



MATA KULIAH **VALIDASI**

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.
STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2025 - 2026

VALIDASI: 1 SKS



- **Pertemuan 1: Pengantar**
- **Pertemuan 2: Pendahuluan, Rencana Induk Validasi**
- **Pertemuan 3: Kualifikasi Mesin dan Peralatan, Val Metode Analisa.**
- **Pertemuan 4: Parameter kritis, pengambilan sampel, pengujian intepretasi hasil, kriteria penerimaan, analisa data, dan laporan hasil.**
- **Pertemuan 5: Validasi Proses Produksi**
- **Pertemuan 6: Validasi Pengemasan**
- **Pertemuan 7: Validasi Pembersihan**

PENUGASAN



- Tugas Kelompok
- Menyusun:
 - Protokol Validasi Proses Produksi
 - Rencana Induk Validasi (RIV)/Validation Master Plan.
- Buat rancangan produk (tablet parasetamol) yang akan disusun protokol validasinya.
- Buat protokol validasi proses produksinya.
- Tugas ini akan berkesinambungan dengan pelaksanaan praktikum.

THE END
thank you





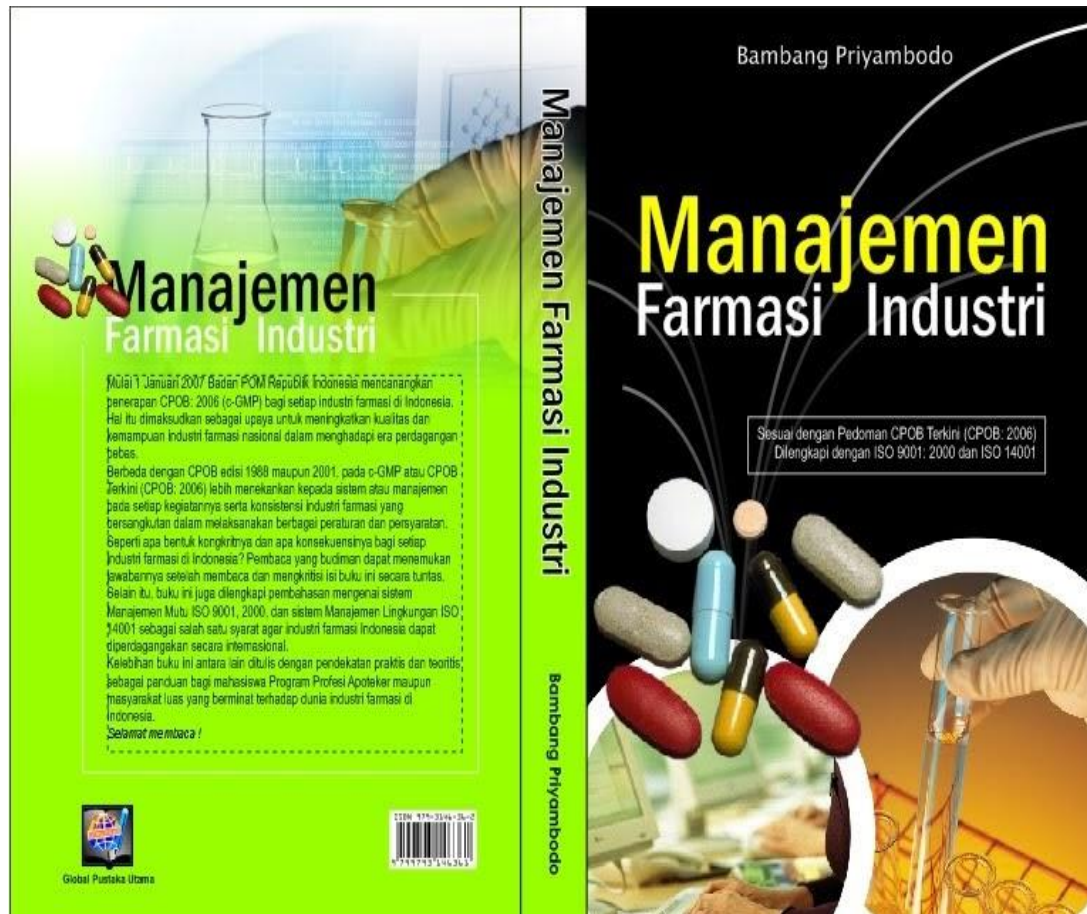
MATA KULIAH VALIDASI **PENDAHULUAN**

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.
STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2021 - 2022

Buku Referensi



- **Manajemen Farmasi Industri**
- Bambang Priyambodo
- Global Pustaka Utama
- OL shop, toko buku.



