentu bahan awal.

**Hasil Standar**

Jumlah yang telah dibakukan oleh produsen yang hendaknya dicapai pada tiap tahap produksi suatu produk obat tertentu.

is completely gaseous at 1,013 bar (101,325 kPa) and +15°C or has a vapour pressure exceeding 3 bar (300 kPa) at +50°C. (ISO 10286).

**Compressed Gas**

A gas which when packaged under pressure is entirely gaseous at -50°C. (ISO 10286).

**Liquefied gas**

A gas which when packaged under pressure, is partially liquid (gas over a liquid) at - 50°C.

**Cryogenic Gas**

Gas which liquefies at 1.013 bar at temperature below -150°C.

**Medicinal gas**

Any gas or mixture of gases intended to be administered to patients for therapeutic, diagnostic or prophylactic purposes using pharmacological action and classified as a medicinal product.

**Bulk Gas**

Any gas intended for medicinal use, which has completed all processing up to but not including final packaging.

**Liquefiable Gases**

Gases that, at the normal filling temperature and pressure, remain as a liquid in the cylinder.

**Actual Yield**

The quantity that is actually produced at any phase of production of a particular pharmaceutical product from a given amount of ingredient.

**Standard Yield**

The quantity established by the manufacturer that should be obtained at any phase of production of a particular pharmaceutical product.

**Hasil Teoritis**

Jumlah yang dihasilkan pada tiap tahap pembuatan produk tertentu, dihitung berdasarkan jumlah komponen yang digunakan, apabila tidak terjadi kehilangan atau kesalahan selama pembuatan.

**Higiene Perorangan**

Kewajiban tiap personil mengamati peraturan mengenai kesehatan kerja, pemeliharaan dan perlindungan kesehatan personil, demikian pula pengawasan higiene terhadap proses pembuatan obat yang harus diterapkan oleh personil.

**Impuritas Residual Teoritis Maksimum (IRTM) (dalam Pembuatan Gas Medisinal)**

Impuritas gas yang kemungkinan berasal dari retro-polusi dan tertinggal sesudah tabung (gas) mengalami perlakuan awal sebelum proses pengisian. Penghitungan IRTM hanya relevan bagi gas bertekanan dan anggapan bahwa gas tersebut adalah benar-benar murni.

**Industri/Importir Obat Investigasi (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)**

Industri atau importir yang mendapatkan otorisasi dari pemerintah untuk membuat atau mengimpor obat investigasi untuk uji klinis.

**Inspeksi Diri**

Audit yang dilakukan oleh orang dalam organisasi sendiri untuk memastikan pemenuhan terhadap CPOB dan peraturan pemerintah.

**Investigator (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)**

Personil yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan uji klinis di tempat uji. Apabila uji dilakukan oleh suatu tim yang terdiri dari beberapa personil, maka investigator (atau dapat disebut Kepala Investigator) adalah pimpinan tim tersebut.

**Iradiasi atau Radiasi (dalam Pembuatan Produk darah)**

Proses untuk menghasilkan produk steril, atau pengurangan kemungkinan adanya mikroorganisme viabel ke jumlah yang dapat diterima, atau yang digunakan untuk

**Theoretical Yield**

The quantity that would be obtained at any phase of production of a particular pharmaceutical product, based on the quantity of components to be used, in absence of any loss or error in production.

**Personal Hygiene**

The personal observance of health rules, preservation and protection of personal health as well as the hygienic control on manufacturing processes to be performed by the personnel.

**Maximum Theoretical Residual Impurity (in Manufacture of Medicinal Gases)**

Gaseous impurity coming from a possible retro-pollution and remaining after the cylinders pre-treatment before filling. The calculation of the maximum theoretical impurity is only relevant for compressed gases and supposes that these gases act as perfect gases.

**Manufacturer / Importer of Investigational Pharmaceutical Products**

Any holder of the authorisation to manufacture/import pharmaceutical products.

**Self Inspection**

An audit carried out by people from within the organization to ensure compliance with GMP and regulatory requirements.

**Investigator (in Manufacture of Products for Clinical Trial)**

A person responsible for the conduct of the clinical trial at a trial site. If a trial is conducted by a team of individuals at a trial site, the investigator is the responsible leader of the team and may be called the principal investigator.

**Irradiation**

A process intended to produce sterile goods, or reduction of the probability of the presence of viable micro-organisms to an acceptable level, or used to prevent GVH disease by decreasing the number of viable



prevention of disease GVH through reduction of the number of viable T lymphocytes by means of ionizing radiation.

#### **Ijin Edar Obat dan Pendaftaran**

Document issued by the competent drug regulatory authority that establishes the detailed composition and formulation of the product and the pharmacopoeial or other recognized specifications of its ingredients of the final product itself, and includes details of packaging, labelling and shelf-life.

#### **Kalibrasi**

The set of operations which establish, under specified conditions the relationship between values indicated by a measuring instrument or measuring system, or values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard.

#### **Karantina**

The status of materials or products set apart physically or by system while awaiting a decision for rejection or release for processing, packaging or distribution.

#### **Kasus Terburuk**

A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.

#### **Katup (dalam Pembuatan Gas Medisinal)**

Device for opening and closing containers

#### **Katup Retensi Tekanan Minimum (dalam Pembuatan Gas Medisinal)**

Valve equipped with a non-return system which maintains a definite pressure (about 3 to 5 bars over atmospheric pressure) in order to prevent contamination during use.

#### **Marketing Authorization**

Document issued by the competent drug regulatory authority that establishes the detailed composition and formulation of the product and the pharmacopoeial or other recognized specifications of its ingredients of the final product itself, and includes details of packaging, labelling and shelf-life.

#### **Calibration**

The set of operations which establish, under specified conditions the relationship between values indicated by a measuring instrument or measuring system, or values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard.

#### **Quarantine**

The status of materials or products set apart physically or by system while awaiting a decision for rejection or release for processing, packaging or distribution.

#### **Worst Case**

A condition or set of conditions encompassing upper and lower processing limits and circumstances, within standard operating procedures, which pose the greatest chance of product or process failure when compared to ideal conditions. Such conditions do not necessarily induce product or process failure.

#### **Valve (in Manufacture of Medicinal Gases)**

Device for opening and closing containers

#### **Minimum Pressure Retention Valve (in Manufacture of Medicinal Gases)**

Valve equipped with a non-return system which maintains a definite pressure (about 3 to 5 bars over atmospheric pressure) in order to prevent contamination during use.

**Katup Satu Arah** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Katup yang didesain untuk aliran sistem satu arah saja.

**Kegiatan Ketersamaran** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Prosedur di mana satu pihak atau lebih dalam proses uji klinis dijaga agar tidak mengetahui perlakuan uji. Kegiatan ketersamaran tunggal biasanya mengacu pada subyek tidak mengetahui perlakuan yang diberikan dan kegiatan ketersamaran ganda apabila subyek, penyelidik, pemantau uji dan pada beberapa kasus juga analis data tidak mengetahui perlakuan yang diberikan.

