



**BADAN POM RI**

---

**ANEKS 8**

**PEDOMAN**

**CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT YANG BAIK  
(GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR  
ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS)**

---



**Badan Pengawas Obat dan Makanan RI**

**National Agency of Drug and Food Control  
Republic of Indonesia**

**2009**



**ANEKS 8**  
**PEDOMAN**  
**CARA PEMBUATAN BAHAN BAKU AKTIF OBAT YANG BAIK**  
**(GUIDELINE ON GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR**  
**ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS)**



**Badan Pengawas Obat dan Makanan RI**  
**National Agency of Drug and Food Control**  
**Republic of Indonesia**  
**2009**

**HAK CIPTA DILINDUNGI UNDANG-UNDANG**

Dilarang memperbanyak buku ini sebagian atau seluruhnya, dalam bentuk dan dengan cara apapun juga, baik secara mekanis maupun elektronik, termasuk fotocopy, rekaman, dan lain-lain tanpa izin tertulis dari penerbit.

**KATALOG DALAM TERBITAN  
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN RI**

**Pedoman Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat yang Baik**

Jakarta : Badan POM RI, 2009

Hlm. 98 + 7 : 18 x 25 cm.

## PENGANTAR

Seiring dengan perkembangan industri farmasi di Indonesia dalam pembuatan obat, khususnya dalam memproduksi bahan aktif obat, Badan POM menerbitkan Pedoman Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat yang Baik (CPBAOB).

Pedoman ini merupakan panduan yang digunakan dalam pembuatan Bahan Aktif Obat (BAO) untuk menjamin bahwa Bahan Aktif Obat senantiasa memenuhi persyaratan mutu dan kemurnian yang ditetapkan agar diperoleh hasil yang konsisten, dan merupakan Aneks 8 dari Pedoman CPOB yang berlaku dan suplemennya (jika ada).

Dalam penyusunan pedoman ini, acuan yang digunakan antara lain PIC/S Annex 18 GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients tahun 2009 dan ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients tahun 2001.

Pedoman ini berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan sebagai produk obat untuk manusia yang dibuat dengan cara sintesis kimia, ekstraksi, kultur jaringan/fermentasi, perolehan kembali, atau kombinasi apapun dari proses tersebut. Tahapan proses pembuatan mencakup seluruh kegiatan yang terdiri dari penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi dari BAO dan pengawasan terkait.

Diharapkan penerapan Pedoman CPBAOB ini akan meningkatkan mutu produk obat serta memberikan perlindungan yang lebih baik terhadap kesehatan masyarakat dan pada akhirnya akan menjadi langkah progresif terhadap perkembangan industri bahan aktif obat di Indonesia sehingga mutu obat mendapat pengakuan dan kepercayaan internasional.

## PREFACE

In accordance with the development of pharmaceutical industry in Indonesia on manufacturing of medicinal products particularly in manufacturing of active pharmaceutical ingredients, The National Agency of Drug and Food Control issued the GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients.

This Guideline is intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacturing of active pharmaceutical ingredients (APIs) to ensure that APIs meet the requirements for quality and purity to produce consistent product,

In preparing this guideline, the References used among others are the 2009 PIC/S Annex 18 GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients and the 2001 ICH Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients.

This Guide applies to the manufacture of APIs for medicinal products for human use that are manufactured by chemical synthesis, extraction, cell culture/ fermentation, recovery from natural sources, or any combination of these processes. The term "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labeling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of APIs and the related controls.

It is expected that the implementation of the GMP Guide for Active Pharmaceutical Ingredients will improve the quality of pharmaceutical products and subsequently provide better protection to the public health. Additionally the GMP Guidelines for Active Pharmaceutical Ingredients should be a progressive step towards the development of the Indonesian Active Pharmaceutical Ingredient Industries' capability to produce quality drug products that receive international recognition and trust.

Penghargaan dan ucapan terima kasih kami sampaikan khususnya kepada Tim Penyusun Buku Pedoman CPBAOB yang telah memberikan sumbangan pikiran, waktu dan tenaga mereka sehingga memungkinkan penerbitan Pedoman CPBAOB. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada semua pihak yang mendukung dan berpartisipasi baik secara langsung atau tidak langsung dalam penyusunan dan penerbitan buku Pedoman CPBAOB ini.

We would like to express our appreciation to the National GMP Team who has given valuable contribution on ideas, time and energy, to enable the publication of this GMP Guide for APIs. We also 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 developing this GMP Guide.

Deputi Bidang Pengawasan  
Produk Terapeutik dan NAPZA  
Deputy for Therapeutic Products, Narcotics,  
Psychotropics and Addictive Substances Control,



Dra. Lucky S. Slamet, M. Sc.  
NIP: 19530612 198003 2 001

## **TIM PENYUSUN**

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

Ketua : Direktur Pengawasan Produksi  
Produk Terapeutik dan PKRT

## **EDITOR TEAM**

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

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

### **Anggota**

Members

1. Anandayu Nurfachtiyani, S.Farm.
2. A. Retno Tyas Utami, Dra., M.Epid.
3. Bayu Wibisono, S.Si.
4. Dwi Ary Restuti, S.Farm.
5. Elis Sukmawati, Dra.
6. Mudi Yunita Bukit, Dra.
7. Rumondang Simanjuntak, Dra.
8. Shanti Marlina, S.Si.
9. Togi Hutadjulu, Dra., MHA

### **Tim Ahli**

Expert Team

1. Adriansyah, Drs.
2. Amin Sjaugi, Drs.
3. Daniel Santoso, Dr.
4. Herny Prasetya, Dra.
5. H. Husni Azhar, Drs., MBA
6. Leiman Sutanto, Dr.
7. M. Sumarno, Drs.
8. Oenggoel Priboedhi, Drs.
9. Pawitra Kresno, Dra.
10. Retno Utami, Dra.
11. Rudy F.B. Mantik, Drs.
12. Sumaria Sudian, Dra.
13. Tanusoma Widjaja, Drs.
14. Uluan Sitorus, Dr.
15. V. Surjana, Drs.
16. Widiastuti Adiputra, Dra.

<b>DAFTAR ISI</b>
-------------------

	Halaman
<b>PENGANTAR</b> .....	i
<b>TIM PENYUSUN</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	iv
<b>BAB 1 – PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
Tujuan .....	1
Ruang Lingkup .....	2
<b>BAB 2 – MANAJEMEN MUTU</b> .....	<b>5</b>
Prinsip .....	5
Tanggung Jawab Unit Mutu .....	6
Tanggung Jawab untuk Aktivitas Produksi .....	8
Audit Internal (Inspeksi Diri) .....	9
Pengkajian Mutu Produk .....	9
<b>BAB 3 – PERSONALIA</b> .....	<b>11</b>
Kualifikasi Personil .....	11
Higiene Perorangan .....	11
Konsultan .....	12
<b>BAB 4 – BANGUNAN DAN FASILITAS</b> .....	<b>13</b>
Desain dan Konstruksi .....	13
Sarana Penunjang .....	15
Air .....	16
Containment .....	16
Pencahayaan .....	17
Penanganan Limbah .....	17
Sanitasi dan Perawatan .....	17
<b>BAB 5 – PERALATAN PROSES</b> .....	<b>19</b>
Desain dan Konstruksi .....	19
Perawatan dan Pembersihan Peralatan .....	20
Kalibrasi .....	22
Sistem Komputerisasi .....	22
<b>BAB 6 – DOKUMENTASI DAN CATATAN</b> .....	<b>25</b>
Spesifikasi dan Sistem Dokumentasi .....	25
Catatan Penggunaan dan Pembersihan Peralatan .....	26

<b>TABLE OF CONTENTS</b>
--------------------------

	Page
<b>PREFACE</b> .....	i
<b>EDITOR TEAM</b> .....	iii
<b>TABLE OF CONTENT</b> .....	iv
<b>CHAPTER 1 – INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
Objective .....	1
Scope .....	2
<b>CHAPTER 2 – QUALITY MANAGEMENT</b> .....	<b>5</b>
Principle .....	5
Responsibilities of the Quality Unit(s) .....	6
Responsibility for Production Activities .....	8
Internal Audits (Self Inspection) .....	9
Product Quality Review .....	9
<b>CHAPTER 3 – PERSONNEL</b> .....	<b>11</b>
Personnel Qualifications .....	11
Personal Hygiene .....	11
Consultants .....	12
<b>CHAPTER 4 – BUILDINGS AND FACILITIES</b> .....	<b>13</b>
Design and Construction .....	13
Utilities .....	15
Water .....	16
Containment .....	16
Lighting .....	17
Sewage and Refuse .....	17
Sanitation and Maintenance .....	17
<b>CHAPTER 5 – PROCESS EQUIPMENT</b> .....	<b>19</b>
Design and Construction .....	19
Equipment Maintenance and Cleaning .....	20
Calibration .....	22
Computerized Systems .....	22
<b>CHAPTER 6 – DOCUMENTATION AND RECORDS</b> .....	<b>25</b>
Documentation System and Specifications .....	25
Equipment Cleaning and Use Record .....	26

Catatan Bahan Baku, Produk Antara, Label dan Bahan Pengemas Bahan Aktif Obat .....	27	Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials .....	27
Prosedur Produksi Induk (Catatan Produksi dan Pengawasan Induk) ..	28	Master Production Procedures (Master Production and Control Records) .....	28
Catatan Bets Produksi (Catatan Produksi dan Pengawasan Bets) ....	29	Batch Production Records (Batch Production and Control Records) ..	29
Catatan Pengawasan Mutu .....	31	Quality Control Records .....	31
Pengkajian Catatan Bets Produksi ..	32	Batch Production Record Review ...	32
<b>BAB 7 – PENGELOLAAN BAHAN ...</b>	<b>34</b>	<b>CHAPTER 7 – MATERIALS MANAGEMENT .....</b>	<b>34</b>
Pengawasan Secara Umum .....	34	General Controls .....	34
Penerimaan dan Karantina .....	34	Receipt and Quarantine .....	34
Pengambilan Sampel dan Pengujian Bahan Produksi yang Datang .....	35	Sampling and Testing of Incoming Production Materials .....	35
Penyimpanan .....	37	Storage .....	37
Reevaluasi .....	37	Re-evaluation .....	37
<b>BAB 8 – PRODUKSI DAN PENGAWASAN SELAMA PROSES .....</b>	<b>39</b>	<b>CHAPTER 8 – PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS.....</b>	<b>39</b>
Kegiatan Produksi .....	39	Production Operations .....	39
Batas Waktu .....	40	Time Limits .....	40
Pengambilan Sampel-Selama-Proses dan Pengawasan-Selama-Proses .....	41	In-process Sampling and Controls ..	41
<i>Blending</i> Bets Produk Antara atau BAO .....	42	Blending Batches of Intermediates or APIs .....	42
Pengawasan terhadap Kontaminasi	44	Contamination Control .....	44
<b>BAB 9 – PENGEMASAN DAN IDENTIFIKASI LABEL BAO DAN PRODUK ANTARA ....</b>	<b>45</b>	<b>CHAPTER 9 – PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIs AND INTERMEDIATES ....</b>	<b>45</b>
Umum .....	45	General .....	45
Bahan Pengemas .....	45	Packaging Materials .....	45
Pengeluaran dan Pengendalian Label .....	46	Label Issuance and Control .....	46
Kegiatan Pengemasan dan Pelabelan .....	47	Packaging and Labelling Operations .....	47
<b>BAB 10 – PENYIMPANAN DAN DISTRIBUSI .....</b>	<b>49</b>	<b>CHAPTER 10 – STORAGE AND DISTRIBUTION .....</b>	<b>49</b>
Prosedur Penyimpanan .....	49	Warehousing Procedures .....	49
Prosedur Distribusi .....	49	Distribution Procedures .....	49
<b>BAB 11 – PENGAWASAN MUTU .....</b>	<b>51</b>	<b>CHAPTER 11 – QUALITY CONTROLS.....</b>	<b>51</b>
Pengawasan Umum .....	51	General Controls .....	51

Pengujian Produk Antara dan BAO .	53	Testing of Intermediates and APIs .	53
Validasi Prosedur Analisis – lihat		Validation of Analytical Procedures	
BAB 12 .....	54	- see Section 12 .....	54
Sertifikat Analisis .....	54	Certificates of Analysis .....	54
Pemantauan Stabilitas BAO .....	55	Stability Monitoring of APIs .....	55
Penanganan Daluwarsa dan Uji		Expiry and Retest Dating .....	
Ulang .....	56	.....	56
Sampel Pertinggal .....	57	Reserve/Retention Samples .....	57
<b>BAB 12 – VALIDASI .....</b>	<b>58</b>	<b>CHAPTER 12 – VALIDATION .....</b>	<b>58</b>
Kebijakan Validasi .....	58	Validation Policy .....	58
Dokumentasi Validasi .....	58	Validation Documentation .....	58
Kualifikasi .....	59	Qualification .....	59
Pendekatan Validasi Proses.....	60	Approaches to Process Validation ..	60
Program Validasi Proses .....	61	Process Validation Program .....	61
Pengkajian Berkala Sistem Validasi		Periodic Review of Validated	
.....	62	Systems .....	62
Validasi Pembersihan .....	63	Cleaning Validation .....	63
Validasi Metode Analisis.....	65	Validation of Analytical Methods .....	65
<b>BAB 13 – PENGENDALIAN</b>		<b>CHAPTER 13 – CHANGE CONTROL</b>	
<b>PERUBAHAN .....</b>	<b>66</b>	.....	<b>66</b>
<b>BAB 14 – PENOLAKAN DAN</b>		<b>CHAPTER 14 – REJECTION AND</b>	
<b>PENGUNAAN KEMBALI</b>		<b>RE-USE OF</b>	
<b>BAHAN .....</b>	<b>68</b>	<b>MATERIAL .....</b>	<b>68</b>
Penolakan.....	68	Rejection .....	68
Pengolahan Ulang .....	68	Reprocessing .....	68
Pengerjaan Ulang.....	69	Reworking .....	69
Perolehan Kembali Bahan dan		Recovery of Materials and Solvents	
Pelarut .....	69	.....	69
Pengembalian.....	70	Returns .....	70
<b>BAB 15 – PENANGANAN KELUHAN</b>		<b>CHAPTER 15 – COMPLAINTS AND</b>	
<b>DAN PENARIKAN</b>		<b>RECALLS .....</b>	
<b>KEMBALI PRODUK .....</b>	<b>72</b>	.....	<b>72</b>
<b>BAB 16 – PABRIK (TERMASUK</b>		<b>CHAPTER 16 – CONTRACT</b>	
<b>LABORATORIUM)</b>		<b>MANUFACTURERS</b>	
<b>PENERIMA KONTRAK .....</b>	<b>74</b>	<b>(INCLUDING</b>	
<b>BAB 17 – AGEN, PERANTARA,</b>		<b>LABORATORIES) ...</b>	<b>74</b>
<b>PEDAGANG,</b>		<b>CHAPTER 17 – AGENTS,</b>	
<b>DISTRIBUTOR,</b>		<b>BROKERS,</b>	
<b>PERUSAHAAN</b>		<b>TRADERS,</b>	
<b>PENGEMASAN ULANG</b>		<b>DISTRIBUTORS,</b>	
<b>DAN PERUSAHAAN</b>		<b>REPACKERS AND</b>	
<b>PELABELAN ULANG .....</b>	<b>76</b>	<b>RELABELLERS .....</b>	<b>76</b>
Penerapan .....	76	Applicability .....	76
Ketertelusuran BAO dan Produk		Traceability of Distributed APIs and	
Antara yang Didistribusikan .....	76	Intermediates .....	76
Manajemen Mutu .....	77	Quality Management .....	77
Pengemasan Ulang, Pelabelan	77	Repackaging, Relabelling and	77

Ulang dan Penyimpanan BAO dan Produk Antara .....		Holding of APIs and Intermediates .	
Stabilitas .....	77	Stability .....	77
Transfer Informasi .....	78	Transfer of Information .....	78
Penanganan Keluhan dan Penarikan Kembali .....	78	Handling of Complaints and Recalls .....	78
Penanganan Produk Kembalian .....	79	Handling of Returns .....	79
<b>BAB 18 – PEDOMAN SPESIFIK UNTUK BAO YANG DIBUAT DENGAN KULTUR/ FERMENTASI SEL .....</b>	<b>80</b>	<b>CHAPTER 18 – SPECIFIC GUIDANCE FOR APIs MANUFACTURED BY CELL CULTURE/ FERMENTATION ....</b>	<b>80</b>
Umum .....	80	General .....	80
Pemeliharaan Bank Sel dan Penyimpanan Catatan .....	83	Cell Bank Maintenance and Record Keeping .....	83
Kultur Sel/ Fermentasi .....	83	Cell Culture/Fermentation .....	83
Pemanenan, Isolasi dan Pemurnian .....	85	Harvesting, Isolation and Purification .....	85
Langkah Penghilangan Viral/Inaktivasi .....	86	Viral Removal/Inactivation Steps ....	86
<b>BAB 19 – BAHAN AKTIF OBAT YANG DIGUNAKAN DALAM UJI KLINIS .....</b>	<b>87</b>	<b>CHAPTER 19 – APIs FOR USE IN CLINICAL TRIALS ..</b>	<b>87</b>
Umum .....	87	General .....	87
Mutu .....	87	Quality .....	87
Peralatan dan Fasilitas .....	88	Equipment and Facilities .....	88
Pengawasan Bahan Baku .....	88	Control of Raw Materials .....	88
Produksi .....	89	Production .....	89
Validasi .....	89	Validation .....	89
Perubahan .....	89	Changes .....	89
Pengawasan Laboratorium .....	89	Laboratory Controls .....	89
Dokumentasi .....	90	Documentation .....	90
<b>GLOSARIUM .....</b>	<b>91</b>	<b>GLOSSARY .....</b>	<b>91</b>



## BAB 1

# PENDAHULUAN

### Tujuan

Pedoman ini ditujukan untuk memberikan panduan mengenai Cara Pembuatan Bahan Aktif Obat yang Baik (CPBAOB) menurut sistem yang sesuai untuk mengelola mutu. Pedoman ini juga digunakan untuk membantu memastikan bahwa Bahan Aktif Obat (BAO) memenuhi persyaratan mutu dan kemurnian yang diklaim atau sifat yang dimilikinya.

Pada pedoman ini istilah “pembuatan” mencakup seluruh kegiatan penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi dari BAO dan pengawasan terkait. Pada pedoman ini, istilah “hendaklah” menyatakan rekomendasi yang diharapkan untuk dilaksanakan kecuali jika tidak dapat diterapkan, dimodifikasi menurut aneks lain yang relevan dengan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) atau digantikan dengan petunjuk alternatif untuk memperoleh tingkat pemastian mutu minimal yang setara.

Pedoman ini secara keseluruhan tidak mencakup aspek keselamatan kerja bagi personil yang terlibat dalam pembuatan, demikian juga aspek perlindungan lingkungan. Pengawasan tersebut adalah bagian tanggung jawab dari pabrik pembuat dan diatur oleh perundang-undangan nasional.

Pedoman ini tidak ditujukan untuk menetapkan persyaratan registrasi atau memodifikasi persyaratan farmakope dan tidak memengaruhi kewenangan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) untuk menetapkan persyaratan registrasi terkait BAO dalam konteks wewenang untuk memberikan ijin edar/ ijin industri. Seluruh komitmen terhadap dokumen registrasi harus dipenuhi.

## CHAPTER 1

# INTRODUCTION

### Objective

This document (Guide) is intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacturing of active pharmaceutical ingredients (APIs) under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that APIs meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

In this Guide the term “manufacturing” includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of APIs and the related controls. In this Guide the term “should” indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP), or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

This Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in the manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by national laws.

This Guide is not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and does not affect the ability of the National Agency of Drug and Food Control (NADFC) to establish specific registration requirements regarding APIs within the context of marketing/ manufacturing authorizations. All commitments in registration documents must be met.

## Ruang Lingkup

Pedoman ini berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan sebagai produk obat untuk manusia. Pedoman ini juga berlaku untuk pembuatan BAO steril hanya sampai pada tahap akhir sebelum BAO dibuat steril. Sterilisasi dan proses aseptik untuk mendapatkan BAO steril tidak dicakup dalam pedoman ini, namun hendaklah dilakukan sesuai dengan CPOB termasuk Aneks 1.

Pedoman ini mencakup BAO yang dibuat dengan cara sintesis kimia, ekstraksi, kultur jaringan/fermentasi, perolehan kembali atau kombinasi apa pun dari proses tersebut. Pedoman spesifik untuk BAO yang dibuat dengan kultur jaringan/fermentasi dijelaskan dalam Bab 18 Pedoman Spesifik untuk BAO yang Dibuat dengan Kultur Sel/ Fermentasi.

Pedoman ini tidak mencakup darah utuh dan plasma karena Pedoman CPOB edisi 2006 Aneks 5 Pembuatan Produk Darah menjelaskan persyaratan rinci untuk pengambilan dan pengujian darah. Namun, pedoman ini mencakup BAO yang dibuat dengan menggunakan darah atau plasma sebagai bahan awal. Sebagai tambahan, pedoman ini tidak berlaku untuk produk ruahan yang dikemas, namun berlaku untuk seluruh bahan awal aktif lain yang belum dijelaskan dalam Pedoman CPOB edisi 2006, khususnya Aneks 2 Pembuatan Produk Biologi, Aneks 3 Pembuatan Gas Medisinal dan Aneks 9 Pembuatan Radiofarmaka yang mencakup pedoman tambahan untuk jenis BAO tertentu dapat ditemukan.

Bab 19 BAO yang digunakan dalam Uji Klinis berisi panduan yang hanya berlaku untuk pembuatan BAO yang digunakan untuk pembuatan obat investigasi untuk uji klinis.

## Scope

This Guide applies to the manufacture of APIs for medicinal products for human use. It applies to the manufacture of sterile APIs only up to the point immediately prior to the APIs being rendered sterile. The sterilization and aseptic processing of sterile APIs are not covered, but should be performed in accordance with the principles and guideline of GMP as laid down in national legislations and interpreted in the Guideline on including its Annex 1.

This guidance covers APIs that are manufactured by chemical synthesis, extraction, cell culture/fermentation, recovery from natural sources, or any combination of these processes. Specific guidance for APIs manufactured by cell culture/fermentation is described in Chapter 18 Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/ Fermentation.

This Guide excludes whole blood and plasma as the Guideline on GMP edition 2006 Annex 5 Manufacture of Blood Products lays down the detailed requirements for the collection and testing of blood. However, it does include APIs that are produced using blood or plasma as raw materials. Finally, the Guide does not apply to bulk-packaged medicinal products. It applies to all other active starting materials subject to any derogations described in the annexes to the GMP Guide, in particular Annex 2 Manufacture of Biological Products, Annex 3 Manufacture of Medicinal Gases and Annex 9 Manufacture of Radiopharmaceuticals where supplementary guidance for certain types of API may be found.

Chapter 19 APIs for Use in Clinical Trials contains guidance that only applies to the manufacture of APIs used in the production of investigational medicinal products.

Pabrik pembuat hendaklah menetapkan dan mendokumentasikan landasan untuk tahap permulaan produksi BAO. Untuk proses sintesis, hal ini dikenal sebagai tahap "bahan awal BAO" mulai digunakan dalam proses. Untuk proses lain (misalnya fermentasi, ekstraksi, purifikasi dan lain sebagainya) landasan ini hendaklah ditetapkan berdasarkan kasus demi kasus. Tabel 1 adalah panduan untuk tahap di mana lazimnya bahan awal BAO mulai digunakan dalam proses.

Mulai tahap ini sampai seterusnya CPBAOB, sesuai yang ditetapkan dalam pedoman ini, hendaklah diterapkan pada tahap pembuatan produk antara dan/atau BAO. Hal ini termasuk validasi tahap proses kritis yang ditetapkan berdasarkan dampak terhadap mutu BAO. Namun, hendaklah dicatat fakta bahwa validasi tahap proses yang dipilih oleh pabrik pembuat tidak selalu terbatas pada tahap kritis.

Panduan dalam dokumen ini lazimnya diterapkan pada langkah yang ditunjukkan dengan warna abu-abu dalam Tabel 1. Hal ini tidak berarti bahwa semua langkah yang ditunjukkan harus dilaksanakan. Kepatuhan penerapan CPBAOB pada pembuatan BAO hendaklah meningkat sejalan dengan proses sejak tahap awal pembuatan BAO sampai tahap akhir, purifikasi dan pengemasan. Proses fisik BAO, misal granulasi, penyalutan atau manipulasi fisik dari ukuran partikel (misal penghalusan, mikronisasi) hendaklah dilakukan setidaknya sesuai standar pedoman ini. Pedoman CPBAOB tidak berlaku untuk tahapan sebelum bahan awal BAO yang ditetapkan mulai digunakan.

The manufacturer should designate and document the rationale for the point at which production of the API begins. For synthetic processes, this is known as the point at which "API Starting Materials" are entered into the process. For other processes (e.g. fermentation, extraction, purification, etc), this rationale should be established on a case-by-case basis. Table 1 gives guidance on the point at which the API Starting Material is normally introduced into the process.

From this point on, appropriate GMP as defined in this Guide should be applied to these intermediate and/or API manufacturing steps. This would include the validation of critical process steps determined to impact the quality of the API. However, it should be noted that the fact that a manufacturer chooses to validate a process step does not necessarily define that step as critical.

The guidance in this document would normally be applied to the steps shown in gray in Table 1. It does not imply that all steps shown should be completed. The stringency of GMP in API manufacturing should increase as the process proceeds from early API steps to final steps, purification, and packaging. Physical processing of APIs, such as granulation, coating or physical manipulation of particle size (e.g. milling, micronizing), should be conducted at least to the standards of this Guide. This GMP Guide does not apply to steps prior to the introduction of the defined "API Starting Material".

**Tabel 1: Aplikasi untuk Pedoman Pembuatan BAO**

Jenis Pembuatan	Penerapan Pedoman ini pada tahap (ditunjukkan dengan warna abu-abu) yang digunakan pada jenis pembuatan ini				
Pembuatan Kimiawi	Produksi Bahan Awal BAO	Pemasukan Bahan awal BAO ke dalam proses	Produksi Produk Antara	Isolasi dan Purifikasi	Proses Fisis dan Pengemasan
BAO yang berasal dari hewan	Pengumpulan organ, cairan atau jaringan	Pemotongan, pencampuran, dan/atau proses inisial/awal	Pemasukan Bahan awal BAO ke dalam proses	Isolasi dan Pemurnian	Proses Fisis dan Pengemasan
BAO yang diekstrak dari tanaman	Pengumpulan tanaman	Pemotongan dan ekstraksi awal/inisial	Pemasukan Bahan awal BAO ke dalam proses	Isolasi dan Pemurnian	Proses Fisis dan Pengemasan
Herbal hasil ekstrak yang digunakan sebagai BAO	Pengumpulan tanaman	Pemotongan dan ekstraksi awal/inisial		Ekstraksi Lanjutan	Proses Fisis dan Pengemasan
BAO yang mengandung potongan/irisian atau serbuk herbal	Pengumpulan tanaman dan/atau penanaman dan panen	Pemotongan/ pengirisan			Proses Fisis dan Pengemasan
Bioteknologi : Fermentasi/ kultur sel	Pengadaan bank sel induk dan bank sel kerja	Perawatan bank sel kerja	Kultur sel dan/atau fermentasi	Isolasi dan Pemurnian	Proses Fisis dan Pengemasan
Fermentasi "klasik" untuk memproduksi BAO	Pengadaan bank sel	Perawatan bank sel	Pemasukan sel ke dalam fermentasi	Isolasi dan Pemurnian	Proses Fisis dan Pengemasan

**Peningkatan persyaratan CPBAOB**



**Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing**

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical Processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical Processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical Processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical Processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical Processing, and packaging
Biotechnology: fermentation / cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical Processing, and packaging
"Classical" Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical Processing, and packaging

**Increasing GMP requirements**



## BAB 2

### MANAJEMEN MUTU

#### Prinsip

- 2.1 Mutu hendaklah menjadi tanggung jawab seluruh personil yang terlibat dalam pembuatan.
- 2.2 Tiap pabrik pembuat hendaklah mengadakan, mendokumentasikan dan menerapkan sistem yang efektif untuk mengelola mutu yang melibatkan partisipasi aktif manajemen dan personil pembuatan yang tepat.
- 2.3 Sistem untuk mengelola mutu hendaklah mencakup struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya serta kegiatan yang dibutuhkan untuk memastikan keyakinan bahwa BAO akan memenuhi spesifikasi yang dimaksud dalam hal mutu dan kemurnian. Semua kegiatan yang berkaitan dengan mutu hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan.
- 2.4 Hendaklah terdapat suatu unit mutu yang independen dari produksi dan memenuhi tanggung jawab pemastian mutu dan pengawasan mutu. Dalam hal ini unit pemastian mutu dan pengawasan mutu dapat dalam bentuk terpisah atau perorangan atau kelompok, tergantung dari ukuran dan struktur organisasi.
- 2.5 Personil yang berwenang untuk meluluskan produk antara dan BAO hendaklah ditentukan.
- 2.6 Seluruh kegiatan yang berkaitan dengan mutu hendaklah dicatat pada saat kegiatan tersebut dilakukan.
- 2.7 Tiap penyimpangan dari prosedur yang telah ditetapkan hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan. Penyimpangan kritis hendaklah

## CHAPTER 2

### QUALITY MANAGEMENT

#### Principles

- 2.1 Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing.
- 2.2 Each manufacturer should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel.
- 2.3 The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. All quality related activities should be defined and documented.
- 2.4 There should be a quality unit(s) that is independent of production and that fulfils both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.
- 2.5 The persons authorised to release intermediates and APIs should be specified.
- 2.6 All quality related activities should be recorded at the time they are performed.
- 2.7 Any deviation from established procedures should be documented and explained. Critical deviations should be investigated, and the

diselidiki dan penyelidikan serta kesimpulannya hendaklah didokumentasikan.