- **Pedoman CPOB 2018**
- BPOM
- Peraturan BPOM no 34 tahun 2018.
- Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman CPOB.



RUANG LINGKUP MK VALIDASI



- Pendahuluan
- RIV
- Kualifikasi
- Validasi Metode Analisa
- Validasi Proses
- Validasi Pengemasan
- Validasi Pembersihan

PRINSIP-PRINSIP VALIDASI



- Semua perangkat keras dan lunak yang digunakan dalam proses pembuatan obat → dikualifikasi dan / atau divalidasi.
- Apabila suatu peralatan dilengkapi dengan sistem komputerisasi, → kualifikasi dapat dilakukan secara bersamaan dan kualifikasi perangkat lunak memperhatikan persyaratan pada Aneks 7 (Sistem Komputerisasi).
- Kegiatan validasi meliputi kualifikasi (personil, peralatan, sistem dan instrumen), kalibrasi alat ukur dan validasi (prosedur dan proses).
- Terminologi 'validasi' sering juga digunakan untuk menggantikan terminologi kualifikasi kinerja, tetapi untuk memperoleh pengertian yang jelas terhadap konsep validasi, kualifikasi kinerja dibedakan dari kegiatan validasi proses.

PRINSIP-PRINSIP VALIDASI



- Misal, kualifikasi kinerja mesin cetak tablet dilakukan untuk membuktikan kinerja mesin cetak tablet antara lain: Kekerasan dan keseragaman bobot tablet,
- Sedangkan validasi proses dilakukan dengan mengamati semua parameter mutu tablet.

PRINSIP-PRINSIP VALIDASI



- Komponen / proses yang memerlukan kualifikasi dan/atau validasi mencakup antara lain:
 - personil;
 - konstruksi dan desain bangunan dan fasilitas;
 - peralatan produksi;
 - instrumen laboratorium;
 - metode analisis;
 - sarana penunjang kritis mencakup antara lain sistem pengolahan air, sistem tata udara dan sistem udara bertekanan;
 - perubahan pemasok dan atau spesifikasi bahan awal dan bahan pengemas;
 - transfer proses produksi dan metode analisis*;
 - perubahan ukuran bets;
 - prosedur pengolahan dan prosedur pengemasan;
 - prosedur pembersihan; dan
 - sistem komputerisasi.