**Kemasan Langsung** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Wadah atau bentuk kemasan lain yang bersentuhan langsung dengan produk obat atau obat untuk investigasi.

**Kemasan Luar**

Kemasan yang di dalamnya diletakkan wadah yang langsung berisi obat (wadah primer).

**Kepekaan (Sensitivitas)**

Suatu istilah yang menjelaskan batas deteksi dari reaksi spesifik yang menggunakan bahan pereaksi atau sistem tes. Dokumen menetapkan tingkat kepekaan yang harus dicapai.

**Kode Randomisasi** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Suatu daftar di mana perlakuan yang diberikan kepada masing-masing subyek dari proses randomisasi teridentifikasi.

**Komponen Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Komponen darah terapeutik ( sel darah merah, sel darah putih, plasma, platelet) yang disiapkan dengan cara sentrifugasi, filtrasi dan pembekuan menggunakan metodologi bank darah konvensional.

**Kontaminasi Silang**

Pencemaran suatu bahan atau produk dengan bahan atau produk lain.

**Kualifikasi Desain (KD)**

**Non-return Valve** (particularly in Manufacture of Medicinal Gases)

Valve which permits flow in one direction only.

**Blinding**

A procedure in which one or more parties to the trial are kept unaware of the treatment assignment(s). Single-blinding usually refers to the subject(s) being unaware, and double-blinding usually refers to the subject(s), investigator(s), monitor, and, in some cases, data analyst(s) being unaware of the treatment assignment(s).

**Immediate Packaging**

The container or other form of packaging immediately in contact with the pharmaceutical or investigational pharmaceutical product.

**Outer Packaging**

The packaging into which the immediate container is placed.

**Sensitivity**

A term defining the limit of detectable specific reactions using reagents or test systems. The document specifies levels of sensitivity which must be achieved.

**Randomisation Code**

A listing in which the treatment assigned to each subject from the randomisation process is identified.

**Blood Component**

Therapeutic components of blood (red cells, white cells, plasma, platelets) that can be prepared by centrifugation, filtration, and freezing using conventional blood bank methodology.

**Cross Contamination**

Contamination of a material or a product with another material or product.

**Design Qualification (DQ)**

Dokumen yang memverifikasikan bahwa desain dari fasilitas, sistem dan peralatan sesuai untuk tujuan yang diinginkan.

**Kualifikasi Instalasi (KI)**

Dokumentasi yang memverifikasikan bahwa seluruh aspek kunci dari instalasi peralatan atau sistem telah sesuai dengan tujuan desainnya dan mengikuti rekomendasi yang diberikan oleh industri pembuat.

**Kualifikasi Kinerja (KK)**

Dokumentasi yang memverifikasikan bahwa fasilitas, sistem dan peralatan, yang telah terpasang dan difungsikan, dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang dapat terulang, berdasarkan metode proses dan spesifikasi yang disetujui.

**Kualifikasi Operasional (KO)**

Dokumentasi yang memverifikasikan bahwa seluruh fasilitas, sistem dan peralatan yang telah diinstalasi atau dimodifikasi berfungsi sesuai rancangan pada rentang operasional yang diantisipasi.

**Kultur Sel** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Hasil pertumbuhan sel *in-vitro* yang diisolasi dari mikroba multisel.

**Leukaferesis** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Proses pengambilan darah dari donor, pemisahan leukosit konsentrat dari darah tersebut, kemudian komponen darah yang tersisa dan plasma residual diinfuskan kembali ke donor.

**Leukosit** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Leukosit yang diperoleh dengan cara pemisahan dari darah utuh atau melalui aferesis dan disuspensikan ke dalam sedikit volume plasma dari donasi darah yang sama.

**Linearitas** (metode analisis)

Kemampuan metode memberikan hasil (dalam batas rentang yang ditetapkan) yang langsung atau tidak langsung sebanding dengan konsentrasi analit yang terdapat dalam sampel.

The documented verification that the proposed design of the facilities, systems and equipment is suitable for the intended purpose.

**Installation Qualification (IQ):** Provides documented verification that all key aspects of the installation of equipment adhere to the approved design intentions, and are in accordance with the advice of the manufacturer.

**Performance Qualification (PQ)**

The documented verification that the facilities, systems and equipment, as connected together, can perform effectively and reproducibly, based on the approved process method and product specification.

**Operational Qualification (OQ)**

The documented verification that the facilities, systems and equipment, as installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

**Cell Culture**

The result from the in-vitro growth of cells isolated from multi cellular organisms.

**Leukapheresis**

The procedure in which blood is removed from the donor, a leukocyte concentrate is separated, and the remaining formed elements and residual plasma are returned to the donor.

**Leukocytes**

Leukocytes obtained either by the separation of whole blood or by apheresis and suspended in a small volume of plasma from the same donation.

**Linearity (of analytical method)**

The ability of the method to produce results (within a defined range) that are directly or indirectly proportional to the concentration of the analyte in the sample.

**Lot**

Bagian tertentu dari suatu batch yang memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan. Apabila suatu produk diproduksi dengan proses terus-menerus, lot berarti suatu bagian tertentu yang dihasilkan dalam suatu satuan waktu atau satuan jumlah sedemikian rupa sehingga menjamin bagian ini memiliki sifat dan mutu yang seragam dalam batas yang telah ditetapkan.

**Lot Benih Induk**

Biakan suatu mikroorganisme dari suatu ruahan yang dipindahkan sedemikian rupa ke dalam wadah dalam suatu operasi tunggal untuk memastikan homogenitasnya, mencegah pencemaran dan menjamin stabilitasnya. Sebuah lot benih induk dalam bentuk cairan lazimnya disimpan pada suhu minus 70°C atau kurang. Lot benih induk yang dikeringkan melalui pembekuan (*freeze dried*) disimpan pada suhu tertentu untuk menjamin stabilitasnya.

**Lot Benih Kerja**

Lot Benih Kerja yang berasal dari Lot Benih Induk dan dimaksudkan untuk penggunaan dalam produksi rutin. Lot Benih Kerja didistribusikan dalam wadah-wadah dan disimpan seperti halnya dengan Lot Benih Induk.

**Lot Pengisian ( Lot Akhir)**

Sekumpulan produk akhir dalam wadah tertutup rapat, yang homogen dalam hal komposisi dan risiko pencemaran selama proses pengisian dan, di mana perlu, pengeringan atau pengolahan lanjut lain seperti pemanasan. Dengan demikian suatu lot pengisian adalah yang telah diisi dan yang perlu dikeringkan dalam satu sesi kerja.

**Manajemen Mutu**

Semua aktivitas dari keseluruhan fungsi manajemen yang menentukan kebijakan mutu, sasaran, dan tanggung jawab serta penerapannya melalui antara lain perencanaan mutu, pengendalian mutu, pemastian mutu, dan peningkatan mutu di dalam sistem mutu.