- 2.8 Hendaklah tidak ada bahan diluluskan atau digunakan sebelum evaluasi lengkap dengan hasil memuaskan oleh unit mutu kecuali terdapat sistem yang tepat yang memungkinkan untuk penggunaan semacam itu (misal pelulusan dalam status karantina seperti yang dijelaskan pada Butir 10.3 atau penggunaan bahan baku atau produk antara sambil menunggu penyelesaian evaluasi).
- 2.9 Hendaklah tersedia prosedur untuk memberitahukan secara tepat waktu kepada manajemen penanggung jawab sehubungan dengan inspeksi oleh BPOM, defisiensi CPBAOB yang serius, cacat produk dan tindakan yang terkait (misal keluhan yang berhubungan dengan mutu, penarikan kembali produk, tindakan oleh BPOM dan lain-lain).

### **Tanggung Jawab Unit Mutu**

- 2.10 Unit mutu hendaklah dilibatkan dalam semua hal yang berkaitan dengan mutu.
- 2.11 Unit mutu hendaklah mengkaji dan menyetujui semua dokumen yang berkaitan dengan mutu.
- 2.12 Tanggung jawab utama unit mutu yang independen hendaklah tidak didelegasikan. Tanggung jawab tersebut hendaklah dijelaskan secara tertulis dan hendaklah mencakup namun tidak perlu terbatas pada:
- a) meluluskan atau menolak BAO. Meluluskan atau menolak produk antara untuk penggunaan di luar pengawasan perusahaan pembuat;
  - b) mengadakan suatu sistem untuk meluluskan atau menolak bahan baku, produk antara, bahan pengemas dan label;

investigation and its conclusions should be documented.

- 2.8 No materials should be released or used before the satisfactory completion of evaluation by the quality unit(s) unless there are appropriate systems in place to allow for such use (e.g. release under quarantine as described in Section 10.3 or the use of raw materials or intermediates pending completion of evaluation).
- 2.9 Procedures should exist for notifying responsible management in a timely manner of NADFC inspections, serious GMP deficiencies, product defects and related actions (e.g. quality related complaints, recalls, NADFC actions, etc.).

### **Responsibilities of the Quality Unit(s)**

- 2.10 The quality unit(s) should be involved in all quality-related matters.
- 2.11 The quality unit(s) should review and approve all appropriate quality-related documents.
- 2.12 The main responsibilities of the independent quality unit(s) should not be delegated. These responsibilities should be described in writing and should include but not necessarily be limited to:
- a) releasing or rejecting all APIs. Releasing or rejecting intermediates for use outside the control of the manufacturing company;
  - b) establishing a system to release or reject raw materials, intermediates, packaging and labelling materials;

- |  |   |
|--|---|
| <p>c) mengkaji catatan bets produksi dan catatan laboratorium pengawasan mutu yang telah selesai terutama pada tahap proses kritis sebelum pelulusan BAO untuk distribusi;</p> <p>d) memastikan bahwa penyimpangan kritis diselidiki dan diselesaikan;</p> <p>e) menyetujui semua spesifikasi dan prosedur produksi induk;</p> <p>f) menyetujui semua prosedur yang berdampak terhadap mutu produk antara atau BAO;</p> <p>g) memastikan audit internal (inspeksi diri) dilakukan;</p> <p>h) menyetujui pabrik pembuat produk antara dan BAO berdasarkan kontrak;</p> <p>i) menyetujui perubahan yang berpotensi memengaruhi mutu produk antara atau BAO;</p> <p>j) mengkaji dan menyetujui protokol dan laporan validasi;</p> <p>k) memastikan bahwa keluhan yang berkaitan dengan mutu diselidiki dan diselesaikan;</p> <p>l) memastikan bahwa sistem yang efektif digunakan untuk perawatan dan kalibrasi peralatan kritis;</p> <p>m) memastikan bahwa bahan diuji dengan tepat dan hasil uji dilaporkan;</p> <p>n) memastikan ketersediaan data stabilitas yang sesuai untuk mendukung pengujian ulang atau tanggal daluwarsa dan kondisi penyimpanan BAO dan/ atau produk antara; dan</p> <p>o) melakukan pengkajian mutu produk (seperti yang didefinisikan pada Butir 2.16 – 2.17).</p> | <p>c) reviewing completed batch production and laboratory control records of critical process steps before release of the API for distribution;</p> <p>d) making sure that critical deviations are investigated and resolved;</p> <p>e) approving all specifications and master production instructions;</p> <p>f) approving all procedures impacting the quality of intermediates or APIs;</p> <p>g) making sure that internal audits (self-inspections) are performed;</p> <p>h) approving intermediate and API contract manufacturers;</p> <p>i) approving changes that potentially impact intermediate or API quality;</p> <p>j) reviewing and approving validation protocols and reports;</p> <p>k) making sure that quality related complaints are investigated and resolved;</p> <p>l) making sure that effective systems are used for maintaining and calibrating critical equipment;</p> <p>m) making sure that materials are appropriately tested and the results are reported;</p> <p>n) making sure that there is stability data to support retest or expiry dates and storage conditions on APIs and/or intermediates where appropriate; and</p> <p>o) performing product quality reviews (as defined in Section 2.16 – 2.17).</p> |
|--|---|

### Tanggung Jawab untuk Aktivitas Produksi

2.13 Tanggung jawab untuk kegiatan produksi hendaklah diuraikan secara tertulis dan hendaklah mencakup namun tidak perlu terbatas pada:

- a) menyiapkan, mengkaji, mengesahkan dan mendistribusikan instruksi (catatan bets) untuk produksi produk antara atau BAO sesuai prosedur tertulis;
- b) memproduksi BAO dan, bila perlu, produk antara sesuai instruksi (catatan bets) yang telah disetujui sebelumnya;
- c) mengkaji semua catatan bets produksi dan memastikan bahwa catatan tersebut telah lengkap dan ditandatangani;
- d) memastikan bahwa semua penyimpangan produksi dilaporkan dan dievaluasi serta penyimpangan kritis diselidiki dan kesimpulan dicatat;
- e) memastikan bahwa fasilitas produksi telah bersih dan bila perlu didisinfeksi;
- f) memastikan bahwa kalibrasi yang dibutuhkan dilaksanakan dan catatannya disimpan;
- g) memastikan bahwa bangunan dan fasilitas serta peralatan dirawat dan catatan disimpan;
- h) memastikan bahwa protokol dan laporan validasi dikaji dan disetujui;
- i) mengevaluasi usulan perubahan produk, proses atau peralatan; dan
- j) memastikan bahwa fasilitas dan peralatan baru dan, bila perlu, peralatan hasil modifikasi telah dikualifikasi.

### Responsibility for Production Activities

2.13 The responsibility for production activities should be described in writing, and should include but not necessarily be limited to:

- a) preparing, reviewing, approving and distributing the instructions for the production of intermediates or APIs according to written procedures;
- b) producing APIs and, when appropriate, intermediates according to preapproved instructions;
- c) reviewing all production batch records and ensuring that these are completed and signed;
- d) making sure that all production deviations are reported and evaluated and that critical deviations are investigated and the conclusions are recorded;
- e) making sure that production facilities are clean and when appropriate disinfected;
- f) making sure that the necessary calibrations are performed and records kept;
- g) making sure that the premises and equipment are maintained and records kept;
- h) making sure that validation protocols and reports are reviewed and approved;
- i) evaluating proposed changes in product, process or equipment; and
- j) making sure that new and, when appropriate, modified facilities and equipment are qualified.

**Audit Internal (Inspeksi Diri)**

- 2.14 Dalam rangka memverifikasi pemenuhan terhadap persyaratan CPBAOB hendaklah dilakukan audit internal secara berkala sesuai jadwal yang telah disetujui.
- 2.15 Temuan audit dan tindakan perbaikan hendaklah didokumentasikan serta disampaikan kepada manajemen penanggungjawab perusahaan untuk menjadi perhatiannya. Tindakan perbaikan yang telah disetujui hendaklah diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

**Pengkajian Mutu Produk**

- 2.16 Pengkajian mutu BAO secara berkala hendaklah dilaksanakan dengan tujuan untuk memverifikasi konsistensi proses. Pengkajian ini hendaklah dilaksanakan tiap tahun dan didokumentasikan serta hendaklah mencakup paling sedikit:
- a) pengkajian hasil pengawasan-selama-proses yang kritis;
  - b) pengkajian semua bets yang gagal memenuhi spesifikasi yang ditetapkan;
  - c) pengkajian semua penyimpangan kritis atau ketidaksesuaian dan penyelidikan terkait;
  - d) pengkajian tiap perubahan yang dilakukan terhadap proses atau metode analisis;
  - e) pengkajian hasil program pemantauan stabilitas;
  - f) pengkajian produk kembalian, keluhan dan penarikan produk terkait mutu; dan
  - g) pengkajian apakah tindakan perbaikan telah memadai.

**Internal Audits (Self Inspection)**

- 2.14 In order to verify compliance with the principles of GMP for APIs, regular internal audits should be performed in accordance with an approved schedule.
- 2.15 Audit findings and corrective actions should be documented and brought to the attention of responsible management of the firm. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

**Product Quality Review**

- 2.16 Regular quality reviews of APIs should be conducted with the objective of verifying the consistency of the process. Such reviews should normally be conducted and documented annually and should include at least:
- a) a review of critical in-process control and critical API test results;
  - b) a review of all batches that failed to meet established specification(s);
  - c) a review of all critical deviations or non-conformances and related investigations;
  - d) a review of any changes carried out to the processes or analytical methods;
  - e) a review of results of the stability monitoring program;
  - f) a review of all quality-related returns, complaints and recalls; and
  - g) a review of adequacy of corrective actions.

2.17 Hasil pengkajian tersebut hendaklah dievaluasi dan dibuat penilaian apakah tindakan perbaikan atau validasi ulang perlu dilakukan. Alasan untuk tindakan perbaikan tersebut hendaklah didokumentasikan. Tindakan perbaikan yang disetujui hendaklah diselesaikan secara tepat waktu dan efektif.

2.17 The results of this review should be evaluated and an assessment made of whether corrective action or any revalidation should be undertaken. Reasons for such corrective action should be documented. Agreed corrective actions should be completed in a timely and effective manner.

### Bab 3

## PERSONALIA

### Kualifikasi Personil

- 3.1 Hendaklah tersedia personil dalam jumlah yang cukup, terqualifikasi dengan pendidikan, pelatihan dan/ atau pengalaman yang tepat untuk melakukan dan mengawasi pembuatan produk antara dan BAO.
- 3.2 Tanggung jawab seluruh personil yang terlibat dalam pembuatan produk antara dan BAO hendaklah ditetapkan secara tertulis.
- 3.3 Pelatihan hendaklah dilakukan secara berkala oleh personil yang terqualifikasi dan hendaklah meliputi, minimal, kegiatan tertentu yang dilakukan karyawan dan aspek CPBAOB yang berkaitan dengan fungsi karyawan tersebut. Catatan pelatihan hendaklah disimpan. Pelatihan hendaklah dinilai secara periodik.

### Higiene Perorangan

- 3.4 Personil hendaklah menerapkan sanitasi yang baik dan kebiasaan sehat.
- 3.5 Personil hendaklah mengenakan pakaian bersih dan sesuai untuk kegiatan pembuatan di mana mereka terlibat dan bila perlu, pakaian ini hendaklah diganti. Pakaian pelindung tambahan, seperti penutup kepala, wajah, tangan dan lengan hendaklah dikenakan jika diperlukan, untuk melindungi produk antara dan BAO dari kontaminasi.
- 3.6 Personil hendaklah menghindari kontak langsung dengan produk antara atau BAO.

### Chapter 3

## PERSONNEL

### Personnel Qualifications

- 3.1 There should be an adequate number of personnel qualified by appropriate education, training and/or experience to perform and supervise the manufacture of intermediates and APIs.
- 3.2 The responsibilities of all personnel engaged in the manufacture of intermediates and APIs should be specified in writing.
- 3.3 Training should be regularly conducted by qualified individuals and should cover, at a minimum, the particular operations that the employee performs and GMP as it relates to the employee's functions. Records of training should be maintained. Training should be periodically assessed.

### Personnel Hygiene

- 3.4 Personnel should practice good sanitation and health habits.
- 3.5 Personnel should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, should be worn when necessary, to protect intermediates and APIs from contamination.
- 3.6 Personnel should avoid direct contact with intermediates or APIs.

- |   |   |
|---|---|
| <p>3.7 Merokok, makan, minum, mengunyah dan menyimpan makanan hendaknya dibatasi pada area tertentu yang telah ditetapkan yang terpisah dari area pembuatan.</p> <p>3.8 Personil yang menderita penyakit infeksi atau memiliki luka terbuka pada permukaan yang terpapar di tubuh hendaknya tidak melaksanakan kegiatan yang dapat memengaruhi mutu BAO. Tiap personil yang kapanpun terlihat (melalui baik pemeriksaan medis maupun pengamatan supervisor) memiliki tanda-tanda sakit atau luka terbuka hendaknya tidak dilibatkan dalam kegiatan di mana kondisi kesehatan dapat merugikan mutu BAO sampai kondisinya pulih atau personil medis yang terqualifikasi memutuskan bahwa keterlibatan personil tersebut tidak akan membahayakan keamanan atau mutu BAO.</p> | <p>3.7 Smoking, eating, drinking, chewing and the storage of food should be restricted to certain designated areas separate from the manufacturing areas.</p> <p>3.8 Personnel suffering from an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body should not engage in activities that could result in compromising the quality of APIs. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions should be excluded from activities where the health condition could adversely affect the quality of the APIs until the condition is corrected or qualified medical personnel determine that the person's inclusion would not jeopardize the safety or quality of the APIs.</p> |
|---|---|

### Konsultan

- 3.9 Konsultan yang memberikan konsultasi untuk pembuatan dan pengawasan produk antara atau BAO hendaknya memiliki pendidikan, pelatihan dan pengalaman atau kombinasi dari yang di atas untuk memberikan konsultasi di bidang mana mereka ditugaskan.
- 3.10 Catatan mengenai nama, alamat, kualifikasi dan jenis pelayanan yang disediakan oleh konsultan tersebut hendaknya disimpan.

### Consultants

- 3.9 Consultants advising on the manufacture and control of intermediates or APIs should have sufficient education, training, and experience, or any combination thereof, to advise on the subject for which they are retained.
- 3.10 Records should be maintained stating the name, address, qualifications, and type of service provided by these consultants.

## Bab 4

# BANGUNAN DAN FASILITAS

## Desain dan Konstruksi

- 4.1 Bangunan dan fasilitas yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah berlokasi, didesain dan dikonstruksikan untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan agar sesuai dengan tipe dan tahap pembuatan. Fasilitas hendaklah juga didesain untuk meminimalisasi potensi kontaminasi. Jika spesifikasi mikrobiologis telah ditetapkan untuk produk antara atau BAO, fasilitas hendaklah juga didesain untuk membatasi paparan ke kontaminan mikrobiologis yang tidak diharapkan sebagaimana seharusnya.
- 4.2 Bangunan dan fasilitas hendaklah memiliki ruang yang cukup untuk penempatan peralatan dan bahan secara teratur untuk mencegah campur-baur dan kontaminasi.
- 4.3 Apabila peralatan tersebut (contoh sistem tertutup atau *contained*) memberikan proteksi yang cukup terhadap bahan, peralatan tersebut dapat ditempatkan diluar ruangan.
- 4.4 Alur bahan dan personil di dalam bangunan atau fasilitas hendaklah didesain untuk mencegah campur-baur atau kontaminasi.
- 4.5 Hendaklah ada area yang ditetapkan atau sistem pengendalian lain untuk kegiatan berikut:
- penerimaan, identifikasi, pengambilan sampel dan karantina bahan yang datang, penundaan pelulusan atau penolakan;

## Chapter 4

# BUILDINGS AND FACILITIES

## Design and Construction

- 4.1 Buildings and facilities used in the manufacture of intermediates and APIs should be located, designed, and constructed to facilitate cleaning, maintenance, and operations as appropriate to the type and stage of manufacture. Facilities should also be designed to minimize potential contamination. Where microbiological specifications have been established for the intermediate or API, facilities should also be designed to limit exposure to objectionable microbiological contaminants as appropriate.
- 4.2 Buildings and facilities should have adequate space for the orderly placement of equipment and materials to prevent mix-ups and contamination.
- 4.3 Where the equipment itself (e.g., closed or contained systems) provides adequate protection of the material, such equipment can be located outdoors.
- 4.4 The flow of materials and personnel through the building or facilities should be designed to prevent mix-ups or contamination.
- 4.5 There should be defined areas or other control systems for the following activities:
- receipt, identification, sampling, and quarantine of incoming materials, pending release or rejection;

- |   |   |
|---|---|
| <p>b) karantina sebelum pelulusan atau penolakan produk antara atau BAO;</p> <p>c) pengambilan sampel produk antara dan BAO;</p> <p>d) penyimpanan bahan yang ditolak sebelum disposisi selanjutnya (misal: pengembalian, pengolahan ulang atau pemusnahan);</p> <p>e) penyimpanan bahan yang diluluskan;</p> <p>f) kegiatan produksi;</p> <p>g) kegiatan pengemasan dan pemberian label; dan</p> <p>h) kegiatan laboratorium</p> | <p>b) quarantine before release or rejection of intermediates and APIs;</p> <p>c) sampling of intermediates and APIs;</p> <p>d) holding rejected materials before further disposition (e.g., return, reprocessing or destruction);</p> <p>e) storage of released materials;</p> <p>f) production operations;</p> <p>g) packaging and labelling operations; and</p> <p>h) laboratory operations.</p> |
|---|---|
- 
- |   |  |
|---|--|
| <p>4.6 Fasilitas toilet dan pencucian bersih yang cukup jumlahnya hendaklah disediakan untuk personil. Fasilitas pencucian tersebut hendaklah dilengkapi dengan air panas dan air dingin sesuai dengan kebutuhan, sabun atau deterjen, udara pengering atau handuk sekali pakai. Fasilitas pencucian dan toilet hendaklah terpisah dari area pembuatan tetapi mudah dicapai. Fasilitas yang cukup jumlahnya untuk mandi dan/atau ganti baju hendaklah disediakan, bila diperlukan.</p> <p>4.7 Area/kegiatan laboratorium lazimnya hendaklah dipisahkan dari area produksi. Beberapa area laboratorium, khususnya yang digunakan untuk pengawasan-selama-proses dapat ditempatkan di area produksi, dengan pertimbangan bahwa kegiatan proses produksi tidak berdampak merugikan terhadap akurasi pengukuran laboratorium dan demikian juga laboratorium serta kegiatannya tidak berdampak merugikan terhadap proses produksi atau produk antara atau BAO.</p> | <p>4.6 Adequate, clean washing and toilet facilities should be provided for personnel. These washing facilities should be equipped with hot and cold water as appropriate, soap or detergent, air driers or single service towels. The washing and toilet facilities should be separate from, but easily accessible to, manufacturing areas. Adequate facilities for showering and/or changing clothes should be provided, when appropriate.</p> <p>4.7 Laboratory areas/operations should normally be separated from production areas. Some laboratory areas, in particular those used for in-process controls, can be located in production areas, provided the operations of the production process do not adversely affect the accuracy of the laboratory measurements, and the laboratory and its operations do not adversely affect the production process or intermediate or API.</p> |
|---|--|

### Sarana Penunjang

- 4.8 Semua sarana penunjang yang dapat memengaruhi mutu produk (misal uap panas, gas, udara bertekanan dan sistem tata udara) hendaklah dikualifikasi dan dipantau sebagaimana seharusnya dan hendaklah diambil tindakan bila batas dilampaui. Gambar teknik sistem penunjang hendaklah tersedia.
- 4.9 Sistem ventilasi, filtrasi dan pembuangan udara yang memadai hendaklah tersedia, di mana diperlukan. Sistem tersebut hendaklah didesain dan dikonstruksikan untuk meminimalisasi risiko kontaminasi dan kontaminasi silang serta hendaklah mencakup peralatan untuk pengendalian tekanan udara, mikroorganisme (bila diperlukan), debu, kelembaban dan suhu, sebagaimana seharusnya sesuai tahap pembuatan. Perhatian khusus hendaklah diberikan pada area di mana BAO terpapar ke lingkungan.
- 4.10 Jika udara diresirkulasi ke area produksi, hendaklah diambil tindakan yang tepat untuk mengendalikan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.
- 4.11 Pemipaan yang dipasang secara permanen hendaklah diidentifikasi dengan benar. Hal ini dapat dicapai dengan mengidentifikasi masing-masing jalur, dokumentasi, sistem kendali komputer atau dengan alternatif lain. Pemipaan hendaklah ditempatkan untuk menghindari risiko kontaminasi produk antara atau BAO.
- 4.12 Drainase hendaklah memiliki ukuran yang memadai dan hendaklah dilengkapi dengan *air break* atau alat yang sesuai untuk mencegah aliran balik, sebagaimana seharusnya.

### Utilities

- 4.8 All utilities that could impact on product quality (e.g. steam, gases, compressed air, and heating, ventilation and air conditioning) should be qualified and appropriately monitored and action should be taken when limits are exceeded. Drawings for these utility systems should be available.
- 4.9 Adequate ventilation, air filtration and exhaust systems should be provided, where appropriate. These systems should be designed and constructed to minimise risks of contamination and cross-contamination and should include equipment for control of air pressure, microorganisms (if appropriate), dust, humidity, and temperature, as appropriate to the stage of manufacture. Particular attention should be given to areas where APIs are exposed to the environment.
- 4.10 If air is recirculated to production areas, appropriate measures should be taken to control risks of contamination and cross-contamination.
- 4.11 Permanently installed pipework should be appropriately identified. This can be accomplished by identifying individual lines, documentation, computer control systems, or alternative means. Pipework should be located to avoid risks of contamination of the intermediate or API.
- 4.12 Drains should be of adequate size and should be provided with an air break or a suitable device to prevent back-siphonage, when appropriate.

**Air**

- 4.13 Air yang digunakan untuk proses pembuatan BAO hendaklah ditunjukkan kesesuaiannya dengan tujuan penggunaannya.
- 4.14 Kecuali ada justifikasi lain, air untuk proses hendaklah minimal memenuhi persyaratan World Health Organization (WHO) untuk mutu air minum.
- 4.15 Apabila air minum tidak memenuhi persyaratan untuk menjamin mutu BAO dan dibutuhkan spesifikasi mutu air secara kimiawi dan/atau mikrobiologi yang lebih ketat, hendaklah ditetapkan spesifikasi yang sesuai untuk sifat fisika/kimiawi, angka mikroba total, organisme yang tidak diharapkan dan endotoksin.
- 4.16 Apabila air yang digunakan pada proses, diolah oleh pabrik pembuat untuk mencapai mutu yang ditetapkan, proses pengolahan hendaklah divalidasi dan dipantau dengan batas bertindak yang tepat.
- 4.17 Apabila pabrik pembuat BAO non-steril baik bertujuan maupun mengklaim bahwa BAO tersebut sesuai untuk digunakan pada proses lanjutan untuk memproduksi obat (produk) steril, air yang digunakan untuk tahap isolasi dan pemurnian akhir hendaklah dipantau dan dikendalikan terhadap angka mikroba total, organisme yang tidak diharapkan dan endotoksin.

**Containment**

- 4.18 Area produksi yang didedikasikan, yang dapat mencakup fasilitas, unit pengendali udara dan/atau peralatan proses, hendaklah digunakan untuk produksi bahan dengan sensitivitas tinggi, misal golongan penisilin atau sefalosporin.
- 4.19 Area produksi yang didedikasikan

**Water**

- 4.13 Water used in the manufacture of APIs should be demonstrated to be suitable for its intended use.
- 4.14 Unless otherwise justified, process water should, at a minimum, meet World Health Organization (WHO) guidelines for drinking (potable) water quality.
- 4.15 If drinking (potable) water is insufficient to assure API quality, and tighter chemical and/or microbiological water quality specifications are called for, appropriate specifications for physical/chemical attributes, total microbial counts, objectionable organisms and/or endotoxins should be established.
- 4.16 Where water used in the process is treated by the manufacturer to achieve a defined quality, the treatment process should be validated and monitored with appropriate action limits.
- 4.17 Where the manufacturer of a non-sterile API either intends or claims that it is suitable for use in further processing to produce a sterile drug (medicinal) product, water used in the final isolation and purification steps should be monitored and controlled for total microbial counts, objectionable organisms, and endotoxins.

**Containment**

- 4.18 Dedicated production areas, which can include facilities, air handling equipment and/or process equipment, should be employed in the production of highly sensitizing materials, such as penicillins or cephalosporins.
- 4.19 Dedicated production areas should

hendaklah juga dipertimbangkan jika bahan yang bersifat infeksius atau mempunyai aktivitas farmakologis atau toksik tinggi digunakan (misal steroid tertentu atau agen anti-kanker sitotoksik) kecuali tersedia prosedur inaktivasi dan/atau pembersihan yang tervalidasi dan terpelihara.

- 4.20 Tindakan yang tepat hendaklah ditetapkan dan diterapkan untuk mencegah kontaminasi silang dari personil, bahan dan lain-lain yang berpindah dari satu area yang didedikasikan ke area lain.
- 4.21 Semua kegiatan produksi (termasuk penimbangan, penggilingan atau pengemasan) dari bahan sangat toksik nonbahan farmasi, misal herbisida dan pestisida, hendaklah tidak dilakukan dengan menggunakan bangunan dan/atau peralatan untuk memproduksi BAO. Penanganan dan penyimpanan bahan sangat toksik nonbahan farmasi tersebut hendaklah terpisah dari BAO.

### **Pencahayaan**

- 4.22 Pencahayaan yang cukup hendaklah tersedia di semua area untuk memudahkan pembersihan, perawatan dan kegiatan yang benar.

### **Penanganan Limbah**

- 4.23 Limbah cair, limbah padat dan limbah lain (misal: produk sampingan padat, cair atau gas hasil pembuatan) di- dan dari bangunan serta area sekitar hendaklah dibuang secara aman, tepat waktu dan bersih. Wadah dan/atau pipa untuk limbah hendaklah diidentifikasi secara jelas.

### **Sanitasi dan Perawatan**

- 4.24 Bangunan yang digunakan untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah dirawat dan diperbaiki dengan cara yang sesuai serta dijaga

also be considered when material of an infectious nature or high pharmacological activity or toxicity is involved (e.g., certain steroids or cytotoxic anti-cancer agents) unless validated inactivation and/or cleaning procedures are established and maintained.

- 4.20 Appropriate measures should be established and implemented to prevent cross-contamination from personnel, materials, etc. moving from one dedicated area to another.
- 4.21 Any production activities (including weighing, milling, or packaging) of highly toxic non-pharmaceutical materials such as herbicides and pesticides should not be conducted using the buildings and/or equipment being used for the production of APIs. Handling and storage of these highly toxic nonpharmaceutical materials should be separate from APIs.

### **Lighting**

- 4.22 Adequate lighting should be provided in all areas to facilitate cleaning, maintenance, and proper operations.

### **Waste Management**

- 4.23 Sewage, refuse, and other waste (e.g., solids, liquids, or gaseous by-products from manufacturing) in and from buildings and the immediate surrounding area should be disposed of in a safe, timely, and sanitary manner. Containers and/or pipes for waste material should be clearly identified.

### **Sanitation and Maintenance**

- 4.24 Buildings used in the manufacture of intermediates and APIs should be properly maintained and repaired and kept in a clean condition.

dalam kondisi bersih.

- |      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| 4.25 | Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan yang mencakup tanggung jawab sanitasi dan menjelaskan jadwal, metode dan peralatan pembersihan serta bahan pembersih yang digunakan untuk pembersihan gedung dan fasilitas.                                      | 4.25 | Written procedures should be established assigning responsibility for sanitation and describing the cleaning schedules, methods, equipment, and materials to be used in cleaning buildings and facilities.  |
| 4.26 | Jika diperlukan prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk penggunaan bahan rodentisida, insektisida, fungisida, fumigasi, pembersih dan sanitasi untuk mencegah kontaminasi terhadap alat, bahan baku, bahan pengemas/ label, produk antara dan BAO. | 4.26 | When necessary, written procedures should also be established for the use of suitable rodenticides, insecticides, fungicides, fumigating agents, and cleaning and sanitizing agents to prevent the contamination of equipment, raw materials, packaging/labelling materials, intermediates, and APIs. |

## PERALATAN PROSES

### Desain dan Konstruksi

- 5.1 Peralatan yang digunakan pada pembuatan produk antara dan BAO hendaklah memiliki desain yang sesuai dan ukuran yang memadai serta diletakkan sesuai dengan tujuan penggunaan, pembersihan, sanitasi (jika diperlukan) dan perawatan.
- 5.2 Peralatan hendaklah dikonstruksikan sedemikian rupa sehingga permukaan yang bersentuhan dengan bahan baku, produk antara atau BAO tidak mengubah mutu produk antara dan BAO menjadi di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan.
- 5.3 Peralatan produksi hendaklah hanya digunakan dalam rentang operasional yang telah terqualifikasi.
- 5.4 Peralatan utama (misal: reaktor, tangki penyimpanan) dan jalur proses yang terpasang permanen yang digunakan selama produksi produk antara atau BAO hendaklah diidentifikasi dengan tepat.
- 5.5 Semua bahan yang berhubungan dengan pengoperasian peralatan, seperti pelumas, cairan pemanas atau pendingin, hendaklah tidak bersentuhan langsung dengan produk antara atau BAO yang dapat mengubah mutu menjadi di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan. Semua penyimpangan dari hal tersebut hendaklah dievaluasi untuk memastikan bahwa tidak ada efek yang merugikan berkaitan dengan kesesuaian dari tujuan penggunaan bahan. Jika memungkinkan hendaklah digunakan pelumas dan oli berkualitas *food grade*.