CPOB Indonesia



- Riwayat perubahan CPOB 2018 dari yang lama ke baru dapat dibaca pada tabel dibawah ini:
- Tahun Judul Alasan perubahan
- 1988 Pedoman CPOB Edisi 1 Baru.Mengacu pada ASEAN Guidelines
- 2001 Pedoman CPOB edisi 2 Pembaharuan pada 10 bab dan 3 (tiga) addendum
- 2006 Pedoman CPOB Edisi 3 Mengacu pada WHO TRS 902/2002 Aneks 6; 908/2003 Aneks 4; 929/2005 Aneks 2,3,4; 937/2006 Aneks 2,4; dan PIC/S GMP 2006Perubahan pada bab Sistem Manajemen MutuPenambahan Bab: Kualifikasi dan Validasi serta Pembuatan dan Analis Obat berdasarkan kontrak.Penambahan Aneks Pembuatan Produk Steril, Pembuatan Produk Darah, Sistem Komputerisasi, Pembuatan Produk Investigasi untuk Uji Klinis.
- 2012 Pedoman CPOB Edisi 4 Mengacu pada PIC/S GMP PE 009-9, September 2009 serta WHO TRS 981/ 2012 Aneks 2; 986/ 2013 Aneks 5; 992/ 2014 Aneks 3 dan 5; 996/ 2015 Aneks 5 dan 999/ 2016 Aneks 2 Revisi Bab Manajemen Mutu dan Produksi serta Aneks Pembuatan Produk SterilPenambahan aneks CPBBAOB, Pembuatan Radiofarmaka, Penggunaan Radiasi Penganion dalam Pembuatan Obat, Sampel Perbanding dan Sampel Pertinggal, Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik, Pelulusan Parametris, dan Manajemen Risiko Mutu.
- **2018** Pedoman CPOB Edisi 5 Mengacu pada PIC/S GMP PE 009-14, July 2018 serta WHO TRS 981/ 2012 Aneks 2; 986/ 2013 Aneks 5; 992/ 2014 Aneks 3 dan 5; 996/ 2015 Aneks 5 dan 999/ 2016 Aneks 2 Perubahan Bab Sistem Mutu Industri Farmasi, Personalia, Bangunan dan Fasilitas, Peralatan, Produksi, Pengawasan Mutu, Keluhan dan Penarikan Produk Dokumentasi, Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak, **Kualifikasi dan Validasi**, Peleburan Bab Sanitasi dan Higiene ke dalam Bab Personalia, dan Bab Bangunan-Fasilitas.Perubahan Aneks Pembuatan Gas Medicinal, Pembuatan Obat Uji Klinik, Sistem Komputerisasi, dan Uji Pelulusan Real Time dan Pelulusan Parametris.Aneks Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat yang Baik menjadi Bab.

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): organisasi internasional yang dibentuk sebagai wadah kerja sama otoritas regulator di masing-masing negara yang berwenang memeriksa kepatuhan terhadap pelaksanaan Good Manufacturing Practice (GMP) atau di Indonesia dikenal dengan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

DEFINISI VALIDASI



- **CPOB : 2012**
- Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai bahwa tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam **produksi dan pengawasan mutu** akan **senantiasa** mencapai hasil yang diinginkan secara konsisten (terus-menerus)
- **CPOB : 2018**
- Suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip CPOB bahwa prosedur, proses, material, kegiatan, atau sistem, dan pengawasan akan **senantiasa** mencapai hasil yang diharapkan.

ARTI VALIDASI



- **VALIDASI adalah :**

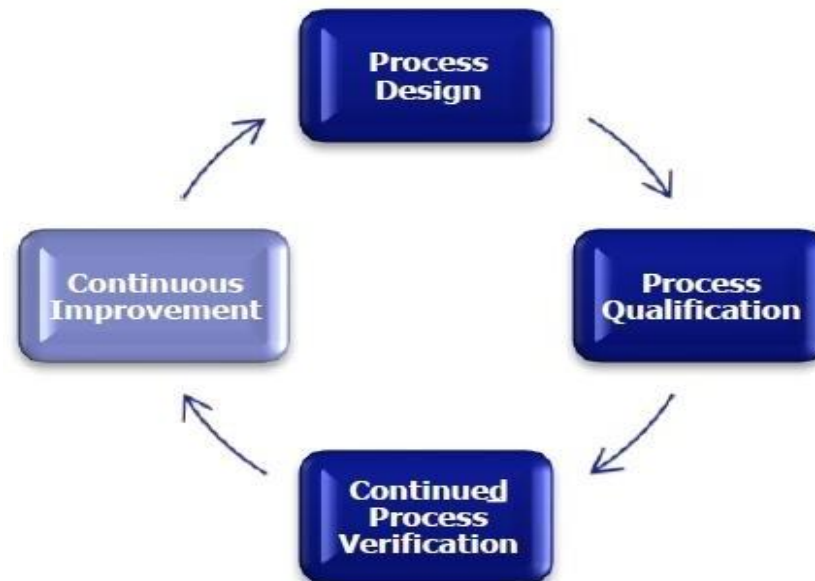
- | | | |
|---|--------|------------------|
| • Tindakan Pembuktian | —————→ | • Dokumentasi |
| • Dengan cara yg sesuai | —————→ | • Metode |
| • Prosedur, proses, material, kegiatan, atau sistem, dan pengawasan | —————→ | • Obyek |
| • Senantiasa mencapai hasil yg diinginkan secara terus menerus | —————→ | • Sasaran/target |