**Lot**

A specific identified portion of a batch having uniform character and quality within specified limits. If a drug products is produced by a continuous process, a "Lot" means a specific identified portion produced in a unit of time or quantity in a manner assures its having uniform character and quality within specified limits.

**Master Seed Lot**

A culture of a microorganism distributed from a single bulk into containers in a single operation in such a manner as to ensure uniformity, to prevent contamination and to ensure stability. A master seed lot in liquid form is usually stored at below -70 °C. A freeze dried master seed lot is stored at a temperature known to ensure stability.

**Working Seed Lot**

A culture of microorganism derived from the master seed lot and intended for use in production. Working seed lots are distributed into containers and stored as described above for master seed lots.

**Filling Lot (Final Lot)**

A collection of sealed final containers that are homogeneous with respect to composition and the risk of contamination during filling and (where appropriate) drying or other further processing such as heat treatment. A filling lot must therefore have been filled and (where appropriate) dried in one working session.

**Quality Management**

All activities of the overall management function that determine the quality policy, objectives, and responsibilities and implement them by such means as quality planning, quality control, quality assurance, and quality improvement within the quality system.

**Manifold** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)  
Peralatan berbentuk pipa yang dirancang khusus sehingga memungkinkan satu atau lebih wadah gas dapat diisi secara serempak dari satu sumber.

**Mutu**  
Keseluruhan karakteristik suatu barang yang menyatakan kemampuannya memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan diberlakukan. Kinerja yang handal dan konsisten dari suatu produk atau layanan sesuai standar yang ditetapkan.

**Nomor Bets/Nomor Lot**  
Penandaan yang terdiri dari angka atau huruf atau gabungan keduanya, yang merupakan tanda pengenal suatu bets, yang memungkinkan penelusuran kembali riwayat lengkap pembuatan bets tersebut, termasuk seluruh tahap produksi, pengawasan dan distribusi.

**Obat**  
Semua sediaan untuk penggunaan manusia dengan tujuan memulihkan atau mengetahui kondisi fisiologis atau patologis untuk kebaikan pengguna sediaan.

**Obat Kembalian**  
Obat yang dikirimkan kembali ke gudang pabrik atau penyalur.

**Obat Untuk Investigasi** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)  
Bahan aktif atau plasebo dalam bentuk obat untuk pengujian atau penggunaan sebagai pembanding dalam suatu uji klinis, termasuk produk yang telah memperoleh izin edar yang digunakan atau dibentuk (diformulasi atau dikemas) dengan cara berbeda dari bentuk yang telah diotorisasi, atau apabila digunakan untuk indikasi yang tidak diotorisasi atau untuk mendapatkan informasi tambahan tentang bentuk yang telah diotorisasi.

**Pabrik Pemisahan Komponen Udara** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)  
Pabrik pemisahan komponen udara mengambil udara dari atmosfer dan melakukan pemisahan komponen udara ke gas oksigen, nitrogen dan argon melalui

**Manifold**  
Equipment or apparatus designed to enable one or more gas containers to be filled simultaneously from the some source.

**Quality**  
Totality of characteristics of an entity that bear on its ability to satisfy stated and implied needs. Consistent and reliable performance of services or products in conformity with specified standards.

**Batch Number/Lot Number**  
A designation in numbers or letters or combination there of that identifies the batch, and permits the tracing of the complete history of a batch, including all stages of its production, control and distribution.

**Pharmaceutical Products**  
Any preparation for human use that is intended to modify or explore physiological or pathological states for the benefit of the recipient

**Returned Product**  
Any product sent back to the manufacturer or distributor.

**Investigational Pharmaceutical Product**  
A pharmaceutical form of an active substance or placebo being tested or used as a reference in a clinical trial, including a product with a marketing authorisation when used or assembled (formulated or packaged) in a way different from the authorised form, or when used for an unauthorised indication, or when used to gain further information about the authorised form.

**Air Separation Plant** (in Manufacture of Medicinal Gases)  
Air separation plants take atmospheric air and through processes of purification, cleaning, compression, cooling, liquefaction and distillation which separates the air into

proses purifikasi, pembersihan, kompresi, pendinginan, pencairan dan distilasi.

**Pelepasan Tekanan [*Blowing Down*]** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)  
Melepaskan tekanan hingga mencapai tekanan atmosfer.

#### **Pelulusan Produk**

Proses yang memungkinkan suatu produk dikeluarkan dari status karantina dengan menggunakan sistem dan prosedur untuk menjamin produk jadi tersebut memenuhi spesifikasi pelulusannya.

#### **Pemantauan Mutu**

Bagian dari program pemastian mutu yang berhubungan dengan pemeliharaan dan peningkatan mutu khususnya mengenai pelaksanaan identifikasi dan penggunaan indikator untuk mendeteksi variasi dari standar atau spesifikasi.

#### **Pemasok**

Seseorang yang menyediakan obat dan bahan atas permintaan. Para pemasok mungkin adalah agen, perantara, distributor, industri atau pedagang. Apabila memungkinkan, para pemasok harus mempunyai izin dari instansi yang berwenang.

#### **Pemasok Bersertifikat**

Pemasok yang disetujui yang secara formal telah diaudit oleh pembeli dan memenuhi persyaratan serta disertifikasi oleh industri farmasi. Lihat juga **Pemasok yang Disetujui**.

#### **Pemasok yang Disetujui**

Pemasok bahan awal yang diketahui asal-usulnya, diakui dan dapat dipercaya berdasarkan pengalaman dari pasokan yang seluruhnya memenuhi spesifikasi, dikemas dengan benar serta utuh pada saat penerimaan dan bila mungkin juga didasarkan pada proses penilaian pemasok.

#### **Pemastian Mutu**

Seluruh kegiatan terencana dan sistematis yang dilakukan dalam sistem mutu dan dilakukan sesuai kebutuhan untuk meyakinkan bahwa suatu barang akan memenuhi persyaratan mutu yang

the gases oxygen, nitrogen and argon.

**Blowing down** (in Manufacture of Medicinal Gases)  
Blow the pressure down to atmospheric pressure.

#### **Product Release**

The process which enables a product to be released from a quarantine status by the use of systems and procedures to ensure that the finished product meets its release specification.

#### **Quality Monitoring**

That part of a quality assurance programme concerned with maintenance and improvement of quality which deals with the identification and use of indicators to detect variations from standards or specifications.

#### **Supplier**

A person providing pharmaceutical products and materials on request. Suppliers may be agents, brokers, distributors, manufacturers or traders. Where possible, suppliers should be authorized by a competent authority.

#### **Certified Supplier**

An approved supplier who has been formally audited by the purchaser and who meets ISO requirements and is certified by the manufacturer. (See also Approved Supplier).

#### **Approved Supplier**

A supplier of starting materials of known origin that is recognized as reliable based on a long experience of deliveries that all met specifications and were well packed and intact on receipt and, where possible, and based also on a vendor rating.

#### **Quality Assurance**

All planned and systematic activities implemented within the quality system and demonstrated as needed to provide adequate confidence that an entity will fulfill requirements for quality.

ditetapkan.