## PROCESS EQUIPMENT

### Design and Construction

- 5.1 Equipment used in the manufacture of intermediates and APIs should be of appropriate design and adequate size, and suitably located for its intended use, cleaning, sanitization (where appropriate), and maintenance.
- 5.2 Equipment should be constructed so that surfaces that contact raw materials, intermediates, or APIs do not alter the quality of the intermediates and APIs beyond the official or other established specifications.
- 5.3 Production equipment should only be used within its qualified operating range.
- 5.4 Major equipment (e.g., reactors, storage containers) and permanently installed processing lines used during the production of an intermediate or API should be appropriately identified.
- 5.5 Any substances associated with the operation of equipment, such as lubricants, heating fluids or coolants, should not contact intermediates or APIs so as to alter their quality beyond the official or other established specifications. Any deviations from this should be evaluated to ensure that there are no detrimental effects upon the fitness for purpose of the material. Wherever possible, food grade lubricants and oils should be used.

- 5.6 Jika diperlukan hendaklah digunakan peralatan dengan sistem tertutup atau terkungkung (*contained*). Jika digunakan peralatan terbuka atau bila peralatan dibuka, hendaklah diambil tindakan pencegahan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi.
- 5.7 Hendaklah tersedia gambar teknik terbaru untuk peralatan dan instalasi kritis (misal: sistem instrumentasi dan penunjang)

#### Perawatan dan Pembersihan Peralatan

- 5.8 Jadwal dan prosedur (termasuk penunjukan penanggung jawab) hendaklah ditetapkan untuk program perawatan peralatan.
- 5.9 Prosedur tertulis hendaklah ditetapkan untuk pembersihan peralatan dan pelulusan untuk penggunaannya dalam proses pembuatan produk antara dan BAO. Prosedur pembersihan hendaklah cukup rinci agar operator mampu membersihkan tiap jenis peralatan secara efektif dan reproduisibel. Prosedur ini hendaklah mencakup:
- penunjukan penanggung jawab untuk pembersihan peralatan;
  - jadwal pembersihan, jika diperlukan, termasuk jadwal sanitasi;
  - deskripsi lengkap untuk metode dan bahan, termasuk pengenceran dari bahan pembersih yang digunakan untuk membersihkan peralatan;
  - jika sesuai, instruksi untuk membongkar dan merakit kembali tiap komponen peralatan untuk memastikan pembersihan yang benar;
  - instruksi untuk memindahkan atau menghilangkan identifikasi bets sebelumnya;

- 5.6 Closed or contained equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used, or equipment is opened, appropriate precautions should be taken to minimize the risk of contamination.
- 5.7 A set of current drawings should be maintained for equipment and critical installations (e.g., instrumentation and utility systems).

#### Equipment Maintenance and Cleaning

- 5.8 Schedules and procedures (including assignment of responsibility) should be established for the preventative maintenance of equipment.
- 5.9 Written procedures should be established for cleaning of equipment and its subsequent release for use in the manufacture of intermediates and APIs. Cleaning procedures should contain sufficient details to enable operators to clean each type of equipment in a reproducible and effective manner. These procedures should include:
- assignment of responsibility for cleaning of equipment;
  - cleaning schedules, including, where appropriate, sanitizing schedules;
  - a complete description of the methods and materials, including dilution of cleaning agents used to clean equipment;
  - when appropriate, instructions for disassembling and reassembling each article of equipment to ensure proper cleaning;
  - instructions for the removal or obliteration of previous batch identification;

- |   |  |
|---|--|
| <p>f) instruksi untuk melindungi peralatan bersih dari kontaminasi sebelum digunakan;</p> <p>g) inspeksi kebersihan pada peralatan segera sebelum digunakan, jika dapat diterapkan; dan</p> <p>h) penetapan waktu maksimal antara proses selesai dan pembersihan peralatan, jika sesuai.</p>  | <p>f) instructions for the protection of clean equipment from contamination prior to use;</p> <p>g) inspection of equipment for cleanliness immediately before use, if practical; and</p> <p>h) establishing the maximum time that may elapse between the completion of processing and equipment cleaning, when appropriate.</p> |
| <p>5.10 Peralatan dan perkakas kerja (<i>utensil</i>) hendaklah bersih, disimpan dan, di mana perlu, disanitasi atau disterilisasi untuk mencegah kontaminasi atau suatu bahan terbawa yang dapat mengubah mutu produk antara atau BAO di luar spesifikasi resmi atau spesifikasi lain yang ditetapkan.</p>   | <p>5.10 Equipment and utensils should be cleaned, stored, and, where appropriate, sanitized or sterilized to prevent contamination or carry-over of a material that would alter the quality of the intermediate or API beyond the official or other established specifications.</p>  |
| <p>5.11 Apabila peralatan ditujukan untuk produksi yang berkesinambungan atau <i>campaign production</i> dari batch yang berurutan dari produk antara atau BAO yang sama, peralatan hendaklah dibersihkan pada interval yang sesuai untuk menghindari pembentukan atau cemaran terbawa (misal: hasil degradasi atau mikroorganisme pada tingkat yang tidak diinginkan).</p> | <p>5.11 Where equipment is assigned to continuous production or campaign production of successive batches of the same intermediate or API, equipment should be cleaned at appropriate intervals to prevent build-up and carry-over of contaminants (e.g. degradants or objectionable levels of micro-organisms).</p>             |
| <p>5.12 Peralatan yang tidak didedikasikan untuk satu produk hendaklah dibersihkan setelah produksi bahan yang berbeda untuk menghindari kontaminasi silang.</p>  | <p>5.12 Non-dedicated equipment should be cleaned between production of different materials to prevent cross-contamination.</p>  |
| <p>5.13 Kriteria penerimaan untuk residu dan pemilihan prosedur pembersihan dan bahan pembersih hendaklah ditetapkan dan dijustifikasi.</p>   | <p>5.13 Acceptance criteria for residues and the choice of cleaning procedures and cleaning agents should be defined and justified.</p>  |
| <p>5.14 Peralatan hendaklah diidentifikasi sesuai dengan bahan/produk sebelumnya dan status kebersihannya dengan cara yang sesuai.</p>  | <p>5.14 Equipment should be identified as to its contents and its cleanliness status by appropriate means.</p>   |

**Kalibrasi**

- 5.15 Peralatan untuk pengendalian, penimbangan, pengukuran, pemantauan dan pengujian yang kritis untuk memastikan mutu produk antara atau BAO hendaklah dikalibrasi sesuai dengan prosedur tertulis dan jadwal yang ditetapkan.
- 5.16 Kalibrasi peralatan hendaklah dilakukan dengan menggunakan standar yang dapat ditelusur terhadap standar yang tersertifikasi, jika ada.
- 5.17 Catatan kalibrasi tersebut hendaklah disimpan.
- 5.18 Status kalibrasi terkini untuk peralatan kritis hendaklah diketahui dan dapat diverifikasi.
- 5.19 Instrumen yang tidak memenuhi kriteria kalibrasi hendaklah tidak digunakan.
- 5.20 Penyimpangan dari standar kalibrasi yang telah disetujui untuk instrumen kritis hendaklah diselidiki untuk menentukan apakah hal tersebut kemungkinan dapat berdampak pada mutu produk antara atau BAO yang dibuat menggunakan alat tersebut sejak kalibrasi terakhir.

**Sistem Komputerisasi**

- 5.21 Sistem komputerisasi yang berkaitan dengan Cara Pembuatan yang Baik hendaklah divalidasi. Kedalaman dan lingkup validasi tergantung dari keragaman, kompleksitas dan kekritisannya aplikasi komputerisasi.
- 5.22 Kualifikasi instalasi dan kualifikasi operasional yang benar hendaklah menunjukkan kesesuaian perangkat keras dan perangkat lunak komputer sesuai peruntukannya.
- 5.23 Perangkat lunak yang tersedia secara komersial yang telah dikualifikasi tidak memerlukan tingkat pengujian yang

**Calibration**

- 5.15 Control, weighing, measuring, monitoring and test equipment that is critical for assuring the quality of intermediates or APIs should be calibrated according to written procedures and an established schedule.
- 5.16 Equipment calibrations should be performed using standards traceable to certified standards, if existing.
- 5.17 Records of these calibrations should be maintained.
- 5.18 The current calibration status of critical equipment should be known and verifiable.
- 5.19 Instruments that do not meet calibration criteria should not be used.
- 5.20 Deviations from approved standards of calibration on critical instruments should be investigated to determine if these could have had an impact on the quality of the intermediate(s) or API(s) manufactured using this equipment since the last successful calibration.

**Computerized Systems**

- 5.21 GMP related computerized systems should be validated. The depth and scope of validation depends on the diversity, complexity and criticality of the computerized application.
- 5.22 Appropriate installation qualification and operational qualification should demonstrate the suitability of computer hardware and software to perform assigned tasks.
- 5.23 Commercially available software that has been qualified does not require the same level of testing. If an

- sama. Jika sistem yang ada belum divalidasi pada saat instalasi, validasi retrospektif dapat dilakukan apabila tersedia dokumentasi yang sesuai.
- 5.24 Sistem komputerisasi hendaklah memiliki fungsi kontrol yang memadai untuk mencegah akses yang tidak diotorisasi atau perubahan terhadap data. Hendaklah ada fungsi kontrol untuk mencegah penghilangan data (misal sistem dimatikan dan data tidak terekam). Hendaklah tersedia catatan dari tiap perubahan data yang dibuat, pemasukan data sebelumnya, siapa yang melakukan perubahan dan bilamana perubahan tersebut dilakukan.
- 5.25 Prosedur tertulis hendaklah tersedia untuk pengoperasian dan perawatan sistem komputerisasi.
- 5.26 Bila data kritis dimasukkan secara manual, hendaklah tersedia pemeriksaan tambahan terhadap akurasi dari masukan data tersebut. Hal ini dapat dilakukan oleh operator kedua atau oleh sistem itu sendiri.
- 5.27 Insiden yang berkaitan dengan sistem komputerisasi yang dapat berdampak terhadap mutu produk antara atau BAO atau kehandalan dari catatan atau hasil pengujian hendaklah dicatat dan diinvestigasi.
- 5.28 Perubahan terhadap sistem komputerisasi hendaklah dilakukan sesuai dengan prosedur perubahan dan hendaklah secara resmi disahkan, didokumentasikan dan diuji. Catatan dari semua perubahan tersebut, termasuk modifikasi dan pengembangan yang dibuat terhadap perangkat keras, perangkat lunak dan komponen kritis lain dari sistem hendaklah disimpan. Catatan tersebut hendaklah menunjukkan bahwa sistem dirawat dalam kondisi yang tervalidasi.
- existing system was not validated at time of installation, a retrospective validation could be conducted if appropriate documentation is available.
- 5.24 Computerized systems should have sufficient controls to prevent unauthorized access or changes to data. There should be controls to prevent omissions in data (e.g. system turned off and data not captured). There should be a record of any data change made, the previous entry, who made the change, and when the change was made.
- 5.25 Written procedures should be available for the operation and maintenance of computerized systems.
- 5.26 Where critical data are being entered manually, there should be an additional check on the accuracy of the entry. This can be done by a second operator or by the system itself.
- 5.27 Incidents related to computerized systems that could affect the quality of intermediates or APIs or the reliability of records or test results should be recorded and investigated.
- 5.28 Changes to the computerized system should be made according to a change procedure and should be formally authorized, documented and tested. Records should be kept of all changes, including modifications and enhancements made to the hardware, software and any other critical component of the system. These records should demonstrate that the system is maintained in a validated state.

- 5.29 Apabila sistem rusak atau gagal yang menyebabkan kehilangan catatan secara permanen, hendaklah tersedia suatu sistem *back-up*. Suatu cara untuk memastikan perlindungan terhadap data hendaklah ditetapkan untuk seluruh sistem komputerisasi.
- 5.30 Data dapat dicatat dengan cara lain sebagai tambahan terhadap sistem komputer.
- 5.29 If system breakdowns or failures would result in the permanent loss of records, a back-up system should be provided. A means of ensuring data protection should be established for all computerized systems.
- 5.30 Data can be recorded by a second means in addition to the computer system.

## Bab 6

# DOKUMENTASI DAN CATATAN

### Spesifikasi dan Sistem Dokumentasi

- 6.1 Seluruh dokumen yang berhubungan dengan pembuatan produk antara atau BAO hendaklah disiapkan, dikaji, disetujui dan didistribusikan sesuai dengan prosedur tertulis. Dokumen tersebut dapat dalam bentuk kertas atau elektronik.
- 6.2 Penerbitan, revisi, penggantian dan penarikan seluruh dokumen hendaklah terkendali dengan memelihara riwayat revisi.
- 6.3 Hendaklah dibuat prosedur untuk penyimpanan seluruh dokumen yang sesuai (misal: laporan riwayat penyusunan, laporan *scale-up*, laporan transfer teknis, laporan validasi proses, catatan pelatihan, catatan produksi, catatan pengawasan dan catatan distribusi). Lama penyimpanan dari dokumen tersebut hendaklah ditetapkan.
- 6.4 Semua catatan produksi, pengawasan dan distribusi hendaklah disimpan minimal 1 tahun setelah tanggal daluwarsa bets. Untuk BAO dengan tanggal pengujian ulang catatan hendaklah disimpan minimal 3 tahun setelah bets secara lengkap didistribusikan
- 6.5 Jika ada yang harus diisi dalam suatu catatan, pengisian tersebut hendaklah dibuat - sehingga tidak bisa dihapus - pada tempat yang disediakan untuk pengisian tersebut segera setelah aktivitas dilakukan dan hendaklah mencantumkan personil yang mengisi catatan tersebut. Koreksi terhadap pengisian hendaklah ditandatangani dan dibubuhi tanggal serta

## Chapter 6

# DOCUMENTATION AND RECORDS

### Documentation System

- 6.1 All documents related to the manufacture of intermediates or APIs should be prepared, reviewed, approved and distributed according to written procedures. Such documents can be in paper or electronic form.
- 6.2 The issuance, revision, superseding and withdrawal of all documents should be controlled with maintenance of revision histories.
- 6.3 A procedure should be established for retaining all appropriate documents (e.g., development history reports, scale-up reports, technical transfer reports, process validation reports, training records, production records, control records, and distribution records). The retention periods for these documents should be specified.
- 6.4 All production, control, and distribution records should be retained for at least 1 year after the expiry date of the batch. For APIs with retest dates, records should be retained for at least 3 years after the batch is completely distributed.
- 6.5 When entries are made in records, these should be made indelibly in spaces provided for such entries, directly after performing the activities, and should identify the person making the entry. Corrections to entries should be dated and signed and leave the original entry still readable.

membiarkan data aslinya tetap terbaca.

- 6.6 Selama periode penyimpanan catatan asli atau kopinya hendaklah selalu tersedia di tempat aktivitas tersebut berlangsung. Catatan yang dapat diambil kembali dengan cepat dari lokasi lain secara elektronik atau cara lain diperbolehkan.
- 6.7 Spesifikasi, instruksi, prosedur dan catatan dapat disimpan baik asli maupun dalam bentuk *true copies* seperti fotokopi, *microfilm*, *microfiche* atau reproduksi akurat lain dari catatan asli. Jika teknik reduksi seperti catatan *microfilm* atau elektronik digunakan, peralatan pengambilan kembali yang sesuai dan alat untuk memproduksi *hardcopy* hendaklah tersedia dalam keadaan siap pakai.
- 6.8 Spesifikasi hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan untuk bahan baku, produk antara, jika diperlukan, BAO serta label dan bahan pengemas. Di samping itu, spesifikasi mungkin diperlukan untuk beberapa bahan tertentu lain, seperti alat bantu proses, gasket atau bahan lain yang digunakan selama produksi produk antara atau BAO yang secara kritis dapat memengaruhi mutu. Kriteria penerimaan hendaklah ditetapkan dan didokumentasikan untuk pengawasan-selama-proses.
- 6.9 Apabila tanda tangan elektronik digunakan dalam dokumen, hal tersebut hendaklah diotentikkan dan aman.

#### Catatan Penggunaan dan Pembersihan Peralatan

- 6.10 Catatan penggunaan, pembersihan, sanitasi dan/atau sterilisasi dan perawatan peralatan utama hendaklah menunjukkan tanggal, waktu (jika sesuai), produk dan nomor batch tiap batch yang diproses dalam alat tersebut

6.6 During the retention period, originals or copies of records should be readily available at the establishment where the activities described in such records occurred. Records that can be promptly retrieved from another location by electronic or other means are acceptable.

6.7 Specifications, instructions, procedures, and records can be retained either as originals or as true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records. Where reduction techniques such as microfilming or electronic records are used, suitable retrieval equipment and a means to produce a hard copy should be readily available.

6.8 Specifications should be established and documented for raw materials, intermediates where necessary, APIs, and labelling and packaging materials. In addition, specifications may be appropriate for certain other materials, such as process aids, gaskets, or other materials used during the production of intermediates or APIs that could critically impact on quality. Acceptance criteria should be established and documented for in-process controls.

6.9 If electronic signatures are used on documents, they should be authenticated and secure.

#### Equipment Cleaning and Use Record

- 6.10 Records of major equipment use, cleaning, sanitization and/or sterilization and maintenance should show the date, time (if appropriate), product, and batch number of each batch processed in the equipment,

serta personil yang melakukan pembersihan dan perawatan

and the person who performed the cleaning and maintenance.

6.11 Jika alat didedikasikan untuk pembuatan satu produk antara atau BAO, catatan peralatan individu tidak diperlukan bila bets produk antara atau BAO mengikuti urutan yang dapat ditelusuri. Pada kasus di mana digunakan peralatan yang didedikasikan, catatan pembersihan, perawatan dan penggunaan dapat menjadi bagian dari catatan bets atau dibuat terpisah.

6.11 If equipment is dedicated to manufacturing one intermediate or API, then individual equipment records are not necessary if batches of the intermediate or API follow in traceable sequence. In cases where dedicated equipment is employed, the records of cleaning, maintenance, and use can be part of the batch record or maintained separately.

#### **Catatan Bahan Baku, Produk Antara, Label dan Bahan Pengemas Bahan Aktif Obat**

#### **Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials**

6.12 Catatan hendaklah disimpan yang meliputi:

6.12 Records should be maintained including:

- a) nama pabrik pembuat, identitas dan kuantitas tiap pengiriman dari tiap bets bahan baku, produk antara atau bahan pengemas dan label untuk BAO; nama pemasok, nomor kontrol pemasok, jika diketahui, atau nomor identifikasi lain, penerimaan dan tanggal penerimaan;
- b) hasil pengujian yang dilakukan dan kesimpulannya;
- c) catatan penelusuran penggunaan bahan;
- d) dokumentasi pengujian dan pengkajian bahan pengemas dan label BAO untuk kesesuaian dengan spesifikasi yang telah ditetapkan; dan
- e) keputusan akhir mengenai bahan baku, produk antara atau bahan pengemas dan label BAO yang ditolak.

- a) the name of the manufacturer, identity and quantity of each shipment of each batch of raw materials, intermediates or labelling and packaging materials for API's; the name of the supplier; the supplier's control number(s), if known, or other identification number; the number allocated on receipt; and the date of receipt;
- b) the results of any test or examination performed and the conclusions derived from this;
- c) records tracing the use of materials;
- d) documentation of the examination and review of API labelling and packaging materials for conformity with established specifications; and
- e) the final decision regarding rejected raw materials, intermediates or API labelling and packaging materials.

6.13 Label induk (yang disetujui) hendaklah dirawat sebagai pembanding terhadap

6.13 Master (approved) labels should be maintained for comparison to issued

label yang diterbitkan/digunakan.

labels.

### **Prosedur Produksi Induk (Catatan Produksi dan Pengawasan Induk)**

### **Master Production Procedures (Master Production and Control Records)**

- 6.14 Untuk memastikan keseragaman dari betas ke betas, prosedur produksi induk untuk tiap produk antara dan BAO hendaklah disiapkan, diberi tanggal dan ditandatangani oleh satu orang dan secara independen diperiksa, diberi tanggal dan ditandatangani oleh orang dari unit mutu.
- 6.15 Prosedur produksi induk hendaklah mencakup:
- a) nama produk antara atau BAO yang dibuat dan kode referensi untuk mengidentifikasi dokumen, jika berlaku;
  - b) daftar lengkap bahan baku dan produk antara yang ditandai oleh nama atau kode khusus untuk mengidentifikasi karakteristik mutu yang khusus;
  - c) pernyataan akurat mengenai kuantitas atau rasio tiap bahan baku atau produk antara yang digunakan, termasuk satuan ukur. Jika kuantitas tidak tetap, perhitungan untuk tiap ukuran betas atau laju produksi hendaklah dicakup. Variasi terhadap jumlah hendaklah disediakan bila dijustifikasi;
  - d) lokasi produksi dan peralatan produksi utama yang digunakan;
  - e) prosedur produksi yang rinci, termasuk:
    - urutan yang harus diikuti;
    - rentang parameter proses yang harus digunakan;
    - instruksi pengambilan sampel dan pengawasan-selama-proses disertai dengan kriteria penerimaannya,

- 6.14 To ensure uniformity from batch to batch, master production procedures for each intermediate and API should be prepared, dated, and signed by one person and independently checked, dated, and signed by a person in the quality unit(s).
- 6.15 Master production procedures should include:
- a) the name of the intermediate or API being manufactured and an identifying document reference code, if applicable;
  - b) a complete list of raw materials and intermediates designated by names or codes sufficiently specific to identify any special quality characteristics;
  - c) an accurate statement of the quantity or ratio of each raw material or intermediate to be used, including the unit of measure. Where the quantity is not fixed, the calculation for each batch size or rate of production should be included. Variations to quantities should be provided they are justified;
  - d) the production location and major production equipment to be used;
  - e) detailed production procedures, including the:
    - sequences to be followed;
    - ranges of process parameters to be used;
    - sampling instructions and in-process controls with their acceptance criteria, where appropriate;

sebagaimana mestinya;

- batas waktu penyelesaian dari tiap tahap proses dan/ atau keseluruhan proses sebagaimana mestinya; dan
  - rentang hasil yang diharapkan pada tahapan proses atau waktu yang sesuai;
- f) bilamana perlu, catatan khusus dan tindakan pencegahan yang harus diikuti atau rujukan silang; dan
- g) instruksi untuk penyimpanan produk antara atau BAO untuk memastikan kesesuaiannya untuk penggunaan, termasuk bahan pengemas dan label serta kondisi penyimpanan khusus dengan batas waktu, jika perlu.
- time limits for completion of individual processing steps and/or the total process, where appropriate; and
  - expected yield ranges at appropriate phases of processing or time;
- a) where appropriate, special notations and precautions to be followed, or cross-references to these; and
- b) the instructions for storage of the intermediate or API to assure its suitability for use, including the labeling and packaging materials and special storage conditions with time limits, where appropriate.

#### **Catatan Bets Produksi (Catatan Produksi dan Pengawasan Bets)**

- 6.16 Catatan bets produksi hendaklah dibuat untuk tiap produk antara dan BAO serta hendaklah mencakup informasi yang lengkap yang berhubungan dengan produksi dan pengawasan tiap bets. Catatan bets produksi hendaklah diperiksa sebelum diterbitkan untuk memastikan bahwa catatan bets produksi tersebut adalah dari versi yang benar dan merupakan reproduksi akurat yang sah dari prosedur produksi induk yang sesuai. Jika catatan bets produksi dihasilkan dari bagian yang terpisah dari dokumen induk maka dokumen tersebut hendaklah mencakup rujukan kepada prosedur produksi induk yang berlaku.
- 6.17 Catatan ini hendaklah diberi nomor dengan nomor bets atau nomor identifikasi yang unik, diberi tanggal dan ditandatangani pada saat diterbitkan. Pada produksi yang berkesinambungan, kode produk

#### **Batch Production Records (Batch Production and Control Records)**

- 6.16 Batch production records should be prepared for each intermediate and API and should include complete information relating to the production and control of each batch. The batch production record should be checked before issuance to assure that it is the correct version and a legible accurate reproduction of the appropriate master production procedure. If the batch production record is produced from a separate part of the master document, that document should include a reference to the current master production procedure being used.
- 6.17 These records should be numbered with a unique batch or identification number, dated and signed when issued. In continuous production, the product code together with the date and time can serve as the unique

beserta tanggal dan waktu dapat menjadi identitas yang unik sampai nomor akhir diberikan

identifier until the final number is allocated.

6.18 Dokumentasi penyelesaian tiap tahap yang signifikan pada catatan produksi bets (catatan produksi dan pengawasan bets) hendaklah mencakup :

6.18 Documentation of completion of each significant step in the batch production records (batch production and control records) should include:

- a) tanggal dan, jika sesuai, waktu;
- b) identitas peralatan utama (misal: reaktor, alat pengering, alat penggiling dan lain-lain) yang digunakan;
- c) identifikasi spesifik tiap batch, mencakup berat, ukuran dan nomor bets bahan baku, produk antara atau bahan-bahan yang diproses ulang yang digunakan selama pengolahan;
- d) hasil nyata yang dicatat untuk parameter proses kritis;
- e) pengambilan sampel yang dilakukan;
- f) tanda tangan personil yang melakukan dan personil yang secara langsung mengawasi atau memeriksa tiap tahap kritis selama aktivitas;
- g) hasil pengujian selama-proses dan laboratorium;
- h) hasil nyata pada tahap atau waktu yang sesuai;
- i) deskripsi pengemasan dan label untuk produk antara atau BAO;
- j) spesimen label BAO atau produk antara jika dibuat untuk tujuan komersial;
- k) penyimpangan yang dicatat, hasil evaluasi, investigasi (bila dilakukan) atau acuan terhadap

- a) dates and, when appropriate, times;
- b) identity of major equipment (e.g., reactors, driers, mills, etc.) used;
- c) specific identification of each batch, including weights, measures, and batch numbers of raw materials, intermediates, or any reprocessed materials used during manufacturing;
- d) actual results recorded for critical process parameters;
- e) any sampling performed;
- f) signatures of the persons performing and directly supervising or checking each critical step in the operation;
- g) in-process and laboratory test results;
- h) actual yield at appropriate phases or times;
- i) description of packaging and label for intermediate or API;
- j) label specimen of API or intermediate if made commercially available;
- k) any deviation noted, its evaluation, investigation conducted (if appropriate) or

investigasi tersebut jika disimpan terpisah; dan

reference to that investigation if stored separately; and

l) hasil pengujian untuk pelulusan.

l) results of release testing.

6.19 Prosedur tertulis hendaklah disusun dan diikuti untuk melakukan investigasi penyimpangan yang kritis atau kegagalan suatu batch dari produk antara atau BAO untuk memenuhi spesifikasi. Investigasi hendaklah diperluas terhadap batch lain yang mungkin berhubungan dengan kegagalan atau penyimpangan yang spesifik.

6.19 Written procedures should be established and followed for investigating critical deviations or the failure of a batch of intermediate or API to meet specifications. The investigation should extend to other batches that may have been associated with the specific failure or deviation.

### Catatan Pengawasan Mutu

### Quality Control Records

6.20 Catatan Pengawasan Mutu hendaklah mencakup data lengkap yang diperoleh dari seluruh pengujian yang dilakukan untuk memastikan pemenuhan spesifikasi dan standar yang ditetapkan, termasuk pengujian dan penetapan kadar sebagai berikut:

6.20 Quality control records should include complete data derived from all tests conducted to ensure compliance with established specifications and standards, including examinations and assays, as follows:

a) deskripsi sampel yang diterima untuk pengujian, termasuk nama bahan atau sumber, nomor batch atau kode lain yang membedakan, tanggal pengambilan sampel dan, jika sesuai, jumlah dan tanggal sampel diterima untuk diuji;

a) a description of samples received for testing, including the material name or source, batch number or other distinctive code, date sample was taken, and, where appropriate, the quantity and date the sample was received for testing;

b) pernyataan dari atau rujukan kepada tiap metode pengujian yang digunakan;

b) a statement of or reference to each test method used;

c) pernyataan berat atau ukuran sampel yang digunakan untuk

c) a statement of the weight or measure of sample used for each

tiap pengujian sebagaimana tercantum pada metode; data atau rujukan silang kepada penyiapan dan pengujian baku pembandingan, reagen dan larutan baku;

test as described by the method; data on or cross-reference to the preparation and testing of reference standards, reagents and standard solutions;

d) catatan lengkap seluruh data mentah yang dihasilkan dari tiap pengujian, termasuk grafik, *chart*

d) a complete record of all raw data generated during each test, in addition to graphs, charts, and

- |   |   |
|---|---|
| <p>dan spektrum dari instrumentasi laboratorium yang diidentifikasi dengan benar untuk menunjukkan bahan spesifik dan bets yang diuji;</p>                                    | <p>spectra from laboratory instrumentation, properly identified to show the specific material and batch tested;</p>   |
| <p>e) catatan seluruh perhitungan yang dilakukan sehubungan dengan pengujian, termasuk, sebagai contoh, satuan ukur, faktor konversi dan faktor kesetaraan;</p>               | <p>e) a record of all calculations performed in connection with the test, including, for example, units of measure, conversion factors, and equivalency factors;</p>            |
| <p>f) pernyataan hasil pengujian dan perbandingannya terhadap kriteria penerimaan yang ditetapkan;</p>  | <p>f) a statement of the test results and how they compare with established acceptance criteria;</p>  |
| <p>g) tanda tangan personil yang melakukan tiap pengujian dan tanggal pengujian dilakukan; dan</p>  | <p>g) the signature of the person who performed each test and the date(s) the tests were performed; and</p>   |
| <p>h) tanggal dan tanda tangan orang kedua yang menunjukkan bahwa catatan asli telah dikaji terhadap akurasi, kelengkapan dan pemenuhan terhadap standar yang ditetapkan.</p> | <p>h) the date and signature of a second person showing that the original records have been reviewed for accuracy, completeness, and compliance with established standards.</p> |
| <p>6.21 Catatan lengkap hendaklah dipelihara untuk:</p>   | <p>6.21 Complete records should also be maintained for:</p>   |
| <p>a) modifikasi terhadap metode analisis yang ditetapkan;</p>  | <p>a) any modifications to an established analytical method;</p>  |
| <p>b) kalibrasi periodik dari instrumen laboratorium, peralatan, alat ukur dan alat pencatat;</p>   | <p>b) periodic calibration of laboratory instruments, apparatus, gauges, and recording devices;</p>   |
| <p>c) seluruh pengujian stabilitas yang dilakukan terhadap BAO; dan</p>   | <p>c) all stability testing performed on APIs; and</p>  |
| <p>d) investigasi terhadap Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS).</p>  | <p>d) Out-of-Specification (OOS) investigations.</p>  |

### Pengkajian Catatan Bets Produksi

- 6.22 Prosedur tertulis untuk pengkajian dan persetujuan catatan produksi bets dan catatan pengawasan mutu, mencakup pengemasan dan pelabelan, hendaklah dibuat dan dipatuhi, untuk menentukan pemenuhan produk

### Batch Production Record Review

- 6.22 Written procedures should be established and followed for the review and approval of batch production and quality control records, including packaging and labeling, to determine compliance of

- antara atau BAO dengan spesifikasi yang ditetapkan sebelum suatu batch diluluskan atau didistribusikan.
- 6.23 Catatan produksi batch dan catatan pengawasan mutu dari tahap proses kritis hendaklah dikaji dan disetujui oleh unit mutu sebelum suatu batch BAO diluluskan atau didistribusikan. Catatan produksi dan catatan pengawasan mutu dari tahap proses tidak kritis dapat dikaji oleh personel produksi yang terqualifikasi atau unit lain mengikuti prosedur yang disetujui oleh unit mutu.
- 6.24 Seluruh laporan penyimpangan, investigasi dan HULS hendaklah dikaji sebagai bagian dari pengkajian catatan batch sebelum batch diluluskan.
- 6.25 Unit mutu dapat mendelegasikan tanggung jawab dan otoritasnya kepada unit produksi untuk pelulusan produk antara, kecuali untuk produk antara yang akan dikirim di luar pengawasan pabrik pembuat.
- the intermediate or API with established specifications before a batch is released or distributed.
- 6.23 Batch production and quality control records of critical process steps should be reviewed and approved by the quality unit(s) before an API batch is released or distributed. Production and quality control records of non-critical process steps can be reviewed by qualified production personnel or other units following procedures approved by the quality unit(s).
- 6.24 All deviation, investigation, and OOS reports should be reviewed as part of the batch record review before the batch is released.
- 6.25 The quality unit(s) can delegate to the production unit the responsibility and authority for release of intermediates, except for those shipped outside the control of the manufacturing company.