TUJUAN VALIDASI



Tujuan Kualifikasi dan Validasi:

1. Bukti PENGENDALIAN terhadap ASPEK KRITIS dari kegiatan yang dilakukan **sepanjang siklus hidup produk** dan **proses**
2. Mendokumentasikan **tiap perubahan** yang direncanakan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang dapat **mempengaruhi mutu produk**



SKEMA VALIDASI INDUSTRI FARMASI



- Pre Validation
 - Kualifikasi Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang
 - Validasi Metode Analisa
- Process Validation
 - Validasi Proses Produksi
 - Validasi Pengemasan
 - Validasi Pembersihan
- Post Validation
 - Periodic Review
 - Change Control
 - Revalidasi

CPOB 2012 vs 2018



CPOB 2012

KLAUSUL

- Perencanaan Validasi
- Dokumentasi
- KUALIFIKASI
 - Kualifikasi Desain (KD)
 - Kualifikasi Instalasi (KI)
 - Kualifikasi Operasional (KO)
 - Kualifikasi Kinerja (KK)
- Kualifikasi Fasilitas, Peralatan dan Sistem Terpasang yang Telah Operasional

CPOB 2018

KLAUSUL

- Pengorganisasian dan Perencanaan Kualifikasi dan Validasi
- Dokumentasi, Termasuk RIV
- Tahap Kualifikasi Peralatan, Fasilitas, Sarana Penunjang dan Sistem
 - Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)
 - Kualifikasi Design (KD)
 - **Factory Acceptance Testing (FAT)/ Site Acceptance Testing (SAT)**
 - Kualifikasi Instalasi (KI)
 - Kualifikasi Operasional (KO)
 - Kualifikasi Kinerja (KK)
- Kualifikasi Ulang

CPOB 2012 vs 2018 continued..



CPOB 2012

KLAUSUL

- **VALIDASI**
 - Validasi Prospektif
 - Validasi Konkuren
 - Validasi Prospektif
- VALIDASI PEMBERSIHAN
- Pengendalian Perubahan
- Validasi Ulang
- Validasi Metode Analisis

CPOB 2018

KLAUSUL

- VALIDASI PROSES
 - Validasi Konkuren
 - Validasi Proses Tradisional
 - Verifikasi Proses Kontinu
 - Pendekatan Hibrida
 - Verifikasi Proses *On-going* selama siklus Hidup Produk
- Verifikasi Transportasi*
- Validasi Pengemasan*
*Klausul baru
- Kualifikasi Sarana Penunjang*
- Validasi Metode Analisis
- Validasi Pembersihan
- Pengendalian Perubahan

MACAM MACAM VALIDASI



1. Validasi (**Kualifikasi**) Mesin, Peralatan Produksi dan Sarana Penunjang
2. Validasi Metode Analisa & **Transfer Metode Analisa**
- 3. Validasi Proses Produksi**
4. Validasi Proses Pengemasan
5. Validasi Pembersihan (*Cleaning Validation*)
6. Validasi Sistem Komputerisasi
- 7. Verifikasi Transportasi**
8. Validasi Lain (Misal : Media Fill Validation)

LANGKAH-LANGKAH VALIDASI



1. Membentuk Komite Validasi (Validation Committee), yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan validasi di industri farmasi yang bersangkutan.
2. Menyusun Rencana Induk Validasi (Validation Master Plan), yaitu dokumen yang menguraikan (secara garis besar) pedoman pelaksanaan validasi di industri farmasi yang bersangkutan.
3. Membuat Dokumen Validasi, yaitu protap (prosedur tetap), protokol serta laporan validasi.
4. Pelaksanaan validasi.
5. Melaksanakan peninjauan periodik, change control, dan validasi ulang (revalidation).