**Pembuatan**

Seluruh rangkaian kegiatan dalam menghasilkan suatu obat, meliputi produksi dan pengawasan mutu, mulai dari pengadaan bahan awal dan bahan pengemas, proses pengolahan, pengemasan sampai obat jadi untuk didistribusi.

**Pembuatan** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Seluruh proses kegiatan dalam pembuatan produk darah, mulai dari penerimaan darah utuh, penerimaan komponen darah (sesudah pengambilan darah) sampai mendapatkan produk akhir dari komponen darah.

**Penandaan (dengan label)**

Tindakan yang melibatkan penyeleksian label yang benar dengan informasi yang dibutuhkan, disusul dengan pemeriksaan kesiapan jalur pengemasan dan aplikasi dari label tersebut.

**Pengawasan Mutu**

Semua upaya pengawasan yang dilakukan selama pembuatan produk dan dirancang untuk menjamin agar produk senantiasa memenuhi spesifikasi, identitas, kekuatan, kemurnian dan karakteristik lain yang telah ditetapkan.

**Pencemaran**

Masuknya cemaran kimiawi atau mikrobiologis, atau benda asing yang tidak diinginkan kepada atau terhadap bahan awal atau produk antara atau produk jadi selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

**Pendonor Rutin**

Seseorang yang secara rutin menyumbangkan darah atau plasma (dalam dua tahun terakhir), sesuai dengan interval waktu minimum, pada pusat donasi yang sama.

**Pendonor Ulang**

Seseorang yang telah menyumbang darah atau plasma sebelumnya, namun tidak dalam

**Manufacture or Manufacturing**

The complete set of activities to produce a drug comprising of production and quality control from acquisition of all materials through processing and subsequent packaging to the release for distribution of the finished product.

**Preparation** (in Manufacture of Blood Products)

All operations from the receipt of blood of blood component (after its collection) to its completion as a finished blood component.

**Labelling**

The action involving the selection of the correct label, with the required information, followed by line clearance and application of the label.

**Quality Control**

All control measure taken during manufacturing, designed to ensure that the drug products consistently conform to established specification of identity, strength, purity and other characteristics.

**Contamination**

The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or onto a starting material, or intermediate or finished product during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport.

**Regular Donor**

Someone who routinely donates their blood or plasma (i.e. within the last two years), in accordance with minimum time intervals, in the same donation centre.

**Repeat Donor**

Someone who has donated before but not within the last two years in the same

dua tahun terakhir pada pusat donasi yang sama.

**Pengambilan Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Prosedur di mana donasi darah tunggal ditampung di dalam larutan antikoagulan dan / atau larutan stabilisasi.

**Pengawasan Mutu**

Semua upaya **pengawasan** yang dilakukan selama pembuatan **produk** dan dirancang untuk menjamin agar **produk** senantiasa memenuhi spesifikasi, identitas, kekuatan, kemurnian dan karakteristik lain yang telah ditetapkan.

**Pengawasan-Selama-Proses**

Pemeriksaan dan pengujian yang ditetapkan dan dilaksanakan selama proses pembuatan produk, termasuk pemeriksaan dan pengujian terhadap lingkungan dan peralatan.

**Pengemasan**

Bagian siklus produksi yang dilakukan terhadap produk ruahan untuk menghasilkan produk jadi.

Catatan : Lazimnya proses pengisian steril tidak dianggap sebagai bagian dari pengemasan. Dalam hal ini produk ruahan steril adalah produk yang sudah terisi dalam kemasan primer sebelum dilanjutkan ke proses pengemasan akhir.

**Pengendalian Perubahan**

Sistem formal yang digunakan untuk mengkaji suatu usul perubahan atau perubahan yang terjadi yang mungkin memengaruhi status validasi suatu fasilitas, sistem, peralatan atau proses. Tujuannya adalah untuk menetapkan tindakan yang akan memastikan dan mendokumentasikan bahwa sistem tetap terjaga dalam keadaan tervalidasi.

**Pengiriman** (dalam Pembuatan Obat Investigasi untuk Uji Klinis)

Proses pengemasan untuk pengiriman dan pengiriman produk yang dipesan untuk uji klinis.

**Pengolahan**

Bagian dari siklus produksi mulai dari

donation centre.

**Blood Collection**

A procedure whereby a single donation of blood is collected in an anticoagulant and/or stabilizing solution.

**Quality Control**

All control measure taken during manufacturing, designed to ensure that the drug products consistently conform to established specification of identity, strength, purity and other characteristics.

**In-process Control**

Checks and tests instituted and carried out in the course of the manufacture of a product including checks and tests applied to the environment and equipment.

**Packaging**

The part of the production cycle applied to a bulk product to obtain the finished product.

Note : Sterile filling normally is not regarded as part of packaging, the bulk product being the filled, but not finally packed, primary containers.

**Change Control**

A formal system by which qualified representatives of appropriate disciplines review proposed or actual changes that might affect the validated status of facilities, systems, equipment or processes. The intent is to determine the need for action that would ensure and document that the system is maintained in a validated state.

**Shipping** (particularly in Manufacture of Products for Clinical Trial)

The operation of packaging for shipment and sending of ordered pharmaceutical products for clinical trials.

**Processing**

The part of production cycle starting from



penimbangan bahan awal sampai menghasilkan produk ruahan.

**Pengolahan Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Prosedur yang ditetapkan sesudah pengambilan darah dan sebelum uji kompatibilitas darah, termasuk identifikasi unit dari darah yang didonasikan, pembuatan komponen dari unit darah tersebut, uji serologi, pemberian label dan penyimpanan dokumentasi terkait dengan kegiatan ini.

**Pengolahan Ulang**

Pengerjaan ulang seluruh atau sebagian bets produk yang tidak memenuhi kualitas pada suatu langkah tertentu dari proses produksi agar mutunya dapat diterima sesudah melalui satu atau lebih proses tambahan.

**Pengujian Tambahan** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Pengujian tambahan yang dilakukan untuk memperjelas status serologi sampel yang reaktif berulang pada suatu pengujian penyaringan utama.

**Penyemburan oleh Gas** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Mengosongkan dan membersihkan tabung gas dengan cara:

- menyembur tabung gas dengan gas yang akan diisi dan evakuasi gas di dalam tabung dengan cara vakum, atau
- menyembur tabung gas dengan gas yang akan diisi sehingga sedikit bertekanan, setelah itu kelebihan tekanan gas dikeluarkan.

**Penyimpanan**

Penyimpanan obat dan bahan sampai pada saat digunakan.

**Permukaan Bersih**

Permukaan tertentu yang memerlukan pembersihan teratur dan digunakan selama pembuatan produk.

**Perolehan Kembali**

Penambahan seluruh atau sebagian produk dari satu bets sebelumnya yang memenuhi kualitas yang ditetapkan ke bets berikut pada suatu langkah tertentu

weighing of starting materials to the obtaining of a bulk product.