## PENGELOLAAN BAHAN

### Pengawasan Secara Umum

- 7.1 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, penyimpanan, penanganan, pengambilan sampel, pengujian dan pelulusan atau penolakan bahan.
- 7.2 Pabrik pembuat produk antara dan/atau BAO hendaklah memiliki sistem untuk mengevaluasi pemasok bahan kritis.
- 7.3 Bahan hendaklah dibeli, berdasarkan spesifikasi yang disetujui, dari satu atau lebih pemasok yang disetujui oleh unit mutu.
- 7.4 Jika pemasok dari suatu bahan yang kritis bukan pabrik pembuat bahan tersebut, nama dan alamat pabrik pembuat hendaklah diketahui oleh pabrik pembuat produk antara dan/atau BAO.
- 7.5 Perubahan sumber pasokan bahan baku yang kritis hendaklah diperlakukan menurut Bab 13 Pengendalian Perubahan.

### Penerimaan dan Karantina

- 7.6 Pada saat kedatangan bahan dan sebelum diterima, tiap wadah atau kelompok wadah dari bahan hendaklah diperiksa secara visual terhadap pelabelan yang benar (termasuk korelasi antara nama yang digunakan oleh pemasok dan nama *in-house*, jika hal ini berbeda), kerusakan wadah, segel yang putus dan bukti kerusakan atau kontaminasi. Bahan hendaklah dikarantina sampai bahan tersebut diambil sampelnya, diuji dengan cara yang sesuai dan

## MATERIALS MANAGEMENT

### General Controls

- 7.1 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, storage, handling, sampling, testing, and approval or rejection of materials.
- 7.2 Manufacturers of intermediates and/or APIs should have a system for evaluating the suppliers of critical materials.
- 7.3 Materials should be purchased, against an agreed specification, from a supplier or suppliers approved by the quality unit(s).
- 7.4 If the supplier of a critical material is not the manufacturer of that material, the name and address of that manufacturer should be known by the intermediate and/or API manufacturer.
- 7.5 Changing the source of supply of critical raw materials should be treated according to Chapter 13 Change Control.

### Receipt and Quarantine

- 7.6 Upon receipt and before acceptance, each container or grouping of containers of materials should be examined visually for correct labeling (including correlation between the name used by the supplier and the in-house name, if these are different), container damage, broken seals and evidence of tampering or contamination. Materials should be held under quarantine until they have been sampled, examined or tested as appropriate, and released for use.

diluluskan untuk digunakan.

- |      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| 7.7  | Sebelum bahan yang datang dicampur dengan stok yang ada (misal: pelarut atau stok di dalam <i>silo</i> ), bahan tersebut hendaklah diidentifikasi dengan benar, diuji jika perlu dan diluluskan. Prosedur hendaklah tersedia untuk mencegah salah masuknya bahan yang datang ke dalam stok yang ada.      | 7.7  | Before incoming materials are mixed with existing stocks (e.g., solvents or stocks in silos), they should be identified as correct, tested, if appropriate, and released. Procedures should be available to prevent discharging incoming materials wrongly into the existing stock.           |
| 7.8  | Jika pengiriman produk ruahan dilakukan dengan tangker yang tidak didedikasikan untuk satu produk, hendaklah ada jaminan tidak ada kontaminasi silang yang berasal dari tangker. Cara untuk memberikan jaminan ini dapat mencakup satu atau lebih hal sebagai berikut :                                   | 7.8  | If bulk deliveries are made in non-dedicated tankers, there should be assurance of no cross-contamination from the tanker. Means of providing this assurance could include one or more of the following:  |
|      | a) sertifikat pembersihan;  |      | a) certificate of cleaning;   |
|      | b) pengujian untuk impuritas sesepora; dan  |      | b) testing for trace impurities; and  |
|      | c) audit terhadap pemasok.  |      | c) audit of the supplier.   |
| 7.9  | Wadah penyimpanan besar dan manifold pendamping serta lajur pengisian dan pengeluarannya hendaklah diidentifikasi semestinya.   | 7.9  | Large storage containers, and their attendant manifolds, filling and discharge lines should be appropriately identified.  |
| 7.10 | Tiap wadah atau kelompok wadah (bets) dari bahan hendaklah ditandai dan diidentifikasi dengan suatu nomor kode, nomor bets atau nomor penerimaan yang berbeda. Nomor ini hendaklah digunakan untuk mencatat disposisi tiap bets. Hendaklah ada suatu sistem untuk mengidentifikasi status dari tiap bets. | 7.10 | Each container or grouping of containers (batches) of materials should be assigned and identified with a distinctive code, batch, or receipt number. This number should be used in recording the disposition of each batch. A system should be in place to identify the status of each batch. |

### **Pengambilan Sampel dan Pengujian Bahan Produksi yang Datang**

- 7.11 Hendaklah dilakukan sedikitnya satu pengujian untuk membuktikan identitas tiap bets bahan, kecuali bahan yang diuraikan pada Butir 7.13. Sertifikat Analisis dari pemasok dapat digunakan sebagai pengganti

### **Sampling and Testing of Incoming Production Materials**

- 7.11 At least one test to verify the identity of each batch of material should be conducted, with the exception of the materials described below in Section 7.13. A supplier's Certificate of Analysis can be used in place of

pelaksanaan pengujian yang lain, dengan ketentuan bahwa pabrik pembuat memiliki suatu sistem untuk mengevaluasi pemasok.

- 7.12 Persetujuan pemasok hendaklah mencakup evaluasi yang memberikan bukti yang cukup (misal: riwayat mutu) bahwa pabrik pembuat dapat secara konsisten menyediakan bahan yang memenuhi spesifikasi. Analisis lengkap hendaklah dilakukan terhadap minimal tiga bets sebelum mengurangi pengujian *in-house*. Akan tetapi, minimal, hendaklah dilakukan analisis lengkap pada interval yang sesuai dan dibandingkan dengan sertifikat analisis. Keandalan dari sertifikat analisis hendaklah diperiksa dengan rentang waktu teratur.
- 7.13 Alat bantu proses, bahan baku berbahaya atau sangat beracun, bahan khusus lain atau bahan yang ditransfer ke unit lain yang berada dalam kendali perusahaan tidak perlu diuji apabila diperoleh Sertifikat Analisis dari pabrik pembuat, yang menunjukkan bahwa bahan baku tersebut memenuhi spesifikasi yang ditetapkan. Pemeriksaan visual terhadap wadah, label dan catatan nomor bets hendaklah memudahkan penetapan identitas bahan tersebut. Pengabaian pengujian-di-tempat (terhadap) bahan tersebut hendaklah dijustifikasi dan didokumentasikan.
- 7.14 Sampel hendaklah mewakili bets bahan dari mana bahan tersebut diambil. Metode pengambilan sampel hendaklah menetapkan jumlah wadah dan bagian mana dari wadah yang diambil untuk sampel, serta jumlah bahan yang diambil untuk sampel dari tiap wadah. Jumlah wadah untuk sampel dan ukuran sampel hendaklah berdasarkan pola pengambilan sampel dengan mempertimbangkan kekritisan bahan, variabilitas bahan, riwayat mutu pemasok dan jumlah yang dibutuhkan untuk analisis.
- 7.12 Supplier approval should include an evaluation that provides adequate evidence (e.g., past quality history) that the manufacturer can consistently provide material meeting specifications. Full analyses should be conducted on at least three batches before reducing in-house testing. However, as a minimum, a full analysis should be performed at appropriate intervals and compared with the Certificates of Analysis. Reliability of Certificates of Analysis should be checked at regular intervals.
- 7.13 Processing aids, hazardous or highly toxic raw materials, other special materials, or materials transferred to another unit within the company's control do not need to be tested if the manufacturer's Certificate of Analysis is obtained, showing that these raw materials conform to established specifications. Visual examination of containers, labels, and recording of batch numbers should help in establishing the identity of these materials. The lack of on-site testing for these materials should be justified and documented.
- 7.14 Samples should be representative of the batch of material from which they are taken. Sampling methods should specify the number of containers to be sampled, which part of the container to sample, and the amount of material to be taken from each container. The number of containers to sample and the sample size should be based upon a sampling plan that takes into consideration the criticality of the material, material variability, past quality history of the supplier, and the quantity needed for analysis.

7.15 Pengambilan sampel hendaklah dilakukan di lokasi yang ditentukan dan berdasarkan prosedur yang dirancang untuk mencegah kontaminasi dari bahan yang diambil untuk sampel dan kontaminasi dari bahan yang lain.

7.16 Wadah dari mana sampel diambil hendaklah dibuka secara hati-hati dan segera ditutup kembali. Wadah tersebut hendaklah ditandai untuk menunjukkan bahwa sampel telah diambil.

### Penyimpanan

7.17 Bahan hendaklah ditangani dan disimpan sedemikian rupa untuk mencegah degradasi, kontaminasi dan kontaminasi silang.

7.18 Bahan yang disimpan dalam *fiber drum*, kantong atau kotak hendaklah tidak diletakkan langsung di atas lantai dan, apabila sesuai, diberikan ruang yang memudahkan pembersihan dan pemeriksaan.

7.19 Bahan hendaklah disimpan pada kondisi dan waktu yang tidak memberikan dampak buruk terhadap mutu, serta dikendalikan sehingga stok yang paling lama digunakan lebih dulu.

7.20 Bahan tertentu dalam wadah yang sesuai dapat disimpan di luar bangunan, asalkan label identitas tetap terbaca dan wadah dibersihkan semestinya sebelum dibuka dan digunakan.

7.21 Bahan yang ditolak hendaklah diidentifikasi dan dikendalikan dengan suatu sistem karantina yang dirancang untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi dalam pembuatan.

### Reevaluasi

7.22 Bahan hendaklah direvaluasi sebagaimana mestinya untuk

7.15 Sampling should be conducted at defined locations and by procedures designed to prevent contamination of the material sampled and contamination of other materials.

7.16 Containers from which samples are withdrawn should be opened carefully and subsequently reclosed. They should be marked to indicate that a sample has been taken.

### Storage

7.17 Materials should be handled and stored in a manner to prevent degradation, contamination, and cross-contamination.

7.18 Materials stored in fiber drums, bags, or boxes should be stored off the floor and, when appropriate, suitably spaced to permit cleaning and inspection.

7.19 Materials should be stored under conditions and for a period that have no adverse affect on their quality, and should normally be controlled so that the oldest stock is used first.

7.20 Certain materials in suitable containers can be stored outdoors, provided identifying labels remain legible and containers are appropriately cleaned before opening and use.

7.21 Rejected materials should be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their unauthorized use in manufacturing.

### Re-evaluation

7.22 Materials should be re-evaluated as appropriate to determine their

menentukan kesesuaian penggunaan (misal: setelah penyimpanan yang lama atau pemaparan terhadap panas atau kelembaban).

suitability for use (e.g., after prolonged storage or exposure to heat or humidity).

<b>PRODUKSI DAN PENGAWASAN- SELAMA-PROSES</b>
---

**Kegiatan Produksi**

- 8.1 Bahan baku untuk pembuatan produk antara dan BAO hendaklah ditimbang atau diukur dengan kondisi yang sesuai yang tidak memengaruhi kesesuaiannya dalam penggunaannya. Alat timbang dan ukur hendaklah memiliki ketelitian yang sesuai untuk penggunaan yang diharapkan.
- 8.2 Jika suatu bahan dibagi-bagi untuk penggunaan lanjut pada kegiatan produksi, wadah untuk menampung bahan tersebut hendaklah sesuai dan diidentifikasi agar informasi berikut tersedia:
- a) nama bahan dan/atau kode barang;
  - b) nomor penerimaan atau nomor kendali;
  - c) berat atau ukuran bahan di wadah baru; dan
  - d) tanggal reevaluasi atau uji ulang jika ada.
- 8.3 Kegiatan penimbangan, pengukuran atau pembagian yang kritis hendaklah disaksikan atau dilakukan dengan pengawasan yang setara. Sebelum penggunaan personil produksi hendaklah memverifikasi bahwa bahan tersebut sudah ditetapkan di catatan bets untuk produk antara atau BAO yang dimaksud.
- 8.4 Kegiatan kritis lain hendaklah disaksikan atau dilakukan dengan pengendalian yang setara.

<b>PRODUCTION AND IN- PROCESS CONTROLS</b>
--

**Production Operations**

- 8.1 Raw materials for intermediate and API manufacturing should be weighed or measured under appropriate conditions that do not affect their suitability for use. Weighing and measuring devices should be of suitable accuracy for the intended use.
- 8.2 If a material is subdivided for later use in production operations, the container receiving the material should be suitable and should be so identified that the following information is available:
- a) material name and/or item code;
  - b) receiving or control number;
  - c) weight or measure of material in the new container; and
  - d) re-evaluation or retest date if appropriate.
- 8.3 Critical weighing, measuring, or subdividing operations should be witnessed or subjected to an equivalent control. Prior to use, production personnel should verify that the materials are those specified in the batch record for the intended intermediate or API.
- 8.4 Other critical activities should be witnessed or subjected to an equivalent control.

- |     |   |     |  |
|-----|---|-----|--|
| 8.5 | Hasil nyata hendaklah dibandingkan dengan hasil yang diharapkan pada tahap tertentu dalam proses produksi. Hasil yang diharapkan dengan rentang yang sesuai hendaklah ditetapkan berdasarkan data laboratorium, skala pilot atau pembuatan sebelumnya. Penyimpangan hasil yang berhubungan dengan langkah proses kritis hendaklah diinvestigasi untuk menentukan dampak atau yang berpotensi menimbulkan dampak pada mutu yang dihasilkan dari bets yang kena dampak. | 8.5 | Actual yields should be compared with expected yields at designated steps in the production process. Expected yields with appropriate ranges should be established based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data. Deviations in yield associated with critical process steps should be investigated to determine their impact or potential impact on the resulting quality of affected batches. |
| 8.6 | Tiap penyimpangan hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan. Tiap penyimpangan kritis hendaklah diinvestigasi.  | 8.6 | Any deviation should be documented and explained. Any critical deviation should be investigated.   |
| 8.7 | Status proses peralatan unit utama hendaklah ditandai baik pada unit individu peralatan maupun dengan dokumentasi yang sesuai, sistem pengendalian menggunakan komputer atau cara alternatif.   | 8.7 | The processing status of major units of equipment should be indicated either on the individual units of equipment or by appropriate documentation, computer control systems, or alternative means.   |
| 8.8 | Bahan yang akan diproses atau dikerjakan ulang hendaklah diawasi secara sesuai untuk mencegah penggunaan yang tidak diotorisasi.  | 8.8 | Materials to be reprocessed or reworked should be appropriately controlled to prevent unauthorized use.  |

### Batas Waktu

- 8.9 Jika batas waktu telah ditetapkan pada prosedur produksi induk (lihat 6.15), batas waktu ini hendaklah dipenuhi untuk memastikan mutu dari produk antara dan BAO. Penyimpangan hendaklah didokumentasikan dan dievaluasi. Batas waktu mungkin tidak sesuai bila pengolahan mengacu pada suatu sasaran nilai (misal: pengaturan pH, hidrogenasi, pengeringan untuk mencapai spesifikasi yang telah ditentukan sebelumnya) karena penyelesaian langkah reaksi atau pengolahan ditentukan oleh pengambilan sampel dan pengujian selama-proses.
- 8.10 Produk antara yang digunakan untuk pengolahan lebih lanjut hendaklah

### Time Limits

- 8.9 If time limits are specified in the master production instruction (see 6.15), these time limits should be met to ensure the quality of intermediates and APIs. Deviations should be documented and evaluated. Time limits may be inappropriate when processing to a target value (e.g., pH adjustment, hydrogenation, drying to predetermined specification) because completion of reactions or processing steps are determined by in-process sampling and testing.
- 8.10 Intermediates held for further processing should be stored under

disimpan pada kondisi yang sesuai untuk memastikan kesesuaian penggunaannya.

appropriate conditions to ensure their suitability for use.

### **Pengambilan Sampel-Selama-Proses dan Pengawasan-Selama-Proses**

### **In-process Sampling and Controls**

8.11 Prosedur tertulis hendaklah disiapkan untuk memantau kemajuan dan pengawasan pada kinerja langkah proses yang menyebabkan variabilitas mutu karakteristik produk antara dan BAO. Pengawasan-selama-proses dan kriteria penerimaannya hendaklah ditetapkan berdasarkan informasi yang diperoleh selama tahap pengembangan atau data riwayat.

8.11 Written procedures should be established to monitor the progress and control the performance of processing steps that cause variability in the quality characteristics of intermediates and APIs. In-process controls and their acceptance criteria should be defined based on the information gained during the development stage or historical data.

8.12 Kriteria penerimaan dan tipe serta jangkau pengujian dapat tergantung pada :

8.12 The acceptance criteria and type and extent of testing can depend on :

- a) sifat produk antara atau BAO yang dibuat;
- b) reaksi atau langkah proses yang dilakukan; dan
- c) tingkat di mana proses menghasilkan variabilitas mutu produk.

- a) the nature of the intermediate or API being manufactured;
- b) the reaction or process step being conducted; and
- c) the degree to which the process introduces variability in the product's quality.

Pada tahap pembuatan awal dapat dilakukan pengawasan-selama-proses yang lebih longgar, sedangkan pada tahap proses lanjut hendaklah dilakukan pengendalian yang lebih ketat (misal: tahap isolasi dan purifikasi).

Less stringent in-process controls may be appropriate in early processing steps, whereas tighter controls may be appropriate for later processing steps (e.g., isolation and purification steps).

8.13 Pengawasan-selama-proses kritis (dan pemantauan proses kritis), termasuk titik dan metode pemeriksaan, hendaklah dinyatakan secara tertulis dan disetujui oleh unit mutu.

8.13 Critical in-process controls (and critical process monitoring), including the control points and methods, should be stated in writing and approved by the quality unit(s).

8.14 Pengawasan-selama-proses dapat dilakukan oleh personil terqualifikasi departemen produksi dan proses dapat disesuaikan tanpa persetujuan terlebih dahulu dari unit mutu jika

8.14 In-process controls can be performed by qualified production department personnel and the process adjusted without prior quality unit(s) approval if the adjustments

masih dalam batas yang telah ditentukan dan disetujui sebelumnya oleh unit mutu. Seluruh pengujian dan hasilnya hendaklah didokumentasikan sebagai bagian dari catatan bets.

- 8.15 Prosedur tertulis hendaklah menjelaskan metode pengambilan sampel untuk bahan, produk antara dan BAO selama-proses. Pola dan prosedur pengambilan sampel hendaklah didasarkan pada cara pengambilan sampel yang ilmiah.
- 8.16 Pengambilan sampel selama-proses hendaklah dilakukan dengan menggunakan prosedur yang didesain untuk mencegah kontaminasi dari bahan dan produk antara atau BAO lain yang diambilnya. Prosedur hendaklah ditetapkan untuk memastikan integritas dari sampel setelah pengambilan.
- 8.17 Investigasi terhadap HULS lazimnya tidak diperlukan untuk pengujian selama-proses yang bertujuan untuk memantau dan/atau menyesuaikan proses.

#### **Blending Bets Produk Antara atau BAO**

- 8.18 Dalam Pedoman ini *blending* didefinisikan sebagai proses penggabungan bahan dengan spesifikasi yang sama untuk menghasilkan produk antara atau BAO yang homogen. Pencampuran fraksi dari bets tunggal (misal mengumpulkan beberapa hasil sentrifugasi dari bets kristalisasi tunggal) atau fraksi kombinasi dari beberapa bets selama-proses untuk pengolahan lebih lanjut dianggap sebagai bagian dari proses produksi dan tidak dianggap sebagai *blending*.
- 8.19 Bets HULS hendaklah tidak digabungkan dengan bets lain untuk tujuan memenuhi spesifikasi. Sebelum melalui proses *blending*, tiap bets yang disatukan ke dalam gabungan

are made within pre-established limits approved by the quality unit(s). All tests and results should be fully documented as part of the batch record.

- 8.15 Written procedures should describe the sampling methods for in-process materials, intermediates, and APIs. Sampling plans and procedures should be based on scientifically sound sampling practices.
- 8.16 In-process sampling should be conducted using procedures designed to prevent contamination of the sampled material and other intermediates or APIs. Procedures should be established to ensure the integrity of samples after collection.
- 8.17 OOS investigations are not normally needed for in-process tests that are performed for the purpose of monitoring and/or adjusting the process.

#### **Blending Batches of Intermediates or APIs**

- 8.18 For the purpose of this document, blending is defined as the process of combining materials within the same specification to produce a homogeneous intermediate or API. In-process mixing of fractions from single batches (e.g., collecting several centrifuge loads from a single crystallization batch) or combining fractions from several batches for further processing is considered to be part of the production process and is not considered to be blending.
- 8.19 OOS batches should not be blended with other batches for the purpose of meeting specifications. Each batch incorporated into the blend should have been manufactured using an

- bets hendaklah telah dibuat dengan menggunakan suatu proses yang telah ditentukan dan hendaklah telah diuji secara individu dan dibuktikan memenuhi spesifikasi yang sesuai.
- 8.20 Proses *blending* yang dapat diterima meliputi tetapi tidak dibatasi pada:
- blending* bets kecil untuk memperbesar ukuran bets; dan
  - blending* dari *tailings* (yaitu, jumlah yang relatif kecil dari bahan hasil proses isolasi) dari bets produk antara atau BAO yang sama untuk membentuk bets tunggal.
- 8.21 Proses *blending* hendaklah diawasi dan didokumentasikan secara memadai serta bets hasil *blending*, hendaklah diuji kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang telah ditentukan.
- 8.22 Catatan bets dari proses *blending* hendaklah memungkinkan keterelusuran kembali ke bets individual yang merupakan bagian dari *blend*.
- 8.23 Bila sifat fisik dari BAO kritis (misal: BAO dimaksudkan untuk digunakan dalam bentuk sediaan padat oral atau suspensi), proses *blending* hendaklah divalidasi untuk menunjukkan homogenitas dari kombinasi bets. Validasi hendaklah meliputi pengujian sifat kritis (misal: distribusi ukuran partikel, densitas ruahan dan *tap density*) yang mungkin diakibatkan oleh proses *blending*.
- 8.24 Jika *blending* dapat memberi dampak buruk terhadap stabilitas, hendaklah dilakukan uji stabilitas pada bets hasil *blending* terakhir.
- 8.25 Tanggal daluwarsa atau uji ulang bets hasil *blending* hendaklah didasarkan pada tanggal pembuatan *tailings* atau bets pada *blending* yang tertua.
- established process and should have been individually tested and found to meet appropriate specifications prior to blending.
- 8.20 Acceptable blending operations include but are not limited to:
- blending of small batches to increase batch size; and
  - blending of tailings (i.e., relatively small quantities of isolated material) from batches of the same intermediate or API to form a single batch.
- 8.21 Blending processes should be adequately controlled and documented and the blended batch should be tested for conformance to established specifications where appropriate.
- 8.22 The batch record of the blending process should allow traceability back to the individual batches that make up the blend.
- 8.23 Where physical attributes of the API are critical (e.g., APIs intended for use in solid oral dosage forms or suspensions), blending operations should be validated to show homogeneity of the combined batch. Validation should include testing of critical attributes (e.g., particle size distribution, bulk density, and tap density) that may be affected by the blending process.
- 8.24 If the blending could adversely affect stability, stability testing of the final blended batches should be performed.
- 8.25 The expiry or retest date of the blended batch should be based on the manufacturing date of the oldest tailings or batch in the blend.

**Pengawasan terhadap Kontaminasi**

- 8.26 Bahan tersisa dapat dipindahkan ke dalam berts yang berurutan dari produk antara atau BAO yang sama bila ada pengendalian yang memadai. Contoh: mencakup sisa yang menempel pada dinding *micronizer*, lapisan sisa kristal lembab yang tertinggal dalam drum sentrifus setelah dikeluarkan dan pengeluaran cairan atau kristal yang tidak sempurna dari wadah proses pada saat pemindahan bahan tersebut ke langkah proses berikut. Pemindahan bahan tersebut hendaklah tidak mengakibatkan degradasi atau kontaminasi mikroba terbawa dalam jumlah yang dapat mengubah secara buruk profil impuritas BAO yang telah ditentukan.
- 8.27 Proses produksi hendaklah dilakukan dengan suatu cara yang akan mencegah kontaminasi pada produk antara atau BAO oleh bahan lain.
- 8.28 Tindakan pencegahan untuk menghindari kontaminasi hendaklah dilakukan pada saat menangani BAO setelah pemurnian.

**Contamination Control**

- 8.26 Residual materials can be carried over into successive batches of the same intermediate or API if there is adequate control. Examples include residue adhering to the wall of a micronizer, residual layer of damp crystals remaining in a centrifuge bowl after discharge, and incomplete discharge of fluids or crystals from a processing vessel upon transfer of the material to the next step in the process. Such carryover should not result in the carryover of degradants or microbial contamination that may adversely alter the established API impurity profile.
- 8.27 Production operations should be conducted in a manner that will prevent contamination of intermediates or APIs by other materials.
- 8.28 Precautions to avoid contamination should be taken when APIs are handled after purification.

## Bab 9

### PENGEMASAN DAN LABEL IDENTIFIKASI BAO DAN PRODUK ANTARA

#### Umum

- 9.1 Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang menjelaskan penerimaan, identifikasi, karantina, pengambilan sampel, pemeriksaan dan/atau pengujian dan pelulusan serta penanganan bahan pengemas dan label.
- 9.2 Bahan pengemas dan label hendaklah sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan. Bahan yang tidak sesuai dengan spesifikasi tersebut hendaklah ditolak untuk mencegah penggunaannya dalam proses di mana bahan tersebut tidak sesuai.
- 9.3 Catatan hendaklah dipelihara untuk tiap pengiriman label dan bahan pengemas yang menunjukkan penerimaan, pemeriksaan atau pengujian dan keputusan diterima atau ditolak.

#### Bahan Pengemas

- 9.4 Wadah hendaklah memberikan perlindungan yang memadai terhadap kerusakan atau kontaminasi produk antara atau BAO yang mungkin terjadi selama transportasi dan penyimpanan yang direkomendasikan.
- 9.5 Wadah hendaklah bersih dan, tergantung dari sifat produk antara atau BAO, disanitasi untuk memastikan kesesuaian dengan penggunaan yang diinginkan. Wadah ini hendaklah tidak reaktif, aditif atau absorptif sehingga mengubah mutu dari produk antara atau BAO di luar batas yang ditetapkan.

## Chapter 9

### PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIs AND INTERMEDIATES

#### General

- 9.1 There should be written procedures describing the receipt, identification, quarantine, sampling, examination and/or testing and release, and handling of packaging and labelling materials.
- 9.2 Packaging and labelling materials should conform to established specifications. Those that do not comply with such specifications should be rejected to prevent their use in operations for which they are unsuitable.
- 9.3 Records should be maintained for each shipment of labels and packaging materials showing receipt, examination, or testing, and whether accepted or rejected.

#### Packaging Materials

- 9.4 Containers should provide adequate protection against deterioration or contamination of the intermediate or API that may occur during transportation and recommended storage.
- 9.5 Containers should be clean and, where indicated by the nature of the intermediate or API, sanitized to ensure that they are suitable for their intended use. These containers should not be reactive, additive, or absorptive so as to alter the quality of the intermediate or API beyond the specified limits.

9.6 Wadah yang digunakan kembali hendaklah dibersihkan berdasarkan prosedur yang terdokumentasi dan seluruh label sebelumnya hendaklah dilepas atau dihilangkan identitasnya.

9.6 If containers are re-used, they should be cleaned in accordance with documented procedures and all previous labels should be removed or defaced.