KOMITE VALIDASI



- Merupakan sebuah team yang bertanggungjawab terhadap pelaksanaan program validasi/kualifikasi dalam industri farmasi yang bersangkutan.
- Tim:
 - Ketua: Manajer QA
 - Anggota: Bagian produksi, QC/IPC, Teknik, R&D dan bagian lain yang terkait.
- Komite Validasi bertanggungjawab melaksanakan seluruh program validasi sesuai dengan jadwal seperti yang dibuat dalam RIV (Rencana Induk Validasi).
- Komite validasi dapat dibagi menjadi beberapa task force untuk melaksanakan validasi.



MATA KULIAH VALIDASI

RENCANA INDUK VALIDASI

(VALIDATION MASTER PLAN)

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.
STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2021 - 2022

PERENCANAAN / PLANNING



- Seluruh kegiatan validasi → rencanakan.
- Unsur utama program validasi → dirinci dengan jelas dan didokumentasikan di dalam Rencana Induk Validasi (RIV) atau dokumen setara.
- RIV: merupakan dokumen yang singkat, tepat dan jelas,
- Dokumen RIV memuat, antara lain:
 1. kebijakan validasi;
 2. struktur organisasi kegiatan validasi (komite validasi);
 3. ringkasan fasilitas, sistem, peralatan dan proses yang akan divalidasi;
 4. format dokumen: format protokol dan laporan validasi, perencanaan dan jadwal pelaksanaan;
 5. pengendalian perubahan; dan
 6. acuan dokumen yang digunakan.
- RIV terpisah → mungkin diperlukan untuk suatu proyek besar

PERENCANAAN / PLANNING



- RIV → menyajikan informasi mengenai program kerja validasi perusahaan.
- RIV → memberi rincian jadwal kerja validasi yang harus dilaksanakan dengan memerhatikan urutan pelaksanaan
- Misal sebelum melaksanakan validasi proses:
 - a. personil;
 - b. alat;
 - c. metode analisis;
 - d. sarana penunjang kritis; dan
 - e. bangunan;harus sudah terqualifikasi termasuk alat-alat ukur terkait → Lihat Contoh *Format Rencana Induk Validasi*

PERENCANAAN / PLANNING



- Pemantauan pencapaian RIV yang sudah ditetapkan → dilakukan secara berkala.
 - Lihat Contoh: *Lembar Monitoring, Cakupan Kualifikasi dan Validasi, Jadwal Program Kualifikasi dan Validasi; dan Jadwal Program Validasi Proses,*.
 - Selain yang tercantum dalam buku Pedoman CPOB, RIV dapat dilengkapi juga dengan data:
 - ✓ Personalia: Jumlah personil untuk kegiatan kualifikasi dan validasi, kualifikasi dan pelatihan personil.
 - ✓ Prosedur pelaksanaan kualifikasi dan validasi: Proses spesifik; dan kriteria keberterimaan atau pelulusan (secara umum)
 - ✓ Tim Validasi dan Manajemen
 - ✓ Daftar Protap yang akan digunakan
 - ✓ Program dan Jadwal Kualifikasi dan Validasi,
- Lihat Contoh *Format Rencana Induk Validasi*

PERENCANAAN / PLANNING



RIV dapat:

- **dibuat tersendiri untuk suatu proyek besar dan / atau kompleks, misal:**
 - Bangunan dan Fasilitas baru,
 - Sistem Tata Udara,
 - Sistem Pengolahan Air dan Sistem Komputerisasi,
 - Fasilitas Betalaktam, Fasilitas Steril,
 - Validasi Metode Analisis,
 - Validasi Pembersihan
- **digabungkan** ke dalam satu Dokumen RIV.

Lihat Aneks 7 Sistem Komputerisasi.

RIV

- Buku Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman CPOB.

Lampiran 12.1
(Contoh)

FORMAT RENCANA INDUK VALIDASI

Halaman 1 dari 3

RENCANA INDUK VALIDASI

[.....] = Isi dari Bagian di atas

I Halaman Depan

II Lembar Persetujuan

[Persetujuan dari Rencana Induk Validasi, lengkap dengan tanda tangan personil-personil kunci yang bertanggung jawab / berkontribusi dalam penyusunan dan pemeriksaan Dokumen].