**Processing of Blood**

Any procedure employed after collection and before compatibility testing of blood and includes the identification of a unit of donor blood, the preparation of components from such unit of donor blood, serological testing, labeling and associated record-keeping.

**Reprocessing**

The reworking of all or part of a batch of product of an unacceptable quality from a defined step of production in order its quality may be rendered acceptable by one or more additional operations.

**Supplemental Testing** (in Manufacture of Blood Products)

Additional testing undertaken to clarify the serological status of a sample repeatably reactive on a primary (or frontline) screening assay.

**Purge** (in Manufacture of Medicinal Gases)

To empty and clean a cylinder

- by blowing down and evacuating, or
- by blowing down, partial pressurization with the gas in question and then blowing down.

**Storage**

The storing of pharmaceutical products and materials up to their point of use.

**Clean Surface**

Any dedicated surface which is required to be cleaned regularly, and is used for product during its manufacture.

**Recovery**

The introduction of all or part of previous batches of the required quality into another batch at a defined step of production.

dari proses produksi.

**Personil Penanggung jawab**

Seseorang yang mempunyai kualifikasi dan pengalaman yang relevan dengan ruang lingkup aktivitas yang dilaksanakannya.

**Pirogen**

Zat yang mengakibatkan reaksi demam apabila disuntikkan ke dalam tubuh manusia. Sumber utama pirogen adalah zat endotoksin. Lihat juga **Endotoksin**.

**Plasma (untuk produksi lanjut)** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fraksi cair yang tertinggal sesudah pemisahan unsur seluler dari darah yang dikumpulkan dalam wadah berisikan zat antikoagulan, atau yang dipisahkan melalui proses penyaringan secara terus-menerus atau sentrifugasi darah yang telah diberikan zat antikoagulan dalam suatu prosedur aferesis.

**Plasma, beku** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang diperoleh melalui proses pemisahan darah melebihi waktu 8-jam sesudah donasi dan disimpan pada suhu di bawah minus 20°C.

**Plasma beku-baru** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang diperoleh melalui proses pemisahan darah dalam waktu 8-jam sesudah donasi, dibekukan secara cepat dan disimpan pada suhu di bawah minus 20°C (lebih baik di bawah minus 30°C)

**Plasma, dikeringkan melalui pembekuan (*freeze dried*)** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Bentuk plasma lain (dari yang disebutkan di atas) yang dibekukan melalui pengeringan untuk diawetkan.

**Plasma, kaya-platelet** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang mengandung sedikitnya 70% platelet dari darah utuh aslinya.

**Plasma, pulihan** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Plasma yang diperoleh kembali dari darah

**Responsible Personnel**

Individuals with relevant qualifications and experience for the scope of activities carried out .

**Pyrogen**

Substances that elicit fever responses in the body. The main sources of pyrogen is endotoxin. See also **Endotoxin**.

**Plasma (for further manufacture)**

The liquid portion remaining after separation of the cellular elements from blood collected in a receptacle containing an anticoagulant, or separated by continuous filtration or centrifugation of anticoagulated blood in an apheresis procedure.

**Plasma, frozen**

A plasma separated more than 8 h after collection of the blood and stored below – 20°C.

**Plasma, fresh-frozen**

A plasma separated within 8 h of donation, frozen rapidly and stored below – 20°C (and preferably below – 30°C)

**Plasma, freeze-dried**

Any one of the above forms of plasma that has been freeze-dried for preservation.

**Plasma, platelet-rich**

A plasma containing at least 70 % of the platelets of the original whole blood.

**Plasma, recovered**

Plasma recovered from a whole blood donation.

utuh yang didonasikan.

**Plasmaferesis** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Prosedur di mana darah diambil dari donor, kemudian fraksi plasma dipisahkan dari komponen darah yang terbentuk dan sedikitnya sel darah merah diinfuskan kembali ke donor yang sama. Proses ini dapat diulang sekali saja.

**Platelets** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Unsur darah platelet yang diperoleh melalui pemisahan dari darah utuh atau dengan cara aferesis dan disuspensikan dalam sedikit volume plasma dari donor yang sama.

**Presisi** (dari metode analisis)

Tingkat variasi (atau kecocokan) antara hasil uji dari masing-masing sampel terpisah yang diambil dari satu betas bahan atau produk yang homogen. Termasuk dalam hal ini variasi antar analisis, waktu analisis, antar pengujian terhadap ekstraksi yang sama dari sampel yang diberikan, antar ekstraksi yang berbeda dan antar laboratorium yang melaksanakan uji yang sama. Presisi lazimnya terdiri dari :

- Rিপিতাভিলিতাস (dalam laboratorium yang sama)
- Reprodusibilitas (antar laboratorium yang berbeda).

**Produk Antara**

Tiap bahan atau campuran bahan yang masih memerlukan satu atau lebih tahap pengolahan lanjutan untuk menjadi produk ruahan.

**Produk Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Semua produk terapeutik yang berasal dari darah dan plasma manusia, meliputi baik komponen darah yang labil maupun plasma dan derivat sel yang stabil.

**Produk Jadi**

Produk (Obat) yang telah melalui seluruh

**Plasmapheresis**

The procedure in which blood is removed from the donor, the plasma is separated from the formed elements and a least the red blood cells are returned to the donor. This process may be immediately repeated, once.

**Platelets**

Platelets obtained either by separation of whole blood or by apheresis and suspended in a small volume of plasma from the same donation.

**Precision (of analytically assay and method)**

The degree of variation (hence, of agreement) between individual test result when the method is used separately to separate samples drawn from the same homogeneous batch of material. This will include variation between analysts, between days, between test on the same prepared extract of a given sample, between extracts and between laboratories conducting the same test. It is normally divided into two types:

- repeatability (within laboratory), and
- reproducibility (between laboratories).

**Intermediate Product**

Any processed substances or mixture of substances which has to undergo one or more further stages of processing to become a bulk product.

**Blood Product**

Any therapeutic product derived from human blood or plasma, encompasses both labile blood components and stable plasma and cell derivatives.

**Finished (Final) Product**

A pharmaceutical product which has

tahap proses pembuatan.

**Produk Komparator** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Obat investigasi atau yang telah dipasarkan (produk pembandingan) atau plasebo, yang digunakan dalam uji klinis.

**Produk Ruahan**

Bahan yang telah selesai diolah dan tinggal memerlukan kegiatan pengemasan untuk menjadi obat jadi.

**Produk Ruahan Akhir**

Larutan steril dari produk ruahan dengan nomor bets yang sama, yang diisi dalam wadah akhir.

**Produk Simulasi**

Bahan yang hampir sama secara fisik dan, apabila memungkinkan, karakteristik kimiawinya (seperti viskositas, ukuran partikel, pH, dan lain-lain) dengan produk yang sedang divalidasi. Dalam banyak kasus, karakteristik tersebut terpenuhi dengan cara menggunakan suatu bets produk plasebo.