#### **Pengeluaran dan Pengendalian Label**

#### **Label Issuance and Control**

9.7 Akses ke dalam area penyimpanan label hendaklah dibatasi pada personil yang diberi wewenang.

9.7 Access to the label storage areas should be limited to authorised personnel.

9.8 Prosedur hendaklah dilaksanakan untuk merekonsiliasi jumlah label yang dikeluarkan, digunakan dan dikembalikan serta untuk mengevaluasi ketidaksesuaian yang ditemukan antara jumlah wadah yang diberi label dan jumlah label yang dikeluarkan. Ketidaksesuaian tersebut hendaklah diinvestigasi dan investigasi hendaklah disetujui oleh unit mutu.

9.8 Procedures should be used to reconcile the quantities of labels issued, used, and returned and to evaluate discrepancies found between the number of containers labelled and the number of labels issued. Such discrepancies should be investigated, and the investigation should be approved by the quality unit(s).

9.9 Seluruh kelebihan label yang sudah diberi nomor bets atau pencetakan lain yang berhubungan dengan bets hendaklah dimusnahkan. Label yang dikembalikan hendaklah dijaga dan disimpan sedemikian rupa sehingga mencegah pencampurbauran dan memberikan identifikasi yang sesuai.

9.9 All excess labels bearing batch numbers or other batch-related printing should be destroyed. Returned labels should be maintained and stored in a manner that prevents mix-ups and provides proper identification.

9.10 Label yang sudah tidak berlaku hendaklah dimusnahkan.

9.10 Obsolete and out-dated labels should be destroyed.

9.11 Alat cetak yang digunakan pada pencetakan label untuk kegiatan pengemasan hendaklah diawasi untuk memastikan bahwa seluruh cetakan sesuai dengan cetakan yang ditetapkan pada catatan produksi bets.

9.11 Printing devices used to print labels for packaging operations should be controlled to ensure that all imprinting conforms to the print specified in the batch production record.

9.12 Label tercetak yang dikeluarkan untuk suatu bets hendaklah diperiksa secara teliti terhadap identitas yang benar dan kesesuaiannya terhadap spesifikasi yang tercantum pada catatan produksi induk. Hasil dari pemeriksaan ini hendaklah didokumentasikan.

9.12 Printed labels issued for a batch should be carefully examined for proper identity and conformity to specifications in the master production record. The results of this examination should be documented.

9.13 Label tercetak yang representatif hendaklah dilampirkan dalam catatan produksi bets.

9.13 A printed label representative of those used should be included in the batch production record.

#### **Kegiatan Pengemasan dan Pelabelan**

#### **Packaging and Labelling Operations**

9.14 Hendaklah ada prosedur terdokumentasi yang dirancang untuk memastikan bahwa digunakan bahan pengemas dan label yang benar.

9.14 There should be documented procedures designed to ensure that correct packaging materials and labels are used.

9.15 Kegiatan pelabelan hendaklah dirancang untuk mencegah campur baur. Hendaklah ada pemisahan fisik atau ruang dari kegiatan yang melibatkan produk antara atau BAO yang lain.

9.15 Labelling operations should be designed to prevent mix-ups. There should be physical or spatial separation from operations involving other intermediates or APIs.

9.16 Label yang digunakan pada wadah produk antara atau BAO hendaklah menunjukkan nama atau kode identifikasi, nomor bets produk dan kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAO.

9.16 Labels used on containers of intermediates or APIs should indicate the name or identifying code, the batch number of the product, and storage conditions, when such information is critical to assure the quality of intermediate or API.

9.17 Apabila produk antara atau BAO dimaksudkan untuk dipindahkan di luar pengendalian sistem manajemen bahan dari pabrik pembuat, maka nama dan alamat pembuat, jumlah isi dan kondisi pengangkutan khusus dan berbagai persyaratan legal khusus hendaklah juga dicakup pada label. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal daluwarsa, tanggal daluwarsa hendaklah dicantumkan pada label dan Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal uji ulang, tanggal uji ulang hendaklah dicantumkan pada label dan/atau Sertifikat Analisis.

9.17 If the intermediate or API is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system, the name and address of the manufacturer, quantity of contents, and special transport conditions and any special legal requirements should also be included on the label. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be indicated on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.

9.18 Fasilitas pengemasan dan pelabelan hendaklah segera diperiksa sebelum penggunaan untuk memastikan bahwa seluruh bahan yang tidak diperlukan untuk kegiatan pengemasan berikutnya telah dipindahkan. Pemeriksaan ini hendaklah didokumentasikan pada catatan produksi bets, buku log atau

9.18 Packaging and labelling facilities should be inspected immediately before use to ensure that all materials not needed for the next packaging operation have been removed. This examination should be documented in the batch production records, the logbook, or other documentation system.

sistem dokumentasi lain.

- 9.19 Produk antara atau BAO yang dikemas dan dilabel hendaklah diperiksa untuk memastikan bahwa wadah dan kemasan pada bets memiliki label yang benar. Pemeriksaan ini hendaklah merupakan bagian dari kegiatan pengemasan. Hasil pemeriksaan ini hendaklah dicatat pada catatan produksi bets atau catatan pengawasan bets.
- 9.20 Wadah produk antara atau BAO yang diangkut di luar pengendalian pabrik hendaklah disegel sedemikian rupa hingga jika segel rusak atau hilang, penerima akan menyadari bahwa isinya mungkin telah berubah.

- 9.19 Packaged and labelled intermediates or APIs should be examined to ensure that containers and packages in the batch have the correct label. This examination should be part of the packaging operation. Results of these examinations should be recorded in the batch production or control records.
- 9.20 Intermediate or API containers that are transported outside of the manufacturer's control should be sealed in a manner such that, if the seal is breached or missing, the recipient will be alerted to the possibility that the contents may have been altered.

## Bab 10

# PENYIMPANAN DAN DISTRIBUSI

### Prosedur Penyimpanan

- 10.1 Fasilitas hendaklah tersedia untuk penyimpanan seluruh bahan pada kondisi yang sesuai (misal: bila perlu, temperatur dan kelembaban yang terkendali). Catatan mengenai kondisi ini hendaklah dipelihara bila kondisi tersebut kritis untuk menjaga karakteristik bahan.
- 10.2 Kecuali bila ada suatu sistem alternatif untuk mencegah penggunaan tidak sesuai peruntukannya atau tidak dikarantina, ditolak, dikembalikan atau ditarik kembali, area penyimpanan terpisah hendaklah disediakan untuk penyimpanan sementara sampai diambil keputusan terhadap penggunaan selanjutnya.

### Prosedur Distribusi

- 10.3 Produk antara dan BAO hendaklah diluluskan untuk distribusi kepada pihak ketiga hanya setelah bahan tersebut diluluskan oleh unit mutu. Produk antara dan BAO dalam kondisi karantina dapat dipindahkan ke unit lain di bawah pengawasan perusahaan bila diotorisasi oleh unit mutu dan jika pengawasan dan dokumentasi yang sesuai tersedia.
- 10.4 Produk antara dan BAO hendaklah diangkut sedemikian rupa sehingga tidak memberi dampak buruk terhadap mutu bahan tersebut.
- 10.5 Kondisi khusus transportasi atau penyimpanan untuk produk antara dan BAO hendaklah dinyatakan pada label.
- 10.6 Untuk transportasi produk antara dan

## Chapter 10

# STORAGE AND DISTRIBUTION

### Warehousing Procedures

- 10.1 Facilities should be available for the storage of all materials under appropriate conditions (e.g. controlled temperature and humidity when necessary). Records should be maintained of these conditions if they are critical for the maintenance of material characteristics.
- 10.2 Unless there is an alternative system to prevent the unintentional or unauthorized use of quarantined, rejected, returned, or recalled materials, separate storage areas should be assigned for their temporary storage until the decision as to their future use has been taken.

### Distribution Procedures

- 10.3 APIs and intermediates should only be released for distribution to third parties after they have been released by the quality unit(s). APIs and intermediates can be transferred under quarantine to another unit under the company's control when authorized by the quality unit(s) and if appropriate controls and documentation are in place.
- 10.4 APIs and intermediates should be transported in a manner that does not adversely affect their quality.
- 10.5 Special transport or storage conditions for an API or intermediate should be stated on the label.
- 10.6 The manufacturer should ensure that

BAO, pabrik pembuat hendaklah memastikan bahwa penerima kontrak pengangkutan (kontraktor) memahami dan mematuhi kondisi transportasi dan penyimpanan yang sesuai.

- 10.7 Hendaklah tersedia suatu sistem di mana distribusi tiap betas produk antara dan/atau BAO dapat segera ditetapkan untuk memungkinkan penarikan kembali.

the contract acceptor (contractor) for transportation of the API or intermediate understands and follows the appropriate transport and storage conditions.

- 10.7 A system should be in place by which the distribution of each batch of intermediate and/or API can be readily determined to permit its recall.

<b>PENGAWASAN MUTU</b>
------------------------

**Pengawasan Umum**

- 11.1 Unit mutu yang independen hendaklah memiliki fasilitas laboratorium yang memadai untuk digunakan.
- 11.2 Hendaklah tersedia prosedur terdokumentasi yang menguraikan pengambilan sampel, pengujian, pelulusan atau penolakan bahan dan pencatatan serta penyimpanan data laboratorium. Catatan laboratorium hendaklah dipelihara sesuai dengan Butir 6.20 – 6.21.
- 11.3 Seluruh spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian hendaklah terbukti secara ilmiah dan sesuai untuk memastikan bahwa bahan baku, produk antara, BAO serta bahan pengemas dan label memenuhi standar mutu yang ditetapkan dan/atau kemurnian. Spesifikasi dan prosedur pengujian hendaklah konsisten dengan yang tercantum dalam pendaftaran ke badan otoritas nasional. Dapat juga ada spesifikasi tambahan selain yang tercantum dalam pendaftaran. Spesifikasi, pola pengambilan sampel dan prosedur pengujian, termasuk perubahannya hendaklah dibuat oleh unit organisasi yang sesuai dan dikaji serta disetujui oleh unit mutu.
- 11.4 Spesifikasi yang sesuai hendaklah ditetapkan untuk BAO sesuai standar yang diterima dan konsisten dengan proses pembuatan. Spesifikasi hendaklah mencakup pengawasan impuritas (misal impuritas organik, impuritas anorganik dan pelarut residual). Jika BAO memiliki spesifikasi untuk kemurnian mikroba, batas bertindak yang sesuai untuk angka mikroba total dan organisme yang tidak diharapkan hendaklah

<b>QUALITY CONTROL</b>
------------------------

**General Controls**

- 11.1 The independent quality unit(s) should have at its disposal adequate laboratory facilities.
- 11.2 There should be documented procedures describing sampling, testing, approval or rejection of materials, and recording and storage of laboratory data. Laboratory records should be maintained in accordance with Section 6.20 – 6.21.
- 11.3 All specifications, sampling plans, and test procedures should be scientifically sound and appropriate to ensure that raw materials, intermediates, APIs, and labels and packaging materials conform to established standards of quality and/or purity. Specifications and test procedures should be consistent with those included in the national authority registration file. There can be specifications in addition to those in the registration file. Specifications, sampling plans, and test procedures, including changes to them, should be drafted by the appropriate organizational unit and reviewed and approved by the quality unit(s).
- 11.4 Appropriate specifications should be established for APIs in accordance with accepted standards and consistent with the manufacturing process. The specifications should include a control of the impurities (e.g. organic impurities, inorganic impurities, and residual solvents). If the API has a specification for microbiological purity, appropriate action limits for total microbial counts and objectionable organisms should

- ditetapkan dan dipenuhi. Bila BAO memiliki spesifikasi untuk endotoksin, batas bertindak yang sesuai hendaklah ditetapkan dan dipenuhi.
- 11.5 Pengawasan mutu hendaklah diikuti dan didokumentasikan pada saat pelaksanaan. Berbagai penyimpangan dari prosedur yang diuraikan di atas hendaklah didokumentasikan dan dijelaskan.
- 11.6 Tiap HULS yang diperoleh hendaklah diinvestigasi dan didokumentasikan berdasarkan suatu prosedur. Prosedur ini hendaklah mensyaratkan analisis data, penilaian apakah ada suatu masalah yang signifikan, alokasi tugas untuk tindakan perbaikan dan kesimpulan. Pengambilan sampel ulang dan/atau pengujian ulang setelah HULS hendaklah dilakukan berdasarkan prosedur terdokumentasi.
- 11.7 Pereaksi dan larutan baku hendaklah disiapkan dan diberi label mengikuti prosedur tertulis. Tanggal "digunakan sebelum" hendaklah ditulis untuk pereaksi analisis dan larutan baku.
- 11.8 Baku pembanding primer hendaklah diperoleh sebagaimana mestinya untuk pembuatan BAO. Sumber dari tiap baku pembanding primer hendaklah didokumentasikan. Catatan penyimpanan dan penggunaan tiap baku pembanding primer yang sesuai dengan rekomendasi pemasok hendaklah dipelihara. Baku pembanding primer yang diperoleh dari sumber resmi yang telah diakui lazimnya digunakan tanpa pengujian jika disimpan pada kondisi yang konsisten dengan rekomendasi pembuat.
- 11.9 Jika baku pembanding primer tidak tersedia dari sumber resmi yang telah diakui, suatu "baku primer *in-house*" hendaklah ditetapkan. Pengujian yang sesuai hendaklah dilakukan untuk
- be established and met. If the API has a specification for endotoxins, appropriate action limits should be established and met.
- 11.5 Quality controls should be followed and documented at the time of performance. Any departures from the above described procedures should be documented and explained.
- 11.6 Any OOS result obtained should be investigated and documented according to a procedure. This procedure should require analysis of the data, assessment of whether a significant problem exists, allocation of the tasks for corrective actions, and conclusions. Any resampling and/or retesting after OOS results should be performed according to a documented procedure.
- 11.7 Reagents and standard solutions should be prepared and labelled following written procedures. "Used by" dates should be applied as appropriate for analytical reagents or standard solutions.
- 11.8 Primary reference standards should be obtained as appropriate for the manufacture of APIs. The source of each primary reference standard should be documented. Records should be maintained of each primary reference standard's storage and use in accordance with the supplier's recommendations. Primary reference standards obtained from an officially recognized source are normally used without testing if stored under conditions consistent with the supplier's recommendations.
- 11.9 Where a primary reference standard is not available from an officially recognized source, an "in-house primary standard" should be established. Appropriate testing

menetapkan secara penuh identitas dan kemurnian dari baku pembanding primer. Dokumentasi yang sesuai dari pengujian ini hendaklah dipelihara.

should be performed to establish fully the identity and purity of the primary reference standard. Appropriate documentation of this testing should be maintained.

11.10 Baku pembanding sekunder hendaklah disiapkan, diidentifikasi, diuji, diluluskan dan disimpan secara benar. Kesesuaian tiap bets dari baku pembanding sekunder hendaklah ditentukan sebelum penggunaan pertama dengan membandingkannya terhadap baku pembanding primer. Tiap bets dari baku pembanding sekunder hendaklah direkualifikasi secara berkala sesuai protokol tertulis.

11.10 Secondary reference standards should be appropriately prepared, identified, tested, approved, and stored. The suitability of each batch of secondary reference standard should be determined prior to first use by comparing against a primary reference standard. Each batch of secondary reference standard should be periodically requalified in accordance with a written protocol.

### Pengujian Produk Antara dan BAO

### Testing of Intermediates and APIs

11.11 Untuk tiap bets produk antara atau BAO pengujian laboratorium yang sesuai hendaklah dilaksanakan untuk menentukan kesesuaiannya dengan spesifikasi.

11.11 For each batch of intermediate and API, appropriate laboratory tests should be conducted to determine conformance to specifications.

11.12 Untuk tiap BAO hendaklah ditetapkan profil impuritas yang menggambarkan impuritas yang dapat dan tidak dapat diidentifikasi yang ada pada bets tipikal yang dihasilkan dari proses produksi yang dikendalikan secara spesifik. Profil impuritas hendaklah mencakup identitas atau beberapa ketentuan analitis kualitatif (misal: waktu retensi), rentang tiap impuritas yang diamati dan klasifikasi tiap impuritas yang diidentifikasi (misal: anorganik, organik, pelarut). Profil impuritas lazimnya tergantung pada proses produksi dan asal dari BAO. Profil impuritas lazimnya tidak diperlukan bagi BAO yang berasal dari herba atau jaringan hewani. Pertimbangan bioteknologi tercakup pada pedoman *ICH Q6B*.

11.12 An impurity profile describing the identified and unidentified impurities present in a typical batch produced by a specific controlled production process should normally be established for each API. The impurity profile should include the identity or some qualitative analytical designation (e.g. retention time), the range of each impurity observed, and classification of each identified impurity (e.g. inorganic, organic, solvent). The impurity profile is normally dependent upon the production process and origin of the API. Impurity profiles are normally not necessary for APIs from herbal or animal tissue origin. Biotechnology considerations are covered in *ICH Guideline Q6B*.

11.13 Pada interval yang sesuai profil impuritas hendaklah dibandingkan terhadap profil impuritas yang diberikan kepada regulator atau dibandingkan terhadap data riwayat untuk mendeteksi perubahan pada

11.13 The impurity profile should be compared at appropriate intervals against the impurity profile in the regulatory submission or compared against historical data in order to detect changes to the API resulting

BAO yang dihasilkan dari modifikasi pada bahan baku, parameter pengoperasian peralatan atau proses produksi.

from modifications in raw materials, equipment operating parameters, or the production process.

- 11.14 Uji mikroba yang sesuai hendaklah dilaksanakan pada tiap batch produk antara atau BAO di mana mutu mikroba ditetapkan.

- 11.14 Appropriate microbiological tests should be conducted on each batch of intermediate and API where microbial quality is specified.

### Validasi Metode Analisis – lihat Bab 12

### Validation of Analytical Procedures - see Chapter 12

#### Sertifikat Analisis

#### Certificates of Analysis

- 11.15 Sertifikat Analisis yang otentik hendaklah diterbitkan untuk tiap batch produk antara atau BAO atas permintaan.

- 11.15 Authentic Certificates of Analysis should be issued for each batch of intermediate or API on request.

- 11.16 Informasi mengenai nama produk antara atau BAO dan jika diperlukan, termasuk kelas, nomor batch dan tanggal pelulusan hendaklah dicantumkan pada Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO yang bertanggal kadaluarsa, tanggal tersebut hendaklah dicantumkan pada label dan Sertifikat Analisis. Untuk produk antara atau BAO dengan tanggal uji ulang, tanggal tersebut hendaklah dicantumkan pada label atau Sertifikat Analisis.

- 11.16 Information on the name of the intermediate or API including where appropriate its grade, the batch number, and the date of release should be provided on the Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with an expiry date, the expiry date should be provided on the label and Certificate of Analysis. For intermediates or APIs with a retest date, the retest date should be indicated on the label and/or Certificate of Analysis.

- 11.17 Sertifikat hendaklah mencantumkan tiap pengujian yang dilakukan sesuai persyaratan kompendial atau pelanggan, termasuk batas penerimaan dan hasil numerik yang diperoleh (jika hasil pengujian berupa numerik).

- 11.17 The Certificate should list each test performed in accordance with compendial or customer requirements, including the acceptance limits, and the numerical results obtained (if test results are numerical).

- 11.18 Sertifikat hendaklah diberi tanggal dan ditandatangani oleh personil dari unit mutu yang berwenang dan hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pembuat asal. Jika analisis dilakukan oleh pengemas ulang atau pemroses ulang, Sertifikat Analisis hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon pengemas ulang/pemroses ulang dan referensi nama pembuat asal.

- 11.18 Certificates should be dated and signed by authorised personnel of the quality unit(s) and should show the name, address and telephone number of the original manufacturer. Where the analysis has been carried out by a repacker or reprocessor, the Certificate of Analysis should show the name, address and telephone number of the repacker/reprocessor and a reference to the name of the

original manufacturer.

- 11.19 Jika Sertifikat baru diterbitkan oleh atau atas nama pengemas ulang/pemroses ulang, agen atau perantara, sertifikat ini hendaklah mencantumkan nama, alamat dan nomor telepon laboratorium yang melakukan analisis. Sertifikat hendaklah juga mencantumkan referensi nama dan alamat pembuat asal dan Sertifikat bets asli, salinannya hendaklah dilampirkan.
- 11.19 If new certificates are issued by or on behalf of repackers/reprocessors, agents or brokers, these Certificates should show the name, address and telephone number of the laboratory that performed the analysis. They should also contain a reference to the name and address of the original manufacturer and to the original batch Certificate, a copy of which should be attached.

### Pemantauan Stabilitas BAO

- 11.20 Program pengujian stabilitas *on-going* yang terdokumentasi hendaklah dirancang untuk memantau karakteristik stabilitas BAO dan hasilnya hendaklah digunakan untuk mengonfirmasi kondisi penyimpanan, tanggal uji ulang atau daluwarsa yang sesuai.
- 11.21 Prosedur pengujian yang digunakan dalam uji stabilitas hendaklah divalidasi dan mengindikasikan stabilitas.
- 11.22 Sampel untuk uji stabilitas hendaklah disimpan dalam wadah yang menyimulasikan wadah di pasar. Sebagai contoh, jika BAO di pasarkan dalam kantong yang ditempatkan dalam drum *fiber*, sampel untuk uji stabilitas dapat dikemas dalam kantong dengan bahan yang sama dan dalam drum skala kecil dengan komposisi bahan yang serupa atau identik dengan drum yang digunakan di pasar.
- 11.23 Lazimnya tiga bets komersial pertama hendaklah digunakan pada program pemantauan stabilitas untuk mengonfirmasi tanggal uji ulang atau daluwarsa. Namun jika data dari uji sebelumnya menunjukkan bahwa BAO diharapkan tetap stabil selama minimal dua tahun, dapat digunakan kurang dari tiga bets.

### Stability Monitoring of APIs

- 11.20 A documented, on-going testing program should be designed to monitor the stability characteristics of APIs, and the results should be used to confirm appropriate storage conditions and retest or expiry dates.
- 11.21 The test procedures used in stability testing should be validated and be stability indicating.
- 11.22 Stability samples should be stored in containers that simulate the market container. For example, if the API is marketed in bags within fiber drums, stability samples can be packaged in bags of the same material and in smaller scale drums of similar or identical material composition to the market drums.
- 11.23 Normally the first three commercial production batches should be placed on the stability monitoring program to confirm the retest or expiry date. However, where data from previous studies show that the API is expected to remain stable for at least two years, fewer than three batches can be used.

- 11.24 Sesudah itu setidaknya satu betas per tahun dari BAO yang dibuat (kecuali tidak ada yang diproduksi pada tahun tersebut) hendaklah ditambahkan pada program pemantauan stabilitas dan diuji paling sedikit setahun sekali untuk mengonfirmasi stabilitas.
- 11.24 Thereafter, at least one batch per year of API manufactured (unless none is produced that year) should be added to the stability monitoring program and tested at least annually to confirm the stability.
- 11.25 Terhadap BAO yang masa simpannya pendek hendaklah lebih sering dilakukan pengujian. Sebagai contoh, terhadap BAO bioteknologi/biologi dan BAO lain yang masa simpannya satu tahun atau kurang, sampel stabilitas hendaklah diperoleh dan diuji tiap bulan untuk tiga bulan pertama dan pada interval tiga bulan setelahnya. Jika data yang ada mengonfirmasi bahwa stabilitas BAO tidak bermasalah, dapat dipertimbangkan pengurangan interval uji spesifik (misal: pengujian 9 bulan).
- 11.25 For APIs with short shelf-lives, testing should be done more frequently. For example, for those biotechnological/biologic and other APIs with shelf-lives of one year or less, stability samples should be obtained and should be tested monthly for the first three months, and at three month intervals after that. When data exist that confirm that the stability of the API is not compromised, elimination of specific test intervals (e.g. 9 month testing) can be considered.
- 11.26 Jika sesuai, kondisi penyimpanan stabilitas hendaklah konsisten dengan *ICH Guidelines on Stability*.
- 11.26 Where appropriate, the stability storage conditions should be consistent with the ICH guidelines on stability.

### Penanggalan Daluwarsa dan Uji Ulang

- 11.27 Jika produk antara dimaksudkan untuk ditransfer di luar pengendalian manajemen bahan pabrik pembuat serta tanggal daluwarsa dan uji ulang telah disetujui, hendaklah tersedia informasi stabilitas pendukung (misal: data yang dipublikasikan, hasil uji).
- 11.28 Tanggal daluwarsa atau uji ulang BAO hendaklah berdasarkan pada evaluasi data yang berasal dari studi stabilitas. Umumnya digunakan tanggal uji ulang, bukan tanggal daluwarsa.
- 11.29 Tanggal daluwarsa atau uji ulang BAO awal dapat ditetapkan berdasarkan betas skala pilot jika (1) betas skala pilot menerapkan metode pembuatan dan prosedur yang menyimulasikan proses akhir yang akan digunakan pada skala pembuatan komersial; dan (2) mutu

### Expiry and Retest Dating

- 11.27 When an intermediate is intended to be transferred outside the control of the manufacturer's material management system and an expiry or retest date is assigned, supporting stability information should be available (e.g. published data, test results).
- 11.28 An API expiry or retest date should be based on an evaluation of data derived from stability studies. Common practice is to use a retest date, not an expiration date.
- 11.29 Preliminary API expiry or retest dates can be based on pilot scale batches if (1) the pilot batches employ a method of manufacture and procedure that simulates the final process to be used on a commercial manufacturing scale; and (2) the

BAO representasikan bahan yang dipakai pada skala komersial.

quality of the API represents the material to be made on a commercial scale.

11.30 Untuk tujuan uji ulang, hendaklah digunakan sampel yang representatif.

11.30 A representative sample should be taken for the purpose of performing a retest.

### **Sampel Pertinggal**

### **Reserve/Retention Samples**

11.31 Tujuan pengemasan dan penyimpanan sampel pertinggal adalah untuk evaluasi mutu bets BAO yang mungkin diperlukan di masa mendatang dan bukan untuk tujuan uji stabilitas.

11.31 The packaging and holding of reserve samples is for the purpose of potential future evaluation of the quality of batches of API and not for future stability testing purposes.

11.32 Sampel pertinggal yang diidentifikasi secara tepat dari masing-masing bets BAO hendaklah disimpan selama satu tahun setelah tanggal daluwarsa bets yang ditentukan oleh pembuat atau selama tiga tahun setelah distribusi bets, tergantung mana yang lebih lama. Untuk BAO dengan tanggal uji ulang, sampel pertinggal yang sama hendaklah disimpan selama tiga tahun setelah bets didistribusikan seluruhnya oleh pembuat.

11.32 Appropriately identified reserve samples of each API batch should be retained for one year after the expiry date of the batch assigned by the manufacturer, or for three years after distribution of the batch, whichever is the longer. For APIs with retest dates, similar reserve samples should be retained for three years after the batch is completely distributed by the manufacturer.

11.33 Sampel pertinggal hendaklah disimpan dalam sistem kemasan yang sama dengan penyimpanan BAO atau sistem yang setara dengan atau yang lebih protektif daripada sistem kemasan di pasar. Jumlah yang memadai hendaklah disimpan untuk melakukan minimal dua analisis lengkap sesuai kompendial atau dua analisis lengkap spesifikasi jika tidak ada monografi farmakope.

11.33 The reserve sample should be stored in the same packaging system in which the API is stored or in one that is equivalent to or more protective than the marketed packaging system. Sufficient quantities should be retained to conduct at least two full compendial analyses or, when there is no pharmacopoeial monograph, two full specification analyses.

<b>VALIDASI</b>
-----------------

**Kebijakan Validasi**

- 12.1 Keseluruhan kebijakan perusahaan, arah dan pendekatan validasi, termasuk validasi proses produksi, prosedur pembersihan, metode analisis, prosedur pengujian pengawasan-selama-proses, sistem komputerisasi dan personil yang bertanggung jawab terhadap desain, pengkajian ulang, pengesahan dan dokumentasi tiap tahap validasi, hendaklah didokumentasikan.
- 12.2 Parameter/ atribut kritis lazimnya diidentifikasi selama tahap pengembangan atau dari data historis; dan rentang yang diperlukan untuk operasi yang reproduisibel hendaklah didefinisikan, termasuk:
- a) mendefinisikan BAO dalam hal atribut produk yang kritis;
  - b) mengidentifikasi parameter proses yang dapat memengaruhi atribut mutu yang kritis BAO;
  - c) menetapkan rentang tiap parameter proses yang kritis yang akan digunakan selama pengendalian pembuatan dan proses rutin.
- 12.3 Validasi hendaklah diperluas terhadap kegiatan yang diketahui bersifat kritis terhadap mutu dan kemurnian BAO.

**Dokumentasi Validasi**

- 12.4 Hendaklah dibuat protokol validasi tertulis yang merinci bagaimana suatu validasi proses tertentu akan dilaksanakan. Protokol hendaklah dikaji dan disetujui oleh unit mutu dan unit lain yang ditunjuk.

<b>VALIDATION</b>
-------------------

**Validation Policy**

- 12.1 The company's overall policy, intentions, and approach to validation, including the validation of production processes, cleaning procedures, analytical methods, in-process control test procedures, computerized systems, and persons responsible for design, review, approval and documentation of each validation phase, should be documented.
- 12.2 The critical parameters/ attributes should normally be identified during the development stage or from historical data, and the ranges necessary for the reproducible operation should be defined. This should include:
- a) defining the API in terms of its critical product attributes;
  - b) identifying process parameters that could affect the critical quality attributes of the API;
  - c) determining the range for each critical process parameter expected to be used during routine manufacturing and process control.
- 12.3 Validation should extend to those operations determined to be critical to the quality and purity of the API.

**Validation Documentation**

- 12.4 A written validation protocol should be established that specifies how validation of a particular process will be conducted. The protocol should be reviewed and approved by the quality unit(s) and other designated

- 12.5 Protokol validasi hendaklah merinci langkah proses kritis dan kriteria penerimaan serta tipe validasi yang akan dilaksanakan (misal retrospektif, prospektif, konkuren) dan jumlah proses produksi.
- 12.6 Laporan validasi yang mengacu pada protokol validasi hendaklah disiapkan, yang merangkum hasil yang diperoleh, memberikan komentar terhadap penyimpangan yang ditemukan dan menarik kesimpulan yang tepat, termasuk memberikan rekomendasi perubahan untuk memperbaiki kekurangan.
- 12.7 Tiap variasi terhadap protokol validasi hendaklah didokumentasikan dengan justifikasi yang tepat.