**Produksi**

Seluruh kegiatan dalam pembuatan obat, mulai dari penerimaan bahan, dilanjutkan dengan pengolahan, pengemasan dan pengemasan ulang, penandaan dan penandaan ulang sampai menghasilkan produk jadi.

**Produksi Komponen Darah** (dalam Pembuatan Produk darah)

Seluruh kegiatan dalam pembuatan komponen darah, mulai dari pengambilan darah atau komponen darah, dilanjutkan dengan pengolahan sampai menghasilkan produk jadi komponen darah.

**Prosedur**

Uraian kegiatan yang harus dilakukan serta peringatan yang harus diperhatikan, baik yang langsung maupun tidak langsung berkaitan dengan pembuatan obat.

undergone all stages of manufacturing operations.

**Comparator Product**

An investigational or marketed product (i.e. active control), or placebo, used as a reference in a clinical trial.

**Bulk Product**

Any processed product which still has to undergo the packaging operation in order to become a finished product.

**Final Bulk**

A sterile solution prepared from bulk material and bearing the corresponding batch number. It is used to fill the final containers.

**Simulated Product**

A material that closely approximates the physical and, where practical, the chemical characteristics (e.g. viscosity, particle size, pH etc.) of the product under validation. In many cases, these characteristics may be satisfied by a placebo product batch.

**Production**

All operations involved in the preparation of a pharmaceutical product, from receipt of materials, through processing, packaging and repackaging, labelling and relabelling, to completion of the finished product.

**Production of Blood Component**

All operations involved in the preparation of blood components, from the collection of blood or blood component, through processing to its completion as a finished blood component.

**Procedures**

Description of the operations to be executed, the precautions to be implemented directly or indirectly related to the manufacture of a pharmaceutical product.

**Prosedur Pengolahan Induk / Prosedur Pengemasan Induk**

Dokumen yang penggandaannya dibuat untuk digunakan dalam tiap tahap proses pengolahan dan pengemasan produk (termasuk pengujian sampel donor dalam Pembuatan Produk darah). Prosedur Induk diperiksa, diotorisasi dan diarsipkan sampai kemudian dibutuhkan untuk penggandaan. Lihat Bab 10, Butir 10.16 dan 10.17).

**Randomisasi** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Suatu proses yang menetapkan subyek percobaan menjadi kelompok yang mendapat perlakuan atau kelompok yang dikendalikan (kontrol) dengan menggunakan suatu unsur kesempatan dalam rangka menentukan perlakuan yang akan mengurangi bias.

**Rekonsiliasi**

Perbandingan nilai ketidakcocokan jumlah bahan-bahan masuk dan keluar sesudah selesai suatu proses atau serangkaian proses produksi.

**Re-validasi**

Suatu pengulangan validasi proses untuk memastikan bahwa perubahan proses / peralatan dilakukan sesuai prosedur pengendalian perubahan dan tidak memengaruhi karakteristik proses dan mutu produk.

**Ruang Bersih**

Ruang atau area di bawah pengawasan dan pengendalian lingkungan terhadap cemaran partikulat dan mikroba pada tingkat yang telah ditetapkan. Konstruksi dan penggunaan area ini dibuat sedemikian rupa untuk mengurangi masuknya, tumbuhnya dan tertahannya cemaran dalam ruang atau area.

Ruang bersih zona A, B atau C dikategorisasikan sebagai ruang steril yang digunakan untuk kegiatan steril.

**Ruang Penyangga Udara**

Ruang tertutup berpintu dua atau lebih yang dihubungkan ke dua atau lebih ruang lain yang berbeda kelas kebersihan dan dimaksudkan untuk mengendalikan aliran udara saat pintu dari ruang lain terbuka.

**Master Processing Procedure/Master Packaging Procedure**

A document from which copies are made for use in any step in the manufacturing process (including testing of donor samples in Manufacture of Blood Products). The master is checked, authorized and filed until required for copying. See also Chapter 10, Sections 10.16. and 10.17..

**Randomisation**

The process of assigning trial subjects to treatment or control groups using an element of chance to determine the assignments in order to reduce bias.

**Reconciliation**

A comparison of an assessment of any discrepancy between the amounts of material entering and leaving a given operation or series of operations.

**Re-validation**

A repeat of the process validation to provide an assurance that changes in the process/equipment introduced in accordance with change control procedures do not adversely affect process characteristics and product quality.

**Clean Room**

A room or area with defined environmental control of particulate and microbial contamination constructed and used in such a way as to minimize the introduction, generation and retention of contaminants within the room or area.

The grade A, B, or C zone Clean Rooms are categorized as Sterile Rooms which are utilized for sterile operations.

**Airlock**

An enclosed space with two or more doors, which is interposed between two or more rooms (e.g. of different class of cleanliness) for the purpose of controlling the air flow between those rooms when they need to be

Suatu ruang penyangga udara dapat digunakan sebagai tempat lewatnya personil atau bahan yang akan digunakan produksi, dalam hal terakhir ini ruang penyangga udara disebut juga “kotak penyangga”. Ruang penyangga udara dapat juga berfungsi sebagai “ruang antara” menuju ruang bersih tempat penanganan barang steril.

#### **Ruang Steril atau Daerah Steril**

Lihat Ruang Bersih.

#### **Sampel Representatif**

Sampel yang menggambarkan secara tepat suatu lot atau betas atau sejumlah bahan yang diambil sampel.

#### **Sanitasi**

Pengendalian higiene terhadap proses produksi, termasuk bangunan, peralatan dan penanganan bahan.

#### **Serum**

Bagian cairan dari darah atau plasma yang dikoagulasi.

#### **Silinder** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Wadah yang didesain untuk menyimpan gas pada tekanan tinggi.

#### **Sistem**

Suatu kelompok peralatan dengan suatu maksud / tujuan yang sama.

#### **Sistem Bank Sel** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Sistem di mana betas berurutan dari suatu produk dibuat dengan proses pembiakan sel yang berasal dari satu bank sel induk yang memiliki identitas lengkap serta bebas cemaran. Sejumlah wadah dari bank sel induk digunakan untuk mendapatkan sebuah bank sel kerja. Sistem bank sel divalidasi tingkat pasasnya atau jumlah penggandaan populasinya di luar jumlah yang diperoleh selama produksi rutin.

#### **Sistem Lot Benih** (dalam Cara Pembuatan Produk Biologi)

Sistem lot benih adalah satu sistem di mana pembuatan betas produk yang dibuat dari Lot Benih Induk yang sama dengan jumlah

entered. An airlock may be designed for and used by either people or materials in the latter case it can be termed a “pass through hatch”. An airlock can also be the “anteroom” to a clean room in which sterile goods are handled.

#### **Sterile Room or Sterile Area**

See “Clean Room”.

#### **Representative Sample**

A sample accurately portraying the lot, the batch, or the total amount of materials being sampled.

#### **Sanitation**

The hygienic control on manufacturing processes, including premises, equipment and material handling.

#### **Serum**

The liquid part of coagulated blood or plasma.

#### **Cylinder** (in Manufacture of Medicinal Gases)

A container designed to store gas at high pressure.

#### **System**

A group of equipment with a common purpose.

#### **Cell Bank System**

A system whereby successive batches of a product are manufactured by culture in cells derived from the same master cell bank that is fully characterised for identity and absence of contamination. A number of containers from the master cell bank are used to prepare a working cell bank. The cell bank system is validated for a passage level or number of population doublings beyond that achieved during routine production.

#### **Seed Lot System** (in Manufacture of Biological Products)

A seed lot system is a system according to which successive batches of product are derived from the same master seed lot at a

pasase yang telah ditentukan. Vaksin yang digunakan dalam uji klinik dibuat dari Lot Benih Kerja yang diperoleh dari beberapa kali pasase Lot Benih Induk.

Produk akhir (vaksin dalam produksi rutin) dibuat dari Lot Benih Kerja yang diperoleh dari beberapa kali pasase Lot Benih Induk yang sama. Jumlah pasase dari Lot Benih Induk sampai menjadi produk akhir tidak boleh melebihi jumlah pasase untuk membuat vaksin yang digunakan dalam uji klinis yang telah terbukti memuaskan baik dari aspek keamanan dan kemanfaatan.

Asal dan riwayat pasase Lot Benih Induk dan Lot Benih Kerja hendaklah dicatat.

**Sistem Terbuka** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Sistem tertutup yang telah dilanggar namun seluruh upaya dilakukan untuk mempertahankan sterilitas sistem dengan cara menggunakan bahan steril dan teknik penanganan aseptik di dalam suatu area bersih.

Lihat juga **Sistem Tertutup**.

**Sistem Tertutup** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Suatu sistem (seperti sistem kemasan ganda) yang rakitannya sudah terdaftar, dibuat dalam kondisi bersih, terlindung dari lingkungan luar dan disterilisasi dengan metode yang disetujui. Di luar dari persyaratan pengambilan/pemulihan, seperti dalam pelaksanaan *venepuncture* untuk mengambil darah, keutuhan rakitan tidak boleh dilanggar. Apabila komponen sistem saling berhubungan (misalnya untuk melaksanakan aferesis), maka hubungan tersebut dapat dikategorikan sebagai "sistem tertutup" selama dapat ditunjukkan bahwa proses penyambungan dan penyegelan dua kemasan tidak menimbulkan kemungkinan terjadinya pencemaran mikorba pada produk dalam tiap kemasan. Lihat juga **Sistem Terbuka**.

**Sistem Tertutup untuk Pengambilan dan Pemrosesan Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Sistem pengambilan dan pemrosesan darah dalam wadah yang telah dirakit oleh pembuatnya sebelum sterilisasi, sehingga tidak ada kemungkinan terjadi cemaran bakteri

given passage level. For routine production, a working seed lot is prepared from the master seed lot. The final product is derived from the working seed lot and has not undergone more passage from the master seed lot than the vaccine shown in clinical studies to be satisfactory with respect to safety and efficacy. The origin and the passage history of the master seed lot and the working seed lot are recorded.

**Open System** (in Manufacture of Blood Products)

A system which has been breached but where every effort is made to maintain sterility by the use of sterile material and aseptic handling techniques in a clean area. See also **Closed System**.

**Closed System** (in Manufacture of Blood Products)

A system (such as a multiple pack system) where the registered assembly is manufactured under clean conditions, sealed to the external environment and sterilized by an approved method. Apart from collection/ retrieval requirements, such as venepuncture for blood, the integrity of the assembly must not be breached.

When components of a system are connected (such as for apheresis), these connections can be regarded as "closed system" provided it can be shown that the process of joining and sealing two pack does not lead to the possible microbial contamination of the products in either pack. See also **Open System**.

**Closed Blood – Collection and Processing System**

A system for collecting and processing blood in containers that have been connected together by the manufacturer before sterilization, so that there is no possibility of bacterial or viral contamination

atau virus dari luar setelah pengambilan darah dari donor.

### **Spesifikasi Bahan**

Deskripsi suatu bahan awal, produk antara, produk ruahan atau obat jadi mengenai sifat kimiawi, fisis dan biologis jika ada. Spesifikasi tersebut menyatakan standar dan toleransi yang diperbolehkan yang biasanya dinyatakan secara deskriptif dan numeris.

### **Spesifisitas (dari metode analisis)**

Kemampuan untuk menilai dengan jelas analit di antara adanya komponen lain di dalam suatu sampel. Komponen ini biasanya merupakan impuritas, hasil urai atau matriks sampel dll.

**Sponsor** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

Perorangan, perusahaan, institusi atau organisasi yang mempunyai tanggung jawab dalam melaksanakan, mengelola dan/atau membiayai suatu uji klinik.

### **Status**

Penggolongan bahan atau produk dalam hubungan dengan diterima (atau tidak diterima) untuk penggunaan, pengolahan lanjut atau distribusi. Terminologi yang digunakan dapat berupa " Karantina", "Diluluskan", "Ditahan", atau " Ditolak".

### **Steril**

Bebas dari mikroorganisme viabel.

### **Sterilitas**

Konsep ketiadaan mutlak dari mikroorganisme hidup.

### **Sterilisasi**

Inaktivasi atau pengurangan mikroba hidup sampai batas yang dapat diterima, yang dilakukan dengan cara yang sesuai.

### **Studi Stabilitas**

Serangkaian uji yang didesain untuk mendapatkan jaminan stabilitas suatu produk, yaitu pemeliharaan spesifikasi suatu produk yang dikemas dalam bahan pengemas yang telah ditentukan dan disimpan dalam kondisi penyimpanan

from outside after collection of blood from the donor.

### **Specification of Material**

A description of starting material, intermediate, bulk or finished product in terms of its chemical, physical, and biological characteristics if any. A specification normally includes descriptive and numerical clauses stating standards and tolerated deviations.

### **Specificity (of analytical method)**

The ability to assess unequivocally the analyte in the presence of other components in a sample. Typically these components may be impurities, degradants or the sample matrix, etc..

### **Sponsor**

An individual, company, institution or organisation which takes responsibility for the initiation, management and/or financing of a clinical trial.

### **Status**

The classification of any material or product in relation to their acceptance (or otherwise) for use, further processing or distribution. Terms used could include "Quarantine", "Released", "Hold", or "Rejected".

### **Sterile**

Free from viable micro-organism.

### **Sterility**

The concept of the complete absence of living micro-organisms.

### **Sterilization**

Inactivation or reduction to an acceptable level of all viable microorganisms by a suitable process.

### **Stability Study**

A series of tests designed in order to obtain an assurance of stability of a product, namely maintenance of specifications of the product packed in its specified packaging materials and stored in the established storage condition within the determined



yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

**Tanggal Daluwarsa**

Tanggal yang diberikan pada tiap wadah produk (umumnya pada label) yang menyatakan sampai tanggal tersebut produk diharapkan masih tetap memenuhi spesifikasinya, bila disimpan dengan benar. Ditetapkan untuk tiap bets dengan cara menambahkan masa simpan pada tanggal pembuatan.