#### Kualifikasi

- 12.8 Sebelum memulai kegiatan validasi proses, kualifikasi yang tepat terhadap peralatan kritis dan sistem penunjang hendaklah diselesaikan. Kualifikasi biasanya dilaksanakan dengan melakukan kegiatan berikut, baik masing-masing ataupun gabungan dari:
- Kualifikasi Desain (KD): verifikasi terdokumentasi bahwa desain fasilitas, peralatan atau sistem yang diusulkan sesuai dengan tujuan yang dimaksudkan.
  - Kualifikasi Instalasi (KI): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan atau sistem yang dipasang atau dimodifikasi sesuai dengan desain yang telah disetujui, rekomendasi pabrik pembuat dan/ atau kebutuhan pengguna.
  - Kualifikasi Operasional (KO): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan atau sistem yang

units.

- 12.5 The validation protocol should specify critical process steps and acceptance criteria as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective, concurrent) and the number of process runs.
- 12.6 A validation report that cross-references the validation protocol should be prepared, summarising the results obtained, commenting on any deviations observed, and drawing the appropriate conclusions, including recommending changes to correct deficiencies.
- 12.7 Any variations from the validation protocol should be documented with appropriate justification.

#### Qualification

- 12.8 Before starting process validation activities, appropriate qualification of critical equipment and ancillary systems should be completed. Qualification is usually carried out by conducting the following activities, individually or combined:
- Design Qualification (DQ): documented verification that the proposed design of the facilities, equipment, or systems is suitable for the intended purpose.
  - Installation Qualification (IQ): documented verification that the equipment or systems, as installed or modified, comply with the approved design, the manufacturer's recommendations and/or user requirements.
  - Operational Qualification (OQ): documented verification that the equipment or systems, as

dipasang atau dimodifikasi bekerja sesuai tujuan dalam semua rentang operasi yang diantisipasi.

installed or modified, perform as intended throughout the anticipated operating ranges.

- d) Kualifikasi Kinerja (KK): verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan dan sistem penunjang yang terhubung secara bersama, dapat bekerja secara efektif dan reproduibel berdasarkan metode proses dan spesifikasi yang disetujui.

- d) Performance Qualification (PQ): documented verification that the equipment and ancillary systems, as connected together, can perform effectively and reproducibly based on the approved process method and specifications.

### Pendekatan Validasi Proses

12.9 Validasi proses (VP) adalah bukti terdokumentasi yang menunjukkan bahwa proses yang dioperasikan dalam parameter yang ditetapkan dapat terlaksana secara efektif dan reproduibel untuk memproduksi produk antara atau BAO yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang telah ditetapkan sebelumnya.

12.10 Ada tiga pendekatan validasi. Validasi prospektif adalah pendekatan yang diutamakan, tetapi ada pengecualian jika pendekatan lain dapat digunakan. Pendekatan tersebut dan penerapannya akan diuraikan pada butir-butir berikut.

12.11 Validasi prospektif hendaklah dilaksanakan untuk semua proses pembuatan BAO seperti yang dijelaskan pada Butir 12.3. Validasi prospektif yang dilaksanakan pada proses pembuatan BAO hendaklah diselesaikan sebelum distribusi komersial dari produk akhir obat yang dibuat dari BAO tersebut.

12.12 Validasi konkuren dapat diterapkan jika data dari replikasi produksi yang sudah dibuat tidak tersedia karena jumlah bets BAO yang telah diproduksi terbatas, bets BAO yang jarang diproduksi atau bets BAO yang diproduksi dengan proses tervalidasi yang telah dimodifikasi. Sebelum penyelesaian validasi konkuren, bets

### Approaches to Process Validation

12.9 Process Validation (PV) is the documented evidence that the process, operated within established parameters, can perform effectively and reproducibly to produce an intermediate or API meeting its predetermined specifications and quality attributes.

12.10 There are three approaches to validation. Prospective validation is the preferred approach, but there are exceptions where the other approaches can be used. These approaches and their applicability are listed below.

12.11 Prospective validation should normally be performed for all API processes as defined in 12.3. Prospective validation performed on an API process should be completed before the commercial distribution of the final drug product manufactured from that API.

12.12 Concurrent validation can be conducted when data from replicate production runs are unavailable because only a limited number of API batches have been produced, API batches are produced infrequently, or API batches are produced by a validated process that has been modified. Prior to the completion of

dapat diluluskan dan digunakan dalam produk akhir obat untuk distribusi komersial berdasarkan pada pemantauan dan pengujian yang seksama dari bets BAO.

concurrent validation, batches can be released and used in final drug product for commercial distribution based on thorough monitoring and testing of the API batches.

12.13 Sebuah pengecualian dapat dibuat untuk validasi retrospektif yaitu untuk proses yang telah berjalan dengan baik dan telah digunakan tanpa perubahan bermakna terhadap mutu BAO berkaitan dengan perubahan bahan baku, peralatan, sistem, fasilitas atau proses produksi. Pendekatan validasi ini dapat digunakan bilamana :

12.13 An exception can be made for retrospective validation for well established processes that have been used without significant changes to API quality due to changes in raw materials, equipment, systems, facilities, or the production process. This validation approach may be used where:

- a) atribut mutu dan parameter proses kritis telah diidentifikasi;
- b) kriteria penerimaan dan pengawasan-selama-proses telah ditetapkan dengan tepat;
- c) tidak ada kegagalan proses/ produk bermakna yang bukan disebabkan oleh kesalahan operator atau kegagalan peralatan yang tidak berhubungan dengan kesesuaian peralatan; dan
- d) profil impuritas BAO telah ditetapkan.

- a) critical quality attributes and critical process parameters have been identified;
- b) appropriate in-process acceptance criteria and controls have been established;
- c) there have not been significant process/product failures attributable to causes other than operator error or equipment failures unrelated to equipment suitability; and
- d) impurity profiles have been established for the existing API.

12.14 Bets yang dipilih untuk validasi retrospektif hendaklah representatif untuk semua bets yang diproduksi selama periode pengkajian, termasuk bets yang tidak memenuhi spesifikasi dan jumlahnya cukup untuk menunjukkan konsistensi proses. Sampel pertinggal dapat diuji untuk memperoleh data untuk memvalidasi proses secara retrospektif.

12.14 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. Retained samples can be tested to obtain data to retrospectively validate the process.

### Program Validasi Proses

### Process Validation Program

12.15 Jumlah proses produksi yang digunakan untuk validasi hendaklah bergantung pada pertimbangan

12.15 The number of process runs for validation should depend on the complexity of the process or the

kerumitan proses atau besar perubahan proses. Untuk validasi prospektif dan konkuren tiga bets produksi berturut-turut yang sukses hendaklah digunakan sebagai panduan, tetapi mungkin terdapat situasi di mana proses produksi tambahan diperlukan untuk menjamin pembuktian konsistensi proses (misal proses BAO yang kompleks atau proses BAO dengan waktu penyelesaian yang diperpanjang). Untuk validasi retrospektif, secara umum data dari 10-30 bets berturut-turut hendaklah diperiksa untuk menilai konsistensi proses, tetapi jumlah bets yang lebih sedikit dapat diperiksa jika dijustifikasi.

- 12.16 Parameter proses kritis hendaklah diawasi dan dipantau selama studi validasi proses. Parameter proses yang tidak berkaitan dengan mutu, seperti variabel yang dikendalikan untuk pengurangan konsumsi energi atau pemakaian peralatan, tidak perlu dimasukkan dalam validasi proses.
- 12.17 Validasi proses hendaklah mengonfirmasi bahwa profil impuritas tiap BAO berada dalam rentang yang ditetapkan. Profil impuritas hendaklah sebanding dengan atau lebih baik daripada data historis dan, di mana berlaku, profil yang ditetapkan selama pengembangan proses atau terhadap bets yang digunakan untuk studi klinis dan toksikologis yang esensial.

### **Pengkajian Berkala Sistem Validasi**

- 12.18 Sistem dan proses hendaklah dievaluasi secara berkala untuk memverifikasi bahwa sistem dan proses tersebut masih beroperasi sesuai hasil validasi. Revalidasi tidak perlu dilakukan jika tidak ada perubahan bermakna yang dibuat pada sistem atau proses dan hasil pengkajian mutu mengonfirmasi bahwa sistem atau proses secara konsisten memproduksi bahan sesuai spesifikasi.

magnitude of the process change being considered. For prospective and concurrent validation, three consecutive successful production batches should be used as a guide, but there may be situations where additional process runs are warranted to prove consistency of the process (e.g., complex API processes or API processes with prolonged completion times). For retrospective validation, generally data from ten to thirty consecutive batches should be examined to assess process consistency, but fewer batches can be examined if justified.

- 12.16 Critical process parameters should be controlled and monitored during process validation studies. Process parameters unrelated to quality, such as variables controlled to minimize energy consumption or equipment use, need not be included in the process validation.
- 12.17 Process validation should confirm that the impurity profile for each API is within the limits specified. The impurity profile should be comparable to or better than historical data and, where applicable, the profile determined during process development or for batches used for pivotal clinical and toxicological studies.

### **Periodic Review of Validated Systems**

- 12.18 Systems and processes should be periodically evaluated to verify that they are still operating in a valid manner. Where no significant changes have been made to the system or process, and a quality review confirms that the system or process is consistently producing material meeting its specifications, there is normally no need for revalidation.

### Validasi Pembersihan

- 12.19 Prosedur pembersihan hendaklah divalidasi. Secara umum validasi pembersihan hendaklah diarahkan pada situasi atau tahap proses di mana kontaminasi atau pemindahan bahan menyebabkan risiko tertinggi pada mutu BAO. Sebagai contoh, pada produksi awal mungkin tidak perlu memvalidasi prosedur pembersihan peralatan jika residu dihilangkan dengan langkah pemurnian berikutnya.
- 12.20 Validasi prosedur pembersihan hendaklah menggambarkan pola penggunaan peralatan aktual. Jika beragam BAO atau produk antara dibuat dengan peralatan yang sama dan peralatan tersebut dibersihkan dengan proses yang sama, produk antara atau BAO yang representatif dapat dipilih untuk validasi pembersihan. Pemilihan ini hendaklah berdasarkan pada kelarutan dan tingkat kesulitan pembersihan serta kalkulasi batas residu berdasarkan potensi, toksisitas dan stabilitas.
- 12.21 Protokol validasi pembersihan hendaklah menjelaskan peralatan yang akan dibersihkan, prosedur, bahan, tingkat kebersihan yang dapat diterima, parameter yang dipantau dan dikendalikan, serta metode analisis. Protokol hendaklah juga menunjukkan tipe sampel yang akan diperoleh dan bagaimana sampel tersebut dikumpulkan dan diberi label.
- 12.22 Pengambilan sampel hendaklah meliputi cara usap, pembilasan atau metode lain (misal ekstraksi langsung) yang sesuai untuk mendeteksi residu larut dan yang tidak larut. Metode pengambilan sampel yang digunakan hendaklah mampu secara kuantitatif mengukur tingkat residu yang tertinggal pada permukaan peralatan setelah pembersihan. Pengambilan sampel dengan cara usap tidak dapat dipraktekkan jika permukaan

### Cleaning Validation

- 12.19 Cleaning procedures should normally be validated. In general, cleaning validation should be directed to situations or process steps where contamination or carryover of materials poses the greatest risk to API quality. For example, in early production it may be unnecessary to validate equipment cleaning procedures where residues are removed by subsequent purification steps.
- 12.20 Validation of cleaning procedures should reflect actual equipment usage patterns. If various APIs or intermediates are manufactured in the same equipment and the equipment is cleaned by the same process, a representative intermediate or API can be selected for cleaning validation. This selection should be based on the solubility and difficulty of cleaning and the calculation of residue limits based on potency, toxicity, and stability.
- 12.21 The cleaning validation protocol should describe the equipment to be cleaned, procedures, materials, acceptable cleaning levels, parameters to be monitored and controlled, and analytical methods. The protocol should also indicate the type of samples to be obtained and how they are collected and labelled.
- 12.22 Sampling should include swabbing, rinsing, or alternative methods (e.g., direct extraction), as appropriate, to detect both insoluble and soluble residues. The sampling methods used should be capable of quantitatively measuring levels of residues remaining on the equipment surfaces after cleaning. Swab sampling may be impractical when product contact surfaces are not easily accessible due to equipment

yang kontak dengan produk tidak mudah dijangkau karena desain peralatan dan/atau keterbatasan proses (misal permukaan bagian dalam selang, pipa transfer, tanki pereaksi dengan lobang akses (*port*) kecil atau penanganan bahan toksik dan peralatan kecil yang rumit seperti *micronizer* dan *microfluidizer*).

design and/or process limitations (e.g., inner surfaces of hoses, transfer pipes, reactor tanks with small ports or handling toxic materials, and small intricate equipment such as micronizers and microfluidizers).

- 12.23 Hendaklah digunakan metode analisis tervalidasi yang memiliki sensitivitas untuk mendeteksi residu atau kontaminan. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup sensitif untuk mendeteksi tingkat residu atau kontaminan yang dapat diterima yang telah ditetapkan. Metode tingkat perolehan kembali yang dapat dicapai hendaklah ditetapkan. Batas residu hendaklah praktis, dapat dicapai, dapat diverifikasi dan berdasarkan pada residu yang paling mudah terlepas. Batas dapat ditetapkan berdasarkan aktivitas minimum farmakologis, toksikologis atau fisiologis yang diketahui dari BAO atau komponennya yang paling mudah terlepas.
- 12.23 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. The method's attainable recovery level should be established. Residue limits should be practical, achievable, verifiable, and based on the most deleterious residue. Limits can be established based on the minimum known pharmacological, toxicological, or physiological activity of the API or its most deleterious component.
- 12.24 Studi pembersihan/ sanitasi peralatan hendaklah ditujukan terhadap kontaminasi mikrobiologi dan endotoksin untuk semua proses di mana ada kebutuhan untuk mengurangi jumlah total mikroba atau endotoksin dalam BAO atau proses lain di mana kontaminasi seperti itu perlu diperhatikan (misal BAO nonsteril yang digunakan untuk pembuatan produk steril).
- 12.24 Equipment cleaning/sanitization studies should address microbiological and endotoxin contamination for those processes where there is a need to reduce total microbiological count or endotoxins in the API, or other processes where such contamination could be of concern (e.g., non-sterile APIs used to manufacture sterile products).
- 12.25 Prosedur pembersihan hendaklah dipantau pada interval yang ditetapkan – setelah validasi - untuk memastikan prosedur ini efektif saat digunakan selama produksi rutin. Jika memungkinkan kebersihan peralatan dapat dipantau dengan pengujian analitis dan pemeriksaan visual. Inspeksi visual dapat mendeteksi kontaminasi yang besar dan terkumpul di area kecil yang tidak dapat dideteksi
- 12.25 Cleaning procedures should be monitored at appropriate intervals after validation to ensure that these procedures are effective when used during routine production. Equipment cleanliness can be monitored by analytical testing and visual examination, where feasible. Visual inspection can allow detection of gross contamination concentrated in small areas that could otherwise go

dengan pengambilan sampel dan/ atau analisis.

undetected by sampling and/or analysis.

### Validasi Metode Analisis

- 12.26 Metode analisis hendaklah divalidasi kecuali metode yang digunakan tersebut terdapat dalam farmakope yang relevan atau rujukan standar lain yang diakui. Meskipun demikian kesesuaian semua metode pengujian yang digunakan hendaklah diverifikasi pada kondisi aktual penggunaan dan didokumentasikan.
- 12.27 Metode hendaklah divalidasi dengan mempertimbangkan karakteristik yang tercakup dalam *ICH Guidelines* tentang validasi metode analisis. Tingkat validasi analitis yang dilaksanakan hendaklah menggambarkan tujuan analisis dan tahapan proses produksi BAO.
- 12.28 Kualifikasi peralatan analitis yang tepat hendaklah dipertimbangkan sebelum memulai validasi metode analisis.
- 12.29 Catatan lengkap hendaklah dibuat untuk tiap modifikasi metode analisis yang tervalidasi. Catatan seperti itu hendaklah mencakup alasan modifikasi dan data yang tepat untuk memverifikasi di mana modifikasi tersebut memberikan hasil yang akurat dan dapat dipercaya sesuai metode yang ditetapkan.

### Validation of Analytical Methods

- 12.26 Analytical methods should be validated unless the method employed is included in the relevant pharmacopoeia or other recognised standard reference. The suitability of all testing methods used should nonetheless be verified under actual conditions of use and documented.
- 12.27 Methods should be validated to include consideration of characteristics included within the ICH guidelines on validation of analytical methods. The degree of analytical validation performed should reflect the purpose of the analysis and the stage of the API production process.
- 12.28 Appropriate qualification of analytical equipment should be considered before starting validation of analytical methods.
- 12.29 Complete records should be maintained of any modification of a validated analytical method. Such records should include the reason for the modification and appropriate data to verify that the modification produces results that are as accurate and reliable as the established method.

## Bab 13

### PENGENDALIAN TERHADAP PERUBAHAN

- 13.1 Sistem pengendalian perubahan formal hendaklah ditetapkan untuk mengevaluasi semua perubahan yang mungkin memengaruhi produksi dan pengendalian produk antara atau BAO.
- 13.2 Hendaklah tersedia prosedur tertulis untuk identifikasi, dokumentasi, pengkajian yang tepat dan persetujuan perubahan bahan baku, spesifikasi, metode analisis, fasilitas, sistem pendukung, peralatan (termasuk perangkat keras komputer), tahap proses, label dan bahan pengemas, serta perangkat lunak komputer.
- 13.3 Tiap pengajuan perubahan yang relevan dengan CPBAOB hendaklah dibuat *draft*, dikaji dan disetujui oleh unit organisasi yang terkait dengan perubahan tersebut, serta dikaji dan disetujui oleh unit mutu.
- 13.4 Dampak potensial dari perubahan yang diajukan terhadap mutu produk antara atau BAO hendaklah dievaluasi. Suatu prosedur klasifikasi dapat membantu dalam penentuan tingkat pengujian, validasi dan dokumentasi yang diperlukan untuk menjustifikasi perubahan terhadap proses tervalidasi. Perubahan dapat diklasifikasikan (misal sebagai *minor* atau *major*) tergantung sifat dan besar perubahan serta dampak dari perubahan tersebut terhadap proses. Pertimbangan ilmiah hendaklah menetapkan pengujian dan studi validasi tambahan yang tepat untuk menjustifikasi suatu perubahan dalam proses yang tervalidasi.
- 13.5 Saat menerapkan perubahan yang disetujui, hendaklah diambil tindakan

## Chapter 13

### CHANGE CONTROL

- 13.1 A formal change control system should be established to evaluate all changes that may affect the production and control of the intermediate or API.
- 13.2 Written procedures should provide for the identification, documentation, appropriate review, and approval of changes in raw materials, specifications, analytical methods, facilities, support systems, equipment (including computer hardware), processing steps, labelling and packaging materials, and computer software.
- 13.3 Any proposals for GMP relevant changes should be drafted, reviewed, and approved by the appropriate organisational units, and reviewed and approved by the quality unit(s).
- 13.4 The potential impact of the proposed change on the quality of the intermediate or API should be evaluated. A classification procedure may help in determining the level of testing, validation, and documentation needed to justify changes to a validated process. Changes can be classified (e.g. as minor or major) depending on the nature and extent of the changes, and the effects these changes may impart on the process. Scientific judgement should determine what additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.
- 13.5 When implementing approved changes, measures should be taken

- untuk memastikan bahwa semua dokumen yang terpengaruh oleh perubahan tersebut direvisi.
- 13.6 Setelah perubahan diimplementasikan hendaklah dilakukan evaluasi terhadap beberapa betas pertama yang diproduksi atau diuji dengan menggunakan perubahan tersebut.
- 13.7 Potensi perubahan kritis yang memengaruhi pengujian ulang atau tanggal daluwarsa yang ditetapkan hendaklah dievaluasi. Jika diperlukan, sampel produk antara atau BAO yang diproduksi dengan proses yang dimodifikasi dapat dimasukkan ke dalam program stabilitas dipercepat dan/ atau dapat ditambahkan pada program pemantauan stabilitas.
- 13.8 Pabrik pembuat bentuk sediaan yang sedang menggunakan BAO hendaklah diberitahu mengenai perubahan terhadap prosedur pengendalian produksi dan proses yang dapat berdampak terhadap mutu BAO.
- to ensure that all documents affected by the changes are revised.
- 13.6 After the change has been implemented, there should be an evaluation of the first batches produced or tested under the change.
- 13.7 The potential for critical changes to affect established retest or expiry dates should be evaluated. If necessary, samples of the intermediate or API produced by the modified process can be placed on an accelerated stability program and/or can be added to the stability monitoring program.
- 13.8 Current dosage form manufacturers should be notified of changes from established production and process control procedures that can impact the quality of the API.

## PENOLAKAN DAN PENGGUNAAN

### Penolakan

- 14.1 Produk antara dan BAO yang gagal memenuhi spesifikasi hendaklah diberi identitas sesuai status dan dikarantina. Produk antara atau BAO tersebut dapat diproses ulang atau dikerjakan ulang seperti diuraikan di bawah ini. Disposisi akhir bahan yang ditolak hendaklah dicatat.

### Pengolahan Ulang

- 14.2 Mengembalikan produk antara atau BAO, termasuk yang tidak memenuhi standar atau spesifikasi, ke dalam proses dan pengolahan ulang dengan mengulangi tahap kristalisasi atau tahap manipulasi kimia atau fisika yang tepat (misal: destilasi, filtrasi, kromatografi, penggilingan) yang merupakan bagian dari proses pembuatan, secara umum dapat diterima. Bagaimanapun, jika pengolahan ulang seperti itu dilakukan terhadap sebagian besar bets, pengolahan ulang tersebut hendaklah dimasukkan sebagai bagian dari proses pembuatan standar.
- 14.3 Pelanjutan suatu langkah proses setelah suatu uji pengawasan-selama proses yang menunjukkan bahwa langkah tersebut tidak lengkap, dianggap sebagai bagian dari proses normal. Hal ini tidak dianggap sebagai pengolahan ulang.
- 14.4 Mengembalikan bahan tidak tereaksi ke dalam suatu proses dan mengulangi reaksi kimia dianggap sebagai pengolahan ulang kecuali hal ini merupakan bagian dari proses yang ditetapkan. Pengolahan ulang demikian hendaklah didahului dengan evaluasi secara seksama untuk memastikan mutu produk antara atau

## REJECTION AND RE-USE OF MATERIALS

### Rejection

- 14.1 Intermediates and APIs failing to meet established specifications should be identified as such and quarantined. These intermediates or APIs can be reprocessed or reworked as described below. The final disposition of rejected materials should be recorded.

### Reprocessing

- 14.2 Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and reprocessing by repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process is generally considered acceptable. However, if such reprocessing is used for a majority of batches, such reprocessing should be included as part of the standard manufacturing process.
- 14.3 Continuation of a process step after an in-process control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process. This is not considered to be reprocessing.
- 14.4 Introducing unreacted material back into a process and repeating a chemical reaction is considered to be reprocessing unless it is part of the established process. Such reprocessing should be preceded by careful evaluation to ensure that the quality of the intermediate or API is not adversely impacted due to the

BAO tidak terpengaruh dampak buruk berkaitan dengan potensi pembentukan produk-samping dan bahan hasil reaksi berlebihan (*over-reacted*).

potential formation of by-products and over-reacted materials.

### Pengerjaan Ulang

- 14.5 Sebelum keputusan diambil terhadap pengerjaan ulang bets yang tidak sesuai standar atau spesifikasi yang ditetapkan, hendaklah dilakukan investigasi terhadap alasan ketidaksesuaian.
- 14.6 Terhadap bets yang dikerjakan ulang hendaklah dilakukan evaluasi dan pengujian yang sesuai, uji stabilitas bila diperlukan dan dokumentasi yang menunjukkan bahwa produk hasil pengerjaan ulang memiliki mutu setara dengan yang diproduksi melalui proses orisinal. Validasi konkuren sering merupakan pendekatan validasi yang tepat untuk prosedur pengerjaan ulang. Hal ini memungkinkan suatu protokol menetapkan prosedur pengerjaan ulang, cara pelaksanaan dan hasil yang diharapkan. Jika hanya ada satu bets yang harus dikerjakan ulang, maka satu laporan dapat dibuat dan bets tersebut diluluskan untuk distribusi segera setelah dinyatakan lulus pengujian.
- 14.7 Hendaklah prosedur dapat membandingkan profil impuritas dari masing-masing bets yang dikerjakan ulang dengan bets yang dibuat dengan proses yang telah ditetapkan. Jika metode analisis rutin tidak memadai untuk mengarakterisasi bets yang dikerjakan ulang, hendaklah digunakan metode tambahan.

### Perolehan Kembali Bahan dan Pelarut

- 14.8 Perolehan kembali (misal dari *mother liquor* atau filtrat) reaktan, produk antara atau BAO dapat diterima, jika menggunakan prosedur yang disetujui untuk proses perolehan kembali dan bahan perolehan tersebut memenuhi

### Reworking

- 14.5 Before a decision is taken to rework batches that do not conform to established standards or specifications, an investigation into the reason for nonconformance should be performed.
- 14.6 Batches that have been reworked should be subjected to appropriate evaluation, testing, stability testing if warranted, and documentation to show that the reworked product is of equivalent quality to that produced by the original process. Concurrent validation is often the appropriate validation approach for rework procedures. This allows a protocol to define the rework procedure, how it will be carried out, and the expected results. If there is only one batch to be reworked, then a report can be written and the batch released once it is found to be acceptable.
- 14.7 Procedures should provide for comparing the impurity profile of each reworked batch against batches manufactured by the established process. Where routine analytical methods are inadequate to characterize the reworked batch, additional methods should be used.

### Recovery of Materials and Solvents

- 14.8 Recovery (e.g. from mother liquor or filtrates) of reactants, intermediates, or the API is considered acceptable, provided that approved procedures exist for the recovery and the recovered materials meet

spesifikasi yang sesuai tujuan penggunaannya.

specifications suitable for their intended use.

14.9 Pelarut hasil perolehan kembali dapat digunakan lagi dalam proses yang sama atau yang berbeda, asalkan prosedur perolehan kembali dikendalikan dan dipantau untuk memastikan pelarut perolehan kembali memenuhi standar yang sesuai sebelum digunakan lagi atau dicampur dengan bahan lain yang disetujui.

14.9 Solvents can be recovered and reused in the same processes or in different processes, provided that the recovery procedures are controlled and monitored to ensure that solvents meet appropriate standards before reuse or co-mingling with other approved materials.

14.10 Pelarut dan pereaksi yang belum pernah digunakan serta pelarut dan pereaksi hasil perolehan kembali dapat dikombinasi jika hasil pengujian yang memadai telah menunjukkan kesesuaiannya untuk semua proses pembuatan di mana digunakan.

14.10 Fresh and recovered solvents and reagents can be combined if adequate testing has shown their suitability for all manufacturing processes in which they may be used.

14.11 Penggunaan pelarut hasil perolehan kembali, *mother liquor* dan bahan perolehan kembali lain hendaklah didokumentasikan secara memadai.

14.11 The use of recovered solvents, mother liquors, and other recovered materials should be adequately documented.

### Pengembalian

### Returns

14.12 Produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah diberi identitas status yang sesuai dan dikarantina.

14.12 Returned intermediates or APIs should be identified as such and quarantined.

14.13 Jika kondisi penyimpanan atau pengiriman sebelum atau selama pengembalian produk antara atau BAO atau kondisi wadah menimbulkan keraguan akan mutunya, produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah diproses ulang, dikerjakan ulang atau dimusnahkan dengan tepat.

14.13 If the conditions under which returned intermediates or APIs have been stored or shipped before or during their return or the condition of their containers casts doubt on their quality, the returned intermediates or APIs should be reprocessed, reworked, or destroyed, as appropriate.

14.14 Catatan untuk produk antara atau BAO yang dikembalikan hendaklah disimpan. Untuk tiap pengembalian, dokumentasi hendaklah mencakup :

14.14 Records of returned intermediates or APIs should be maintained. For each return, documentation should include:

a) nama dan alamat penerima

a) name and address of the consignee

b) nama produk antara atau BAO, nomor bets dan jumlah yang

b) intermediate or API, batch number, and quantity returned

dikembalikan

- c) alasan pengembalian
- d) penggunaan atau pemusnahan produk antara atau BAO yang dikembalikan

- c) reason for return
- d) use or disposal of the returned intermediate or API

**Bab 15**

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

- 15.1 Semua keluhan yang berkaitan dengan mutu, apakah yang diterima secara lisan atau tertulis hendaklah dicatat dan diinvestigasi menurut suatu prosedur tertulis.
- 15.2 Catatan keluhan hendaklah mencakup:
- a) nama dan alamat pengaju keluhan;
  - b) nama (dan, jika perlu jabatan) dan nomor telepon orang yang menyampaikan keluhan;
  - c) sifat keluhan (termasuk nama dan no. bets BAO);
  - d) tanggal keluhan diterima;
  - e) tindakan awal yang diambil (termasuk tanggal dan identitas personil pengambil tindakan);
  - f) tindak lanjut yang telah diambil;
  - g) respon yang diberikan kepada pengaju asal keluhan (termasuk tanggal respon dikirimkan); dan
  - h) keputusan akhir terhadap bets/lot produk antara atau BAO.
- 15.3 Catatan keluhan hendaklah disimpan untuk mengevaluasi tren, frekuensi produk terkait dan tingkat keseriusan dengan pertimbangan untuk mengambil tindakan tambahan dan jika perlu, tindakan perbaikan

**Chapter 15**

**HANDLING OF PRODUCT  
COMPLAINTS AND  
PRODUCT RECALLS**

- 15.1 All quality related complaints, whether received orally or in writing, should be recorded and investigated according to a written procedure.
- 15.2 Complaint records should include:
- a) name and address of complainant;
  - b) name (and, where appropriate, title) and phone number of person submitting the complaint;
  - c) complaint nature (including name and batch number of the API);
  - d) date complaint is received;
  - e) action initially taken (including dates and identity of person taking the action);
  - f) any follow-up action taken;
  - g) response provided to the originator of complaint (including date response sent); and
  - h) final decision on intermediate or API batch or lot.
- 15.3 Records of complaints should be retained in order to evaluate trends, product related frequencies, and severity with a view to taking additional, and if appropriate, immediate corrective action.

secepatnya.