**Tanggal Pembuatan**

Tanggal yang ditentukan untuk suatu bets yang menunjukkan tanggal penyelesaian pembuatannya.

**Tanggal Uji Ulang**

Tanggal pada saat suatu bahan harus diuji ulang untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih dapat digunakan.

**Tanki** (dalam pembuatan gas medicinal)

Wadah statis untuk penyimpanan gas cair atau kriogenis.

**Tanker** (dalam Pembuatan Gas Medicinal)

Wadah yang terpasang pada kendaraan untuk pengiriman gas cair atau kriogenis.

**Teknik Aseptis**

Rangkaian tindakan yang dilakukan untuk menghindarkan kontaminasi produk oleh mikroorganisme.

**Tempat Pengambilan Darah Berpindah-pindah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Fasilitas yang ditentukan serta diizinkan beroperasi di luar fasilitas tetap berizin. Produk darah yang diambil disalurkan ke fasilitas tetap.

**(Ter)Infeksi** (dalam Pembuatan Produk Biologi)

Kondisi tercemar oleh agens biologi selain dari bahan biologi yang seharusnya ada pada produk sehingga dapat menyebabkan penyebaran infeksi.

**Uji Klinis** (dalam Pembuatan Obat investigasi untuk Uji Klinis)

time period.

**Expiration Date or Expiry Date**

The date given on the individual container (usually on the label) of a product up to and including which the product is expected to remain within specifications, if stored correctly. It is established for each batch by adding the shelf-life to the date of manufacture.

**Date of Manufacture**

A date fixed for the individual batch, indicating the completion date of manufacture.

**Retest Date**

The date when a material should be re-examined to ensure that it is still suitable for use.

**Tank** (in Manufacture of Medicinal Gases)

Static container for the storage of liquefied or cryogenic gas.

**Tanker** (in Manufacture of Medicinal Gases)

Container fixed on a vehicle for the transport of liquefied or cryogenic gas.

**Aseptic Technique**

The measures used to prevent contamination of the product by micro-organism.

**Blood Mobile Site**

Designated premises licensed to operate off-site from a licensed fixed site. The blood products collected from a mobile site are directed to the fixed site.

**Infected**

Contaminated with extraneous biological agents and therefore capable of spreading infection.

**Clinical Trial**

Any investigation in human subjects

Pengujian pada subjek manusia yang bertujuan untuk menemukan atau memverifikasi efek klinis, farmakologis dan/atau farmakodinamis dari suatu obat investigasi dan/atau untuk mengidentifikasi reaksi merugikan dari produk investigasi dan/atau untuk mempelajari absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari satu atau lebih obat investigasi dengan tujuan untuk menentukan keamanan dan/atau khasiatnya.

**Uji Kompatibilitas** ( dalam Pembuatan Produk Darah)

Uji serologi in-vitro yang dilakukan terhadap donor dan penerima sampel darah untuk menentukan kecocokan serologi darah atau komponen darah donor dengan calon penerima.

**Uji Konfirmasi (dalam pembuatan produk darah)**

Uji tambahan, menggunakan metode alternatif atau penanda (*marker*), yang dilaksanakan pada sampel yang berulang kali reaktif pada skrining utama penentuan kadar, untuk mengonfirmasikan atau mengesampingkan keberadaan penanda viral (*viral marker*) yang spesifik.

**Uji Tekanan Hidrostatik** (dalam Pembuatan Gas Medisinal)

Pengujian yang dilakukan untuk alasan keamanan sebagaimana dipersyaratkan oleh peraturan nasional atau internasional untuk menjamin silinder atau tangki dapat bertahan terhadap tekanan tinggi dari gas di dalamnya.

**Unit ( dari Darah)**

Volume darah atau salah satu dari komponennya dalam suatu volume yang sesuai dari antikoagulan yang diperoleh dari pengambilan darah tunggal dari satu donor.

**Unit Gerak** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Unit pengambil darah yang beroperasi di luar pusat pengambilan darah yang mempunyai kedudukan tetap.

**Unit Pengambilan Darah** (dalam Pembuatan Produk Darah)

Lembaga atau badan yang terlibat dalam semua aspek pengambilan dan pengujian darah atau komponen darah manusia, terlepas

intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s) and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of one or more investigational medicinal product(s) with the object of ascertaining its/their safety and/or efficacy.

**Compatibility Testing**

The in-vitro serological tests performed on donor and recipient blood samples to establish the serological matching of a donor's blood or blood components with that of a potential recipient

**Confirmatory Testing**

Additional testing, using an alternative method or marker, undertaken on a sample repeatedly reactive on a primary screening assay, to confirm or exclude the presence of a specific viral marker.

**Hydrostatic Pressure Test** (in Manufacture of Medicinal Gases)

Test performed for safety reasons as required by national or international guideline in order to make sure that cylinders or tanks can withstand high pressures.

**Unit (of Blood)**

The volume of blood or one of its components in a suitable volume of anticoagulant obtained from a single collection of blood from one donor.

**Mobile Site**

Blood collection unit operated off-site from a permanent collection site.

**Blood Establishment**

Any enterprise or body that is involved in any aspect of the collection and testing of human blood or blood components,

dari tujuan penggunaannya, serta pemrosesan, penyimpanan dan distribusi bila tujuannya untuk transfusi.

#### **Validasi**

Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai bahwa tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam produksi dan pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diinginkan.

#### **Validasi Konkuren**

Validasi yang dilakukan pada saat pembuatan rutin produk untuk dijual.

#### **Validasi Pembersihan**

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa prosedur pembersihan yang disetujui akan senantiasa menghasilkan peralatan bersih yang sesuai untuk pengolahan obat.

#### **Validasi Proses**

Tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilakukan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang dapat terulang untuk menghasilkan produk jadi yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang ditetapkan sebelumnya.

#### **Validasi Prospektif**

Validasi yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin dari produk yang akan dipasarkan.

#### **Validasi Retrospektif**

Validasi dari suatu proses untuk suatu produk yang telah dipasarkan berdasarkan akumulasi data produksi, pengujian dan pengendalian bets.

whatever their intended purpose, and their processing, storage and distribution when intended for transfusion.

#### **Validation**

The action of proving by appropriate means, that any material, process, procedure, activity, system, equipment or mechanism used in production and control consistently achieves the desired results.

#### **Concurrent Validation**

Validation carried out during routine production of products intended for sale.

#### **Cleaning Validation**

Documented evidence that an approved cleaning procedure will provide equipment which is suitable for processing pharmaceutical products.

#### **Process Validation**

The documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce a medicinal product meeting its predetermined specifications and quality attributes.

#### **Prospective Validation**

Validation carried out before routine production of products intended for sale.

#### **Retrospective Validation**

Validation of a process for a product which has been marketed based upon accumulated manufacturing, testing and control batch data.