- |      |   |      |   |
|------|---|------|---|
| 15.4 | Hendaklah tersedia prosedur tertulis yang mendefinisikan keadaan apa saja yang dipertimbangkan untuk melakukan penarikan kembali produk antara atau BAO.  | 15.4 | There should be a written procedure that defines the circumstances under which a recall of an intermediate or API should be considered.   |
| 15.5 | Prosedur penarikan kembali hendaklah menetapkan siapa yang dilibatkan dalam mengevaluasi informasi, bagaimana penarikan kembali dimulai, siapa yang diinformasikan tentang penarikan kembali dan bagaimana bahan yang ditarik kembali diperlakukan. | 15.5 | The recall procedure should designate who should be involved in evaluating the information, how a recall should be initiated, who should be informed about the recall, and how the recalled material should be treated. |
| 15.6 | Pada situasi yang serius atau berpotensi mengancam kehidupan, BPOM dan/atau otoritas internasional hendaklah diinformasikan dan dimintakan sarannya.  | 15.6 | In the event of a serious or potentially life-threatening situation, NADFC, and/or international authorities should be informed and their advice sought.  |

**PEMBUATAN DAN  
ANALISIS BERDASARKAN  
KONTRAK**

- 16.1 Semua Penerima Kontrak hendaklah memenuhi CPBAOB seperti tercantum dalam Pedoman ini. Pertimbangan khusus hendaklah diberikan untuk pencegahan kontaminasi silang dan untuk memastikan ketertelusuran.
- 16.2 Penerima Kontrak hendaklah dievaluasi oleh Pemberi Kontrak untuk memastikan kepatuhan terhadap CPBAOB mengenai kegiatan spesifik yang terjadi di pabrik penerima kontrak.
- 16.3 Hendaklah tersedia kontrak tertulis dan disetujui atau persetujuan formal antara Pemberi dan Penerima Kontrak yang menjelaskan tanggung jawab CPBAOB secara rinci, termasuk tindakan terkait mutu oleh masing-masing pihak.
- 16.4 Kontrak hendaklah mencakup pemberian izin bagi Pemberi Kontrak untuk mengaudit fasilitas Penerima Kontrak mengenai kepatuhan terhadap CPBAOB.
- 16.5 Jika subkontrak diizinkan, Penerima Kontrak hendaklah tidak memberikan kepada pihak ketiga pekerjaan mana pun yang dipercayakan kepadanya sesuai kontrak, tanpa sebelumnya ada evaluasi dan persetujuan dari Pemberi Kontrak mengenai kesepakatan tersebut.
- 16.6 Catatan pembuatan dan laboratorium hendaklah disimpan dan selalu tersedia di pabrik Penerima Kontrak di mana kegiatan dilakukan.
- 16.7 Perubahan proses, peralatan, metode pengujian, spesifikasi atau persyaratan kontrak lain tidak boleh

**CONTRACT  
MANUFACTURE  
AND ANALYSIS**

- 16.1 All contract manufacturers (including laboratories) should comply with the GMP defined in this Guide. Special consideration should be given to the prevention of cross-contamination and to maintaining traceability.
- 16.2 Contract manufacturers (including laboratories) should be evaluated by the contract giver to ensure GMP compliance of the specific operations occurring at the contract sites.
- 16.3 There should be a written and approved contract or formal agreement between the contract giver and the contract acceptor that defines in detail the GMP responsibilities, including the quality measures, of each party.
- 16.4 The contract should permit the contract giver to audit the contract acceptor's facilities for compliance with GMP.
- 16.5 Where subcontracting is allowed, the contract acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him under the contract without the contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements.
- 16.6 Manufacturing and laboratory records should be kept at the site where the activity occurs and be readily available.
- 16.7 Changes in the process, equipment, test methods, specifications, or other contractual requirements should not

dilakukan kecuali Pemberi Kontrak diinformasikan dan menyetujui perubahan tersebut.

be made unless the contract giver is informed and approves the changes.

## Bab 17

### **AGEN, PERANTARA, PEDAGANG, DISTRIBUTOR, PERUSAHAAN PENGEMASAN ULANG DAN PERUSAHAAN PELABELAN ULANG**

#### **Penerapan**

- 17.1 Bab ini berlaku untuk pihak manapun, kecuali pabrik orisinal, yang boleh memperdagangkan dan/atau memiliki, mengemas ulang, melabel ulang, memanipulasi, mendistribusikan atau menyimpan BAO atau produk antara.
- 17.2 Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah mematuhi CPBAOB seperti dijelaskan dalam Pedoman ini.

#### **Ketertelusuran BAO dan Produk Antara yang Didistribusikan**

- 17.3 Para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah memastikan ketertelusuran yang lengkap dari BAO dan produk antara yang didistribusikan. Dokumen yang disimpan dan tersedia hendaklah mencakup:
- a) identitas pabrik orisinal;
  - b) alamat pabrik orisinal;
  - c) surat pesanan;
  - d) surat pemuatan barang/ *bills of lading* (dokumentasi transportasi);
  - e) dokumen penerimaan;

## Chapter 17

### **AGENTS, BROKERS, TRADERS, DISTRIBUTORS, REPACKERS AND RELABELLERS**

#### **Applicability**

- 17.1 This chapter applies to any party other than the original manufacturer who may trade and/or take possession, repack, relabel, manipulate, distribute or store an API or intermediate.
- 17.2 All agents, brokers, traders, distributors, repackers, and relabellers should comply with GMP as defined in this Guide.

#### **Traceability of Distributed APIs and Intermediates**

- 17.3 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain complete traceability of APIs and intermediates that they distribute. Documents that should be retained and available include:
- a) identity of original manufacturer;
  - b) address of original manufacturer;
  - c) purchase orders;
  - d) bills of lading (transportation documentation);
  - e) receipt documents;

- |   |  |
|---|--|
| f) nama atau tujuan pengiriman BAO atau produk antara;                                | f) name or designation of API or intermediate;   |
| g) nama pabrik pembuat dan nomor bets BAO atau produk antara;                         | g) name and batch number of the API or intermediate manufacturer;                        |
| h) catatan transportasi dan distribusi;   | h) transportation and distribution records;  |
| i) semua Sertifikat Analisis yang otentik, termasuk yang diterbitkan pabrik orisinal; | i) all authentic Certificates of Analysis, including those of the original manufacturer; |
| j) tanggal uji ulang atau tanggal daluwarsa.  | j) retest or expiry date.  |

### **Manajemen Mutu**

17.4 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemasan ulang atau perusahaan pelabelan ulang hendaklah menetapkan, mendokumentasikan dan mengimplementasikan sistem manajemen mutu yang efektif, seperti dijelaskan pada Bab 2.

### **Quality Management**

17.4 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should establish, document and implement an effective system of managing quality, as specified in Chapter 2.

### **Pengemasan Ulang, Pelabelan Ulang dan Penyimpanan BAO dan Produk Antara**

17.5 Pengemasan ulang, pelabelan ulang dan penyimpanan BAO dan produk antara hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian CPBAOB yang tepat, sebagaimana tercantum pada Pedoman ini, untuk mencegah campur baur dan kehilangan identitas atau kemurnian BAO atau produk antara.

### **Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates**

17.5 Repackaging, relabelling and holding of APIs and intermediates should be performed under appropriate GMP controls, as stipulated in this Guide, to avoid mix-ups and loss of API or intermediate identity or purity.

17.6 Pengemasan ulang hendaklah dilakukan dalam kondisi lingkungan yang tepat untuk mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang.

17.6 Repackaging should be conducted under appropriate environmental conditions to avoid contamination and cross-contamination.

### **Stabilitas**

17.7 Studi stabilitas untuk menjustifikasi tanggal daluwarsa atau uji ulang yang ditetapkan hendaklah dilakukan jika BAO atau produk antara dikemas ulang dalam tipe wadah yang berbeda

### **Stability**

17.7 Stability studies to justify assigned expiration or retest dates should be conducted if the API or intermediate is repackaged in a different type of container than that used by the API

dengan yang digunakan oleh pabrik  
pembuat BAO atau produk antara.

or intermediate manufacturer.

### Transfer Informasi

17.8 Agen, perantara, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah mentransfer semua informasi tentang mutu atau regulasi yang diterima dari pabrik pembuat BAO atau produk antara kepada pelanggan maupun dari pelanggan kepada pabrik pembuat BAO atau produk antara.

17.9 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang yang memasok BAO atau produk antara kepada pelanggan hendaklah memberikan nama pabrik BAO atau produk antara orisinal dan nomor bets yang dipasok.

17.10 Jika diminta, agen hendaklah juga memberikan identitas pabrik BAO atau produk antara orisinal kepada BPOM. Pabrik orisinal dapat merespons BPOM secara langsung atau melalui agen yang diberi wewenang, tergantung pada hubungan legal antara agen yang diberi wewenang dan pabrik BAO atau produk antara orisinal. (Dalam konteks ini "diberi wewenang" mengacu kepada wewenang yang diberikan oleh pabrik orisinal).

17.11 Petunjuk khusus untuk Sertifikat Analisis yang dicakup dalam Butir 11.15 – 11.19 hendaklah dipenuhi.

### Penanganan Keluhan dan Penarikan Kembali

17.12 Agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah memelihara catatan keluhan dan penarikan kembali, seperti yang tercantum pada Bab 15, untuk semua keluhan dan penarikan

### Transfer of Information

17.8 Agents, brokers, distributors, repackers, or relabellers should transfer all quality or regulatory information received from an API or intermediate manufacturer to the customer, and from the customer to the API or intermediate manufacturer.

17.9 The agent, broker, trader, distributor, repacker, or relabeller who supplies the API or intermediate to the customer should provide the name of the original API or intermediate manufacturer and the batch number(s) supplied.

17.10 The agent should also provide the identity of the original API or intermediate manufacturer to NADFC upon request. The original manufacturer can respond to the NADFC directly or through its authorized agents, depending on the legal relationship between the authorized agents and the original API or intermediate manufacturer. (In this context "authorized" refers to authorized by the manufacturer.)

17.11 The specific guidance for Certificates of Analysis included in Section 11.15 – 11.19 should be met.

### Handling of Complaints and Recalls

17.12 Agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain records of complaints and recalls, as specified in Chapter 15, for all complaints and recalls that come to their attention.

kembali yang ditujukan kepada mereka.

- 17.13 Jika situasi mengharuskan, hendaklah dilakukan pengkajian keluhan oleh para agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang dengan pabrik orisinal BAO atau produk antara untuk menentukan apakah tindak lanjut perlu dilakukan, terhadap pelanggan lain yang mungkin telah menerima BAO atau produk antara yang sama, atau dengan BPOM atau dengan keduanya. Investigasi terhadap penyebab keluhan atau penarikan kembali hendaklah dilakukan dan didokumentasikan oleh pihak yang berkepentingan.
- 17.14 Jika keluhan direferensikan ke pabrik orisinal BAO atau produk antara, catatan yang disimpan oleh agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang atau perusahaan pelabel ulang hendaklah mencantumkan semua respons yang diterima dari pabrik orisinal BAO atau produk antara (termasuk tanggal dan informasi yang diberikan).

#### **Penanganan Produk Kembalian**

- 17.15 Produk kembalian hendaklah ditangani seperti yang dijelaskan dalam Butir 14.14. Semua agen, perantara, pedagang, distributor, perusahaan pengemas ulang dan perusahaan pelabel ulang hendaklah menyimpan dokumentasi dari BAO dan produk antara yang dikembalikan.

- 17.13 If the situation warrants, the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should review the complaint with the original API or intermediate manufacturer in order to determine whether any further action, either with other customers who may have received this API or intermediate or with the NADFC, or both, should be initiated. The investigation into the cause for the complaint or recall should be conducted and documented by the appropriate party.

- 17.14 Where a complaint is referred to the original API or intermediate manufacturer, the record maintained by the agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should include any response received from the original API or intermediate manufacturer (including date and information provided).

#### **Handling of Returns**

- 17.15 Returns should be handled as specified in Section 14.14. The agents, brokers, traders, distributors, repackers, or relabellers should maintain documentation of returned APIs and intermediates.

**PEDOMAN SPESIFIK  
UNTUK BAO YANG DIBUAT  
DENGAN CARA KULTUR  
SEL/FERMENTASI**

**Umum**

18.1 Bab 18 dimaksudkan untuk menjelaskan pengawasan khusus untuk BAO atau produk antara yang dibuat dengan kultur sel atau fermentasi dengan menggunakan organisme alami atau rekombinan dan yang belum cukup diuraikan di bab sebelumnya. Ini tidak dimaksudkan sebagai bab yang berdiri sendiri. Secara umum, prinsip CPBAOB di bab lain tetap berlaku. Perlu dicatat bahwa prinsip fermentasi untuk proses “klasik” untuk memproduksi molekul kecil dan untuk proses yang menggunakan organisme rekombinan dan non-rekombinan untuk memproduksi protein dan/ atau polipeptida adalah sama, walaupun tingkat pengendalian akan berbeda. Jika perlu, bab ini akan menjelaskan perbedaan tersebut. Secara umum, tingkat pengendalian untuk proses bioteknologi yang digunakan untuk memproduksi protein dan polipeptida lebih besar daripada untuk proses fermentasi klasik.

18.2 Istilah “proses bioteknologi” (biotek) mengacu kepada penggunaan sel atau organisme yang telah dibiakkan atau dimodifikasi dengan DNA rekombinan, hibridoma atau teknologi lain untuk memproduksi BAO. BAO yang diproduksi dengan proses bioteknologi biasanya terdiri dari zat dengan berat molekul tinggi, seperti protein dan polipeptida, untuk mana pedoman spesifik diberikan di bab ini. BAO tertentu dengan berat molekul rendah, seperti antibiotik, asam amino, vitamin dan karbohidrat, juga dapat

**SPECIFIC GUIDANCE FOR  
APIs MANUFACTURED BY  
CELL CULTURE/  
FERMENTATION**

**General**

18.1 Chapter 18 is intended to address specific controls for APIs or intermediates manufactured by cell culture or fermentation using natural or recombinant organisms and that have not been covered adequately in the previous chapters. It is not intended to be a stand-alone chapter. In general, the GMP principles in the other chapters of this document apply. Note that the principles of fermentation for “classical” processes for production of small molecules and for processes using recombinant and non-recombinant organisms for production of proteins and/or polypeptides are the same, although the degree of control will differ. Where practical, this chapter will address these differences. In general, the degree of control for biotechnological processes used to produce proteins and polypeptides is greater than that for classical fermentation processes.

18.2 The term “biotechnological process” (biotech) refers to the use of cells or organisms that have been generated or modified by recombinant DNA, hybridoma or other technology to produce APIs. The APIs produced by biotechnological processes normally consist of high molecular weight substances, such as proteins and polypeptides, for which specific guidance is given in this chapter. Certain APIs of low molecular weight, such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates,

diproduksi dengan teknologi DNA rekombinan. Tingkat pengawasan BAO tipe ini sama dengan yang diterapkan untuk fermentasi klasik.

can also be produced by recombinant DNA technology. The level of control for these types of APIs is similar to that employed for classical fermentation.

18.3 Istilah “fermentasi klasik” mengacu pada proses yang menggunakan mikroorganisme alami dan/ atau dimodifikasi dengan metode konvensional (misal iradiasi atau mutagenesis kimiawi) untuk memproduksi BAO. BAO yang diproduksi dengan cara “fermentasi klasik” biasanya merupakan produk dengan berat molekul rendah seperti antibiotik, asam amino, vitamin dan karbohidrat.

18.3 The term “classical fermentation” refers to processes that use microorganisms existing in nature and/or modified by conventional methods (e.g. irradiation or chemical mutagenesis) to produce APIs. APIs produced by “classical fermentation” are normally low molecular weight products such as antibiotics, amino acids, vitamins, and carbohydrates.

18.4 Produksi BAO atau produk antara dari kultur sel atau fermentasi melibatkan proses biologi seperti pembiakan sel atau ekstraksi dan pemurnian bahan dari organisme hidup. Perlu dicatat bahwa mungkin ada tahap proses tambahan, seperti modifikasi fisikokimia yang merupakan bagian dari proses pembuatan. Bahan baku yang digunakan (media, komponen dasar) dapat berpotensi terhadap pertumbuhan cemaran mikrobiologi. Tergantung pada sumber, metode penyiapan dan tujuan penggunaan BAO atau produk antara, mungkin diperlukan pengendalian *bioburden*, kontaminasi virus dan/ atau endotoksin selama pembuatan dan pemantauan proses pada tahap yang tepat.

18.4 Production of APIs or intermediates from cell culture or fermentation involves biological processes such as cultivation of cells or extraction and purification of material from living organisms. Note that there may be additional process steps, such as physicochemical modification, that are part of the manufacturing process. The raw materials used (media, buffer components) may provide the potential for growth of microbiological contaminants. Depending on the source, method of preparation, and the intended use of the API or intermediate, control of bioburden, viral contamination, and/or endotoxins during manufacturing and monitoring of the process at appropriate stages may be necessary.

18.5 Pengawasan yang tepat hendaklah ditetapkan pada semua tahap pembuatan untuk menjamin mutu produk antara dan/ atau BAO. Sementara Pedoman ini mulai pada langkah kultur sel/ fermentasi, langkah sebelumnya (misal pembuatan bank sel) hendaklah dilaksanakan di bawah pengendalian proses yang tepat. Pedoman ini meliputi kultur sel/ fermentasi sejak sebuah vial dari bank sel yang diambil kembali untuk

18.5 Appropriate controls should be established at all stages of manufacturing to assure intermediate and/or API quality. While this Guide starts at the cell culture/fermentation step, prior steps (e.g. cell banking) should be performed under appropriate process controls. This Guide covers cell culture/fermentation from the point at which a vial of the cell bank is retrieved for use in manufacturing.

penggunaan dalam pembuatan.

18.6 Hendaklah digunakan pengendalian peralatan dan lingkungan yang tepat untuk meminimalkan risiko kontaminasi. Kriteria penerimaan mutu lingkungan dan frekuensi pemantauan hendaklah tergantung pada tahap dalam produksi dan kondisi produksi (terbuka, tertutup atau sistem yang terkungkung/ *contained*).

18.7 Secara umum, pengendalian proses hendaklah mempertimbangkan:

- a) pemeliharaan Bank Sel Kerja (bila tepat);
- b) inokulasi dan ekspansi kultur yang semestinya;
- c) pengendalian parameter operasional kritis selama fermentasi/ kultur sel;
- d) pemantauan proses pertumbuhan sel, kemampuan hidup (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan produktivitas bila tepat;
- e) prosedur pemanenan dan pemurnian yang menghilangkan sel, kotoran sel dan komponen media dengan tetap melindungi produk antara atau BAO dari kontaminasi (terutama mikroba) dan dari penurunan mutu;
- f) pemantauan *bioburden* dan, jika diperlukan, tingkat endotoksin pada tahap produksi yang tepat; dan
- g) perhatian pengamanan terhadap virus seperti dijelaskan dalam *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell*

18.6 Appropriate equipment and environmental controls should be used to minimize the risk of contamination. The acceptance criteria for quality of the environment and the frequency of monitoring should depend on the step in production and the production conditions (open, closed, or contained systems).

18.7 In general, process controls should take into account:

- a) maintenance of the Working Cell Bank (where appropriate);
- b) proper inoculation and expansion of the culture;
- c) control of the critical operating parameters during fermentation/cell culture;
- d) monitoring of the process for cell growth, viability (for most cell culture processes) and productivity where appropriate;
- e) harvest and purification procedures that remove cells, cellular debris and media components while protecting the intermediate or API from contamination (particularly of a microbiological nature) and from loss of quality;
- f) monitoring of bioburden and, where needed, endotoxin levels at appropriate stages of production; and
- g) viral safety concerns as described in *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of*

*Lines of Human or Animal Origin.*

Human or Animal Origin.

18.8 Jika diperlukan, hendaklah dibuktikan penghilangan komponen media, protein sel inang, impuritas lain terkait proses, impuritas terkait produk dan cemaran.

18.8 Where appropriate, the removal of media components, host cell proteins, other process-related impurities, product-related impurities and contaminants should be demonstrated.

**Pemeliharaan Bank Sel dan Penyimpanan Catatannya**

**Cell Bank Maintenance and Record Keeping**

18.9 Akses ke bank sel hendaklah dibatasi untuk personil yang berwenang.

18.9 Access to cell banks should be limited to authorized personnel.

18.10 Bank sel hendaklah dijaga dalam kondisi penyimpanan yang dirancang untuk mempertahankan viabilitas dan mencegah kontaminasi.

18.10 Cell banks should be maintained under storage conditions designed to maintain viability and prevent contamination.

18.11 Catatan penggunaan vial dari bank sel dan kondisi penyimpanan hendaklah dijaga.

18.11 Records of the use of the vials from the cell banks and storage conditions should be maintained.

18.12 Jika diperlukan, bank sel hendaklah dipantau secara periodik untuk menentukan kesesuaian penggunaan.

18.12 Where appropriate, cell banks should be periodically monitored to determine suitability for use.

18.13 Untuk pembahasan mengenai perbankan sel yang lebih lengkap lihat pedoman *ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.*

18.13 See ICH Guideline Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products for a more complete discussion of cell banking.

**Kultur Sel/Fermentasi**

**Cell Culture/Fermentation**

18.14 Jika memungkinkan, hendaklah digunakan sistem tertutup atau terkungkung apabila diperlukan penambahan substrat sel, media, dapar dan gas secara aseptik. Jika inokulasi pada bejana awal atau transfer berikut atau penambahan (media, dapar) dilakukan dalam bejana terbuka, hendaklah tersedia prosedur dan dilakukan pengendalian untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

18.14 Where aseptic addition of cell substrates, media, buffers, and gases is needed, closed or contained systems should be used where possible. If the inoculation of the initial vessel or subsequent transfers or additions (media, buffers) are performed in open vessels, there should be controls and procedures in place to minimize the risk of contamination.

18.15 Jika mutu BAO dapat dipengaruhi oleh

18.15 Where the quality of the API can be

- kontaminasi mikroba, manipulasi dengan menggunakan bejana terbuka hendaklah dilaksanakan dalam kabinet *biosafety* atau lingkungan terkendali yang setara.
- 18.16 Personil hendaklah mengenakan pakaian yang sesuai dan melaksanakan pengamanan khusus dalam menangani kultur.
- 18.17 Parameter operasional kritis (misal: suhu, pH, kecepatan agitasi, penambahan gas, tekanan) hendaklah dipantau untuk menjamin konsistensinya dengan proses yang telah ditetapkan. Pertumbuhan sel, viabilitas (untuk sebagian besar proses kultur sel) dan, jika diperlukan, produktivitas hendaklah dipantau. Parameter kritis akan bervariasi dari satu proses ke proses lain dan untuk fermentasi klasik, parameter tertentu (misal: viabilitas sel) mungkin tidak perlu dipantau.
- 18.18 Peralatan kultur sel hendaklah dibersihkan dan disterilisasi setelah digunakan. Selayaknya peralatan fermentasi hendaklah dibersihkan dan disanitasi atau disterilisasi.
- 18.19 Media kultur hendaklah disterilisasi sebelum digunakan, bila diperlukan untuk melindungi mutu BAO.
- 18.20 Hendaklah tersedia prosedur yang sesuai untuk mendeteksi kontaminasi dan menentukan tindakan tepat yang akan diambil. Tindakan ini hendaklah mencakup prosedur untuk menentukan dampak kontaminasi terhadap produk dan untuk menghilangkan kontaminasi pada peralatan dan mengembalikan peralatan tersebut ke kondisi untuk digunakan pada batch berikut. Organisme asing yang diamati selama proses fermentasi hendaklah diidentifikasi selayaknya dan, jika perlu, efeknya terhadap mutu produk hendaklah dievaluasi. Hasil evaluasi tersebut hendaklah dipertimbangkan
- affected by microbial contamination, manipulations using open vessels should be performed in a biosafety cabinet or similarly controlled environment.
- 18.16 Personnel should be appropriately gowned and take special precautions handling the cultures.
- 18.17 Critical operating parameters (for example temperature, pH, agitation rates, addition of gases, pressure) should be monitored to ensure consistency with the established process. Cell growth, viability (for most cell culture processes), and, where appropriate, productivity should also be monitored. Critical parameters will vary from one process to another, and for classical fermentation, certain parameters (cell viability, for example) may not need to be monitored.
- 18.18 Cell culture equipment should be cleaned and sterilized after use. As appropriate, fermentation equipment should be cleaned, and sanitized or sterilized.
- 18.19 Culture media should be sterilized before use when appropriate to protect the quality of the API.
- 18.20 There should be appropriate procedures in place to detect contamination and determine the course of action to be taken. This should include procedures to determine the impact of the contamination on the product and those to decontaminate the equipment and return it to a condition to be used in subsequent batches. Foreign organisms observed during fermentation processes should be identified as appropriate and the effect of their presence on product quality should be assessed, if necessary. The results of such assessments should be taken into

dalam pemberian disposisi bahan yang diproduksi.

consideration in the disposition of the material produced.

18.21 Catatan peristiwa kontaminasi hendaklah dipelihara.

18.21 Records of contamination events should be maintained.

18.22 Peralatan yang dipakai bersama (*multi-product*) mungkin membutuhkan pengujian tambahan yang sesuai setelah pembersihan antar-produk yang diproduksi secara berurutan untuk meminimalkan risiko kontaminasi silang.

18.22 Shared (multi-product) equipment may warrant additional testing after cleaning between product campaigns, as appropriate, to minimize the risk of crosscontamination.

### Pemanenan, Isolasi dan Pemurnian

### Harvesting, Isolation, and Purification

18.23 Tahap pemanenan, baik untuk memindahkan sel atau komponen selular atau untuk mengumpulkan komponen sel setelah disrupsi hendaklah dilaksanakan dalam peralatan dan area yang dirancang untuk meminimalkan risiko kontaminasi.

18.23 Harvesting steps, either to remove cells or cellular components or to collect cellular components after disruption, should be performed in equipment and areas designed to minimize the risk of contamination.

18.24 Prosedur pemanenan dan pemurnian yang menghilangkan atau menginaktivasi organisme yang memproduksi, reruntuhan seluler (*cellular debris*) dan komponen media (sambil meminimalkan degradasi, kontaminasi dan kehilangan mutu) hendaklah sesuai untuk memastikan produk antara atau BAO diperoleh kembali dengan mutu yang konsisten.

18.24 Harvest and purification procedures that remove or inactivate the producing organism, cellular debris and media components (while minimizing degradation, contamination, and loss of quality) should be adequate to ensure that the intermediate or API is recovered with consistent quality.

18.25 Semua peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan selayaknya, disanitasi setelah digunakan. Produksi sejumlah betas produk yang sama secara berurutan tanpa dilakukan pembersihan dapat diterapkan jika mutu produk antara atau BAO tidak terpengaruh.

18.25 All equipment should be properly cleaned and, as appropriate, sanitized after use. Multiple successive batching without cleaning can be used if intermediate or API quality is not compromised.

18.26 Jika sistem terbuka digunakan, purifikasi hendaklah dilaksanakan pada kondisi lingkungan yang tepat untuk menjaga mutu produk.

18.26 If open systems are used, purification should be performed under environmental conditions appropriate for the preservation of product quality.

18.27 Pengendalian tambahan, seperti penggunaan resin kromatografi yang

18.27 Additional controls, such as the use of dedicated chromatography resins

didedikasikan atau pengujian tambahan, mungkin diperlukan jika peralatan akan digunakan untuk berbagai produk.

or additional testing, may be appropriate if equipment is to be used for multiple products.

### Langkah Penghilangan/Inaktivasi Viral

- 18.28 Untuk informasi yang lebih spesifik lihat pedoman *ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin*.
- 18.29 Untuk beberapa proses, penghilangan viral dan langkah inaktivasi viral adalah langkah proses kritis dan hendaklah dilakukan dengan parameter yang telah divalidasi.
- 18.30 Tindakan pengamanan yang sesuai hendaklah diambil untuk mencegah potensi kontaminasi viral dari langkah penghilangan/inaktivasi pra-viral ke pasca-viral. Oleh karena itu, proses terbuka hendaklah dilakukan pada area yang terpisah dari aktivitas pengolahan lain dan mempunyai unit pengendalian udara terpisah.
- 18.31 Peralatan yang sama tidak lazim digunakan untuk langkah purifikasi yang berbeda. Tetapi, jika peralatan yang sama harus digunakan, peralatan hendaklah dibersihkan secara tepat dan disanitasi sebelum digunakan kembali. Pengamanan yang tepat hendaklah diberikan untuk mencegah risiko virus terbawa dari langkah sebelumnya (misal: melalui peralatan atau lingkungan).

### Viral Removal/Inactivation Steps

- 18.28 See the ICH Guideline Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin for more specific information.
- 18.29 Viral removal and viral inactivation steps are critical processing steps for some processes and should be performed within their validated parameters.
- 18.30 Appropriate precautions should be taken to prevent potential viral contamination from pre-viral to post-viral removal/inactivation steps. Therefore, open processing should be performed in areas that are separate from other processing activities and have separate air handling units.
- 18.31 The same equipment is not normally used for different purification steps. However, if the same equipment is to be used, the equipment should be appropriately cleaned and sanitized before reuse. Appropriate precautions should be taken to prevent potential virus carry-over (e.g. through equipment or environment) from previous steps.

**BAHAN AKTIF OBAT  
YANG DIGUNAKAN  
DALAM UJI KLINIS**

**Umum**

- 19.1 Tidak semua pengendalian yang ada pada bab sebelumnya dari Pedoman ini sesuai untuk pembuatan BAO baru untuk penggunaan investigasional selama masa pengembangannya. Bab 19 ini mencakup pedoman unik yang spesifik untuk keadaan ini.
- 19.2 Pengendalian dalam pembuatan BAO yang digunakan untuk uji klinis hendaklah konsisten dengan tahap pengembangan produk obat yang menggunakan BAO tersebut. Prosedur proses dan pengujian hendaklah fleksibel untuk memungkinkan perubahan seiring dengan peningkatan pengetahuan mengenai proses dan uji klinis dari produk obat sejak tahap pra-klinis sampai pada tahap klinis. Ketika pengembangan obat mencapai tahap di mana BAO diproduksi untuk digunakan dalam pembuatan obat untuk uji klinis, pabrik pembuat hendaklah memastikan bahwa BAO tersebut dibuat di fasilitas yang tepat dengan menggunakan prosedur produksi dan pengawasan yang sesuai untuk memastikan mutu BAO.

**Mutu**

- 19.3 Konsep CPBAOB yang tepat hendaklah diterapkan pada produksi BAO untuk digunakan dalam uji klinis dengan mekanisme yang sesuai untuk pelulusan tiap batch.
- 19.4 Unit mutu yang independen dari produksi hendaklah dibentuk untuk melakukan pelulusan atau penolakan masing-masing batch BAO untuk uji klinis.

**APIs FOR USE IN  
CLINICAL TRIALS**

**General**

- 19.1 Not all the controls in the previous chapters of this Guide are appropriate for the manufacture of a new API for investigational use during its development. Chapter 19 provides specific guidance unique to these circumstances.
- 19.2 The controls used in the manufacture of APIs for use in clinical trials should be consistent with the stage of development of the drug product incorporating the API. Process and test procedures should be flexible to provide for changes as knowledge of the process increases and clinical testing of a drug product progresses from pre-clinical stages through clinical stages. Once drug development reaches the stage where the API is produced for use in drug products intended for clinical trials, manufacturers should ensure that APIs are manufactured in suitable facilities using appropriate production and control procedures to ensure the quality of the API.

**Quality**

- 19.3 Appropriate GMP concepts should be applied in the production of APIs for use in clinical trials with a suitable mechanism of approval of each batch.
- 19.4 A quality unit(s) independent from production should be established for the approval or rejection of each batch of API for use in clinical trials.

- |   |   |
|---|---|
| 19.5 Beberapa fungsi pengujian yang biasanya dilakukan oleh unit mutu dapat dilakukan oleh unit organisasi lain.  | 19.5 Some of the testing functions commonly performed by the quality unit(s) can be performed within other organizational units.                                  |
| 19.6 Tindakan mutu hendaklah mencakup sistem pengujian bahan baku, bahan pengemas, produk antara dan BAO.   | 19.6 Quality measures should include a system for testing of raw materials, packaging materials, intermediates, and APIs.   |
| 19.7 Masalah proses dan mutu hendaklah dievaluasi.  | 19.7 Process and quality problems should be evaluated.  |
| 19.8 Pelabelan BAO untuk uji klinis hendaklah diawasi dengan tepat dan pelabelan ini hendaklah memberi identitas bahan tersebut untuk penggunaan investigasi. | 19.8 Labelling for APIs intended for use in clinical trials should be appropriately controlled and should identify the material as being for investigational use. |

### **Peralatan dan Fasilitas**

- 19.9 Selama semua tahap pengembangan klinis, termasuk penggunaan fasilitas skala kecil atau laboratorium untuk membuat bets BAO untuk uji klinis, hendaklah tersedia prosedur untuk memastikan bahwa peralatan dikalibrasi, bersih dan sesuai dengan tujuan penggunaannya.
- 19.10 Prosedur untuk penggunaan fasilitas hendaklah memastikan bahwa bahan ditangani dengan cara yang dapat meminimalkan risiko kontaminasi dan kontaminasi silang.

### **Pengawasan Bahan Baku**

- 19.11 Bahan baku yang digunakan dalam produksi BAO untuk uji klinis hendaklah dievaluasi melalui pengujian atau diterima berdasarkan hasil analisis pemasok dan dikenakan pengujian identitas. Bila suatu bahan dianggap berbahaya, hasil analisis pemasok dianggap cukup.
- 19.12 Dalam beberapa hal kesesuaian bahan baku sebelum digunakan dapat diterima berdasarkan pemenuhan hasil reaksi skala kecil (yaitu uji penggunaan), daripada hanya pengujian analisis.

### **Equipment and Facilities**

- 19.9 During all phases of clinical development, including the use of small-scale facilities or laboratories to manufacture batches of APIs for use in clinical trials, procedures should be in place to ensure that equipment is calibrated, clean and suitable for its intended use.
- 19.10 Procedures for the use of facilities should ensure that materials are handled in a manner that minimizes the risk of contamination and cross-contamination.

### **Control of Raw Materials**

- 19.11 Raw materials used in production of APIs for use in clinical trials should be evaluated by testing, or received with a supplier's analysis and subjected to identity testing. When a material is considered hazardous, a supplier's analysis should suffice.
- 19.12 In some instances, the suitability of a raw material can be determined before use based on acceptability in small-scale reactions (i.e., use testing) rather than on analytical testing alone.

**Produksi**

- 19.13 Produksi BAO untuk penggunaan uji klinis hendaklah didokumentasikan pada buku catatan laboratorium, catatan bets atau dengan cara lain yang sesuai. Dokumen ini hendaklah meliputi informasi tentang penggunaan bahan produksi, peralatan, proses dan observasi ilmiah.
- 19.14 Hasil yang diharapkan dapat lebih bervariasi dan tidak selalu tepat seperti hasil yang diharapkan pada proses komersial. Investigasi terhadap variasi hasil tidak diperlukan.

**Validasi**

- 19.15 Validasi proses produksi BAO untuk uji klinis lazimnya tidak tepat, di mana suatu bets tunggal BAO diproduksi atau di mana perubahan proses selama pengembangan BAO menyebabkan replikasi bets menjadi sulit atau tidak eksak. Kombinasi pengendalian, kalibrasi dan, bila perlu, kualifikasi peralatan memberi kepastian mutu BAO selama tahap pengembangan ini.
- 19.16 Validasi proses hendaklah dilakukan sesuai dengan Bab 12 bila bets diproduksi untuk penggunaan komersial, bahkan bila bets diproduksi pada skala pilot atau kecil.

**Perubahan**

- 19.17 Seiring dengan penambahan pengetahuan dan peningkatan skala produksi, perubahan diprediksi terjadi selama pengembangan. Tiap perubahan pada produksi, spesifikasi atau prosedur pengujian hendaklah dicatat secara memadai.

**Pengawasan Laboratorium**

- 19.18 Karena metode analisis yang dilakukan untuk mengevaluasi suatu

**Production**

- 19.13 The production of APIs for use in clinical trials should be documented in laboratory notebooks, batch records, or by other appropriate means. These documents should include information on the use of production materials, equipment, processing, and scientific observations.
- 19.14 Expected yields can be more variable and less defined than the expected yields used in commercial processes. Investigations into yield variations are not expected.

**Validation**

- 19.15 Process validation for the production of APIs for use in clinical trials is normally inappropriate; where a single API batch is produced or where process changes during API development make batch replication difficult or inexact. The combination of controls, calibration, and, where appropriate, equipment qualification assures API quality during this development phase.
- 19.16 Process validation should be conducted in accordance with Chapter 12 when batches are produced for commercial use, even when such batches are produced on a pilot or small scale.

**Changes**

- 19.17 Changes are expected during development, as knowledge is gained and the production is scaled up. Every change in the production, specifications, or test procedures should be adequately recorded.

**Laboratory Controls**

- 19.18 While analytical methods performed to evaluate a batch of API for clinical

bets dari BAO untuk uji klinis mungkin belum divalidasi, hendaklah metode tersebut memadai secara ilmiah.

trials may not yet be validated, they should be scientifically sound.

19.19 Hendaklah ada suatu sistem untuk penyimpanan sampel pertinggal dari semua bets. Sistem ini hendaklah memastikan bahwa ada suatu jumlah yang cukup dari tiap sampel pertinggal disimpan untuk suatu jangka waktu yang sesuai setelah pelulusan, terminasi atau penghentian dari suatu pengajuan izin penggunaan dalam uji klinik.

19.19 A system for retaining reserve samples of all batches should be in place. This system should ensure that a sufficient quantity of each reserve sample is retained for an appropriate length of time after approval, termination, or discontinuation of an application.

19.20 Penanggalan daluwarsa dan uji ulang yang didefinisikan pada Butir 11.27 – 11.30 berlaku untuk BAO yang sudah ada juga digunakan pada uji klinis. Untuk BAO yang baru Butir 11.27 – 11.30 lazimnya tidak berlaku pada tahap awal uji klinis.

19.20 Expiry and retest dating as defined in Section 11.27 – 11.30 applies to existing APIs used in clinical trials. For new APIs, Section 11.27 – 11.30 does not normally apply in early stages of clinical trials.

#### Dokumentasi

#### Documentation

19.21 Hendaklah ada suatu sistem untuk memastikan bahwa informasi yang diperoleh selama pengembangan dan pembuatan BAO untuk uji klinis didokumentasikan dan tersedia.

19.21 A system should be in place to ensure that information gained during the development and the manufacture of APIs for use in clinical trials is documented and available.

19.22 Pengembangan dan implementasi metode analisis yang digunakan untuk mendukung pelulusan suatu bets BAO untuk uji klinis hendaklah didokumentasikan dengan tepat.

19.22 The development and implementation of the analytical methods used to support the release of a batch of API for use in clinical trials should be appropriately documented.

19.23 Hendaklah digunakan suatu sistem untuk menyimpan catatan dan dokumen produksi serta pengawasan. Sistem ini hendaklah memastikan bahwa catatan dan dokumen disimpan untuk jangka waktu yang sesuai setelah pelulusan, terminasi atau penghentian dari suatu pengajuan izin penggunaan dalam uji klinik.

19.23 A system for retaining production and control records and documents should be used. This system should ensure that records and documents are retained for an appropriate length of time after the approval, termination, or discontinuation of an application.

## GLOSARIUM

Dalam Pedoman ini digunakan definisi berikut; dalam konteks lain terminologi ini dapat mempunyai arti yang berbeda.

### **Bahan**

Istilah umum yang digunakan untuk menunjukkan bahan baku (bahan awal, reagensia, pelarut), bahan pembantu proses, produk antara, BAO dan bahan pengemas dan label.

### **Bahan Awal untuk Bahan Aktif Obat**

Bahan baku, produk antara atau BAO yang digunakan untuk memproduksi BAO dan fragmen struktural bermakna dalam struktur BAO. Suatu bahan awal untuk BAO dapat berupa barang niaga yang dibeli dari satu atau lebih pemasok di bawah kontrak atau persetujuan komersial atau diproduksi sendiri. Bahan awal untuk BAO lazimnya mempunyai sifat dan struktur kimiawi tertentu.

### **Bahan Baku**

Suatu istilah umum yang digunakan untuk menyebut bahan awal, reagensia dan pelarut yang dimaksudkan untuk digunakan dalam produksi produk antara atau BAO.

### **Bahan Aktif Obat (BAO)**

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 Pembantu Proses**

Bahan, tidak termasuk pelarut, yang digunakan sebagai pembantu dalam pembuatan produk antara atau BAO tetapi tidak berpartisipasi pada suatu reaksi kimia atau biologi (misal: bahan pembantu filter, karbon aktif dan sebagainya).

## GLOSSARY

For the purpose of the Guide, the following definitions are used; they may have different meanings in other contexts.

### **Material**

A general term used to denote raw materials (starting materials, reagents, solvents), process aids, intermediates, APIs and packaging and labeling materials.

### **API Starting Material**

A raw material, intermediate, or an API that is used in the production of an API and that is incorporated as a significant structural fragment into the structure of the API. An API Starting Material can be an article of commerce, a material purchased from one or more suppliers under contract or commercial agreement, or produced in-house. API Starting Materials are normally of defined chemical properties and structure.

### **Raw Material**

A general term used to denote starting materials, reagents, and solvents intended for use in the production of intermediates or APIs.

### **Active Pharmaceutical Ingredient (API)**

Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a drug (medicinal) product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug 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.

### **Process Aids**

Materials, excluding solvents, used as an aid in the manufacture of an intermediate or API that do not themselves participate in a chemical or biological reaction (e.g. filter aid, activated carbon, etc).

**Baku Pembanding Primer**

Suatu zat kimia yang telah dibuktikan otentisitasnya dan mempunyai kemurnian tinggi melalui serangkaian analisis ekstensif.

Baku Pembanding ini dapat:

- (1) diperoleh dari sumber resmi yang telah dikenal atau;
- (2) dibuat melalui sintesis independen atau;
- (3) diperoleh dari bahan dengan kemurnian tinggi yang digunakan dalam produksi atau;
- (4) dibuat dengan meningkatkan kemurnian bahan yang telah ada.

**Baku Pembanding Sekunder**

Suatu zat kimia dengan kualitas dan kemurnian yang telah ditetapkan dan dibuktikan dengan cara membandingkan terhadap Baku Pembanding Primer dan digunakan sebagai baku pembanding untuk analisis rutin di laboratorium.

**Bahan Pengemas**

Semua bahan yang digunakan untuk melindungi suatu produk antara atau BAO selama penyimpanan dan pengangkutan.

**Bets (atau Lot)**

Suatu jumlah spesifik bahan yang diproduksi dalam suatu proses atau rangkaian proses, sehingga diharapkan menjadi homogen dalam batas yang ditetapkan. Pada produksi yang berkelanjutan, suatu bets dapat sesuai dengan fraksi dari produksi yang ditetapkan. Ukuran bets dapat ditetapkan baik dengan jumlah yang tetap maupun dengan jumlah yang diproduksi dalam interval waktu tertentu.

**Bioburden**

Batas dan jenis mikroorganisme (misal: tidak boleh atau boleh) yang ada pada bahan baku, bahan awal untuk BAO, produk antara atau BAO. Bioburden hendaklah tidak dianggap sebagai cemaran kecuali batas tersebut terlampaui atau apabila organisme yang ditentukan tidak boleh ada, terdeteksi.

**Deviasi**

Penyimpangan terhadap suatu instruksi yang telah disetujui atau standar yang telah ditetapkan.

**Reference Standard, Primary**

A substance that has been shown by an extensive set of analytical tests to be authentic material that should be of high purity. This standard can be:

- (1) obtained from an officially recognised source, or;
- (2) prepared by independent synthesis, or;
- (3) obtained from existing production material of high purity, or;
- (4) prepared by further purification of existing production material.

**Reference Standard, Secondary**

A substance of established quality and purity, as shown by comparison to a primary reference standard, used as a reference standard for routine laboratory analysis.

**Packaging Material**

Any material intended to protect an intermediate or API during storage and transport.

**Batch (or Lot)**

A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. In the case of continuous production, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time interval.

**Bioburden**

The level and type (e.g. objectionable or not) of micro-organisms that can be present in raw materials, API starting materials, intermediates or APIs. Bioburden should not be considered contamination unless the levels have been exceeded or defined objectionable organisms have been detected.

**Deviation**

Departure from an approved instruction or established standard.

**Hasil Teoritis**

Jumlah yang akan dihasilkan pada semua tahap produksi yang sesuai, berdasarkan jumlah bahan yang harus digunakan, tanpa ada kehilangan atau kesalahan pada pembuatan aktual.

**Hasil yang Diharapkan**

Jumlah bahan atau persentase hasil teoritis yang diharapkan pada semua tahap produksi yang sesuai berdasarkan pada data laboratorium sebelumnya, skala pilot atau pembuatan.

**Impuritas**

Semua komponen yang tidak diinginkan yang terdapat pada produk antara atau BAO.

**Kalibrasi**

Pembuktian bahwa instrumen atau peralatan tertentu memberikan hasil dalam batas yang ditentukan dengan membandingkan hasil yang diperoleh terhadap acuan atau standar yang dapat ditelusuri pada suatu rentang pengukuran yang tepat.

**Karantina**

Status bahan yang diisolasi secara fisik atau cara lain yang efektif sambil menunggu keputusan berikutnya yaitu pelulusan atau penolakan.

**Kontaminasi**

Masuknya impuritas kimiawi atau mikrobiologi yang tidak diinginkan atau benda asing ke dalam atau kepada bahan awal, produk antara atau BAO selama produksi, pengambilan sampel, pengemasan atau pengemasan ulang, penyimpanan atau pengangkutan.

**Kontaminasi silang**

Kontaminasi bahan atau produk terhadap bahan atau produk lain.

**Kriteria Penerimaan**

Batas numerik, rentang atau pengukuran lain yang sesuai untuk penerimaan hasil pengujian.

**Kualifikasi**

Tindakan pembuktian dan pendokumentasian dengan cara yang sesuai bahwa peralatan

**Yield, Theoretical**

The quantity that would be produced at any appropriate phase of production, based upon the quantity of material to be used, in the absence of any loss or error in actual production.

**Yield, Expected**

The quantity of material or the percentage of theoretical yield anticipated at any appropriate phase of production based on previous laboratory, pilot scale, or manufacturing data.

**Impurity**

Any component present in the intermediate or API that is not the desired entity.

**Calibration**

The demonstration that a particular instrument or device produces results within specified limits by comparison with those produced by a reference or traceable standard over an appropriate range of measurements.

**Quarantine**

The status of materials isolated physically or by other effective means pending a decision on their subsequent approval or rejection.

**Contamination**

The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or onto a raw material, intermediate, or API during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport.

**Cross-Contamination**

Contamination of a material or product with another material or product.

**Acceptance Criteria**

Numerical limits, ranges, or other suitable measures for acceptance of test results.

**Qualification**

Action of proving and documenting that equipment or ancillary systems are properly

atau sistem penunjang dipasang dengan semestinya, bekerja dengan benar dan benar memberikan hasil yang diharapkan. Kualifikasi merupakan bagian dari validasi, tetapi tahap kualifikasi itu sendiri tidak mewakili validasi proses.

### **Kritikal**

Menggambarkan suatu tahap proses, kondisi proses, persyaratan pengujian atau parameter lain yang relevan atau aspek yang harus diawasi dalam batas kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya untuk memastikan bahwa BAO memenuhi spesifikasi.

### **Label**

Label adalah bahan cetak yang menunjukkan nama atau kode identifikasi produk, nomor bets produk dan kondisi penyimpanan, apabila informasi tersebut kritis untuk menjamin mutu produk antara atau BAO.

### **Lot**

Lihat Bets

### ***Mother Liquor***

Cairan residu yang tersisa setelah proses kristalisasi atau isolasi. Suatu *mother liquor* dapat mengandung bahan tidak bereaksi, produk antara, sejumlah BAO dan/atau impuritas. *Mother liquor* dapat digunakan untuk proses selanjutnya.

### **Nomor Bets (atau Nomor Lot)**

Kombinasi unik dari nomor, huruf dan/atau simbol yang mengidentifikasi suatu bets (atau lot) dan dari mana riwayat produksi dan distribusi dapat ditentukan.

### **Nomor Lot**

Lihat Nomor Bets

### **Pelarut**

Suatu cairan anorganik atau organik yang digunakan sebagai pembawa untuk penyiapan larutan atau suspensi dalam pembuatan suatu produk antara atau BAO.

### **Pemastian Mutu**

Seluruh pengaturan terorganisasi yang dibuat dengan tujuan untuk memastikan bahwa semua BAO memenuhi persyaratan mutu yang diperlukan untuk tujuan penggunaannya

installed, work correctly, and actually lead to the expected results. Qualification is part of validation, but the individual qualification steps alone do not constitute process validation.

### **Critical**

Describes a process step, process condition, test requirement, or other relevant parameter or item that must be controlled within predetermined criteria to ensure that the API meets its specification.

### **Labels**

Labels are printed materials which indicate the name or identifying code, the batch number of the product, and storage conditions, when such information is critical to assure the quality of intermediate or API.

### **Lot**

See Batch

### **Mother Liquor**

The residual liquid which remains after the crystallization or isolation processes. A mother liquor may contain unreacted materials, intermediates, levels of the API and/or impurities. It may be used for further processing.

### **Batch Number (or Lot Number)**

A unique combination of numbers, letters, and/or symbols that identifies a batch (or lot) and from which the production and distribution history can be determined.

### **Lot Number see Batch Number**

See Batch Number

### **Solvent**

An inorganic or organic liquid used as a vehicle for the preparation of solutions or suspensions in the manufacture of an intermediate or API.

### **Quality Assurance (QA)**

The sum total of the organised arrangements made with the object of ensuring that all APIs are of the quality required for their intended use and that quality systems are maintained.

dan sistem mutu tersebut dipelihara.

### **Pembuatan**

Seluruh rangkaian kegiatan dari penerimaan bahan, produksi, pengemasan, pengemasan ulang, pelabelan, pelabelan ulang, pengawasan mutu, pelulusan, penyimpanan dan distribusi BAO dan pengawasan terkait.

### **Pabrik Pembuat Penerima Kontrak**

Pabrik pembuat yang melakukan beberapa aspek pembuatan untuk kepentingan pabrik pembuat pemberi kontrak.

### **Pengawasan Mutu**

Pemeriksaan atau pengujian bahwa spesifikasi dipenuhi.

### **Pengawasan Proses**

Lihat Pengawasan-Selama-Proses

### **Pengawasan – Selama – Proses (atau Pengawasan Proses)**

Pemeriksaan yang dilakukan selama produksi untuk memantau dan, bila perlu, untuk menyesuaikan proses dan/atau untuk memastikan produk antara atau BAO memenuhi spesifikasinya.

### **Pengerjaan Ulang**

Pengenaan suatu produk antara atau BAO yang tidak sesuai dengan standar atau spesifikasi pada satu atau lebih tahap pengolahan yang berbeda dari proses pembuatan yang telah ditentukan untuk memperoleh produk antara atau BAO dengan mutu yang dapat diterima (misal: kristalisasi ulang dengan suatu pelarut yang berbeda).

### **Pengesahan (Tanda Tangan)**

Catatan perorangan yang melakukan suatu kegiatan atau pengkajian tertentu. Catatan ini dapat berupa paraf, tanda tangan, stempel pribadi atau tanda tangan elektronik yang diotentikkan dan aman.

### **Pengolahan Ulang**

Mengembalikan produk antara atau BAO, termasuk yang tidak sesuai dengan standar atau spesifikasi, ke dalam proses dan mengulangi suatu tahap kristalisasi atau manipulasi kimiawi atau fisis lain yang tepat (misal: distilasi, filtrasi, kromatografi,

### **Manufacture**

All operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labelling, relabelling, quality control, release, storage, and distribution of APIs and related controls.

### **Contract Manufacturer**

A manufacturer performing some aspect of manufacturing on behalf of the original manufacturer.

### **Quality Control (QC)**

Checking or testing that specifications are met.

### **Process Control**

See In-Process Control

### **In-Process Control (or Process Control)**

Checks performed during production in order to monitor and, if appropriate, to adjust the process and/or to ensure that the intermediate or API conforms to its specifications.

### **Reworking**

Subjecting an intermediate or API that does not conform to standards or specifications to one or more processing steps that are different from the established manufacturing process to obtain acceptable quality intermediate or API (e.g., recrystallizing with a different solvent).

### **Signed (Signature)**

The record of the individual who performed a particular action or review. This record can be initials, full handwritten signature, personal seal, or authenticated and secure electronic signature.

### **Reprocessing**

Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration,

penggilingan) yang menjadi bagian dari proses pembuatan yang telah ditetapkan. Kelanjutan suatu tahap proses setelah suatu pengujian selama-proses yang menunjukkan bahwa tahap tersebut tidak sempurna, dianggap sebagai bagian dari proses yang normal dan bukan pengolahan ulang.

**Produk Antara**

Suatu bahan yang dihasilkan selama tahap proses BAO yang mengalami perubahan molekular lebih lanjut atau pemurnian sebelum menjadi BAO. Produk antara dapat atau tidak dapat diisolasi. (Catatan: Pedoman ini hanya ditujukan untuk produk antara yang diproduksi setelah industri menetapkan titik di mana produksi BAO dimulai).

**Produk Obat**

Bentuk sediaan dalam pengemas akhir yang dimaksudkan untuk pemasaran. (mengacu pada Q1A)

**Produksi**

Semua kegiatan yang terlibat dalam pembuatan BAO mulai dari penerimaan bahan sampai pengolahan dan pengemasan BAO.

**Profil Impuritas**

Suatu gambaran impuritas yang teridentifikasi dan tidak teridentifikasi yang terdapat dalam suatu BAO.

**Prosedur**

Suatu uraian terdokumentasi tentang rangkaian kegiatan yang harus dilakukan, tindakan pengamanan yang harus diambil dan tindakan yang harus dilaksanakan secara langsung atau tidak langsung yang berhubungan dengan pembuatan produk antara atau BAO.

**Protokol Validasi**

Suatu rencana tertulis yang menyatakan bagaimana validasi akan dilakukan dan menjelaskan kriteria penerimaan. Sebagai contoh, protokol untuk suatu proses pembuatan mengidentifikasi peralatan proses, parameter proses/rentang kegiatan kritis, karakteristik produk, pengambilan sampel, data pengujian yang harus

chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process. Continuation of a process step after an inprocess control test has shown that the step is incomplete is considered to be part of the normal process, and not reprocessing.

**Intermediate**

A material produced during steps of the processing of an API that undergoes further molecular change or purification before it becomes an API. Intermediates may or may not be isolated. (Note: this Guide only addresses those intermediates produced after the point that the company has defined as the point at which the production of the API begins.)

**Drug (Medicinal) Product**

The dosage form in the final immediate packaging intended for marketing. (Reference Q1A)

**Production**

All operations involved in the preparation of an API from receipt of materials through processing and packaging of the API.

**Impurity Profile**

A description of the identified and unidentified impurities present in an API.

**Procedure**

A documented description of the operations to be performed, the precautions to be taken and measures to be applied directly or indirectly related to the manufacture of an intermediate or API.

**Validation Protocol**

A written plan stating how validation will be conducted and defining acceptance criteria. For example, the protocol for a manufacturing process identifies processing equipment, critical process parameters/operating ranges, product characteristics, sampling, test data to be collected, number of validation runs, and

dikumpulkan, jumlah validasi yang dikerjakan dan hasil pengujian yang dapat diterima.

### **Spesifikasi**

Suatu daftar pengujian, acuan metode analisis dan kriteria penerimaan yang sesuai berupa limit numerik, rentang atau kriteria lain untuk pengujian yang diuraikan. Daftar tersebut menetapkan seperangkat kriteria yang hendaklah dipenuhi suatu bahan agar dipertimbangkan dapat diterima untuk tujuan penggunaannya. “Kesesuaian dengan spesifikasi” berarti bahwa ketika bahan diuji menurut metode analisis terdaftar, akan memenuhi kriteria penerimaan terdaftar.

### **Sistem Komputer**

Suatu kelompok komponen perangkat keras dan perangkat lunak terkait, dirancang dan dirakit untuk melaksanakan suatu fungsi spesifik atau kelompok fungsi.

### **Sistem Komputerisasi**

Suatu proses atau pengoperasian terintegrasi dengan suatu sistem komputer.

### **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 yang telah ditetapkan pada rentang waktu tertentu.

### **Studi Stabilitas On-going**

Serangkaian uji yang didesain untuk memantau produk selama masa edar dan dan untuk menentukan bahwa produk tersebut tetap dan dapat diharapkan untuk tetap sesuai dengan spesifikasi pada kondisi penyimpanan yang tercantum pada penandaan.

### **Tanggal Daluwarsa**

Tanggal yang diberikan pada wadah/label BAO yang menunjukkan waktu di mana BAO diharapkan untuk tetap berada dalam batas spesifikasi masa simpan yang telah ditetapkan jika disimpan pada kondisi yang telah ditentukan dan setelah tanggal tersebut tidak digunakan.

acceptable test results.

### **Specification**

A list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria that are numerical limits, ranges, or other criteria for the test described. It establishes the set of criteria to which a material should conform to be considered acceptable for its intended use. “Conformance to specification” means that the material, when tested according to the listed analytical procedures, will meet the listed acceptance criteria.

### **Computer System**

A group of hardware components and associated software, designed and assembled to perform a specific function or group of functions.

### **Computerized System**

A process or operation integrated with a computer system.

### **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 time period.

### **On-going Stability Study**

A series of tests designed in order to monitor the product over its shelf life and to determine that the product remains, and can be expected to remain, within specifications under the labelled storage conditions.

### **Expiry Date (or Expiration Date)**

The date placed on the container/labels of an API designating the time during which the API is expected to remain within established shelf life specifications if stored under defined conditions, and after which it should not be used.

**Tanggal Uji Ulang**

Tanggal di mana suatu bahan harus diuji ulang untuk memastikan bahwa bahan tersebut masih sesuai untuk digunakan.

**Unit Mutu**

Suatu unit organisasi yang independen dari produksi yang memenuhi tanggung jawab baik Pemastian Mutu maupun Pengawasan Mutu. Unit tersebut dapat dalam bentuk terpisah antara unit Pemastian Mutu dan unit Pengawasan Mutu atau suatu unit yang berdiri sendiri atau kelompok, tergantung pada ukuran dan struktur organisasinya.

**Validasi**

Suatu program terdokumentasi yang memberikan suatu kepastian tingkat tinggi bahwa suatu proses, metode atau sistem tertentu secara konsisten akan memberikan suatu hasil yang memenuhi kriteria penerimaan yang telah ditentukan sebelumnya.

**Retest Date**

The date when a material should be re-examined to ensure that it is still suitable for use.

**Quality Unit(s)**

An organizational unit independent of production which fulfils both Quality Assurance and Quality Control responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

**Validation**

A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process, method, or system will consistently produce a result meeting pre-determined acceptance criteria.