III Daftar Isi

IV Tujuan

[contoh isi : Untuk mencakup kebijakan, pendekatan dan outline umum dari prosedur-prosedur, jadwal dan hal-hal lain yang berkaitan dengan kegiatan-kegiatan validasi dan kualifikasi Perusahaan di].

V Filosofi

[1. Kebijakan Perusahaan tentang validasi
2. Komitmen Perusahaan].

VI Cakupan

[Pernyataan mengenai program validasi misalnya bahwa RIV tsb. meliputi:
• program kualifikasi peralatan produksi dan laboratorium, validasi sarana penunjang, sistem dan utilitas yang bersentuhan dengan produk dan validasi proses, validasi metode analisis serta validasi pembersihan;
• program validasi Prospektif, Konkuren dan Retrospektif serta Revalidasi;
• bahwa RIV masing-masing untuk Sistem Komputerisasi dan Proyek.....
.....disusun terpisah sebagai Suplemen-suplemen dari RIV ini].

VII Struktur Organisasi Tim Validasi

[1. Jumlah personil untuk kegiatan proses validasi

2. Kualifikasi dan pelatihan personil]

[Personil yang bertanggung jawab untuk:

- menyusun RIV;
- menyusun Protokol untuk tiap proyek validasi;
- pelaksanaan validasi;
- penyusunan dan pengendalian Laporan dan Dokumentasi;
- persetujuan / pengesahan Protokol dan Laporan Validasi dari tiap tahap proses validasi;
- penelusuran sistem rujukan dan pemeriksaan; dan
- kebutuhan akan pelatihan-pelatihan untuk menunjang kegiatan validasi.]

IX **Uraian mengenai Pabrik / Proses / Produk**

[Menyajikan rujukan silang kepada dokumen-dokumen lain. Merinci kelasan dan untuk pencakupan atau penyimpangan validasi, pendekatan validasi dan cakupan validasi.

Catatan: Prinsip umum yang berlaku pada studi validasi adalah "menantang" proses, sistem dll. Kelasan di balik tiap tantangan dan atau situasi "kasus terburuk" ("worst case") dijelaskan. Untuk tujuan validasi situasi "kasus terburuk" pertimbangan atas pengelompokan produk-produk dan proses dapat disajikan. Bila situasi "kasus terburuk" tidak dapat disimulasikan, kelasan dari pengelompokan akan ditetapkan].

X **Pertimbangan Proses Spesifik**

[Karakteristika spesifik / persyaratan pabrik / proses dll. yang sangat penting untuk memperoleh produk yang memenuhi persyaratan mutu dan memerlukan perhatian khusus dapat dijelaskan dengan singkat].

XI **Indeks Produk / Proses / Sistem yang akan Divalidasi**

[Semua kegiatan validasi yang dicakup dalam RIV dirangkum dan dikumpulkan dalam format matriks. Matriks-matriks menyajikan rangkuman dan berisi:

- semua yang dicakup dalam RIV untuk divalidasi yang menerangkan cakupan validasi yang diperlukan (misal KI, KO dan atau KK). Matriks juga mencakup validasi metode analisis yang harus digunakan untuk menentukan status validasi dari proses atau sistem lain;
- pendekatan validasi, yaitu Prospektif, Retrospektif atau konkuren;
- kegiatan Revalidasi;
- status nyata dan rencana akan datang.

Catatan: Matriks biasanya berupa Lampiran; jadi di bawah judul tersebut di atas cukup disebut "lihat Lampiran (-lampiran) No."]

XII **Kriteria Keberterimaan Kunci**

[Pernyataan umum mengenai kriteria keberterimaan kunci untuk hal-hal yang ditampilkan pada matriks-matriks yang disebut pada Butir X. di atas]

XIII **Format Dokumentasi**

[Uraian mengenai atau rujukan bagi:

- Format yang harus digunakan untuk menyajikan Protokol dan Laporan;
- Sampul Depan (Dokumen Validasi);

- Pengesahan Protokol
- Penomoran Jenis Protokol]

XIV **Protap yang Diperlukan**

[Indeks dari Protap-protap di tampilkan.

Catatan: Indeks biasanya berupa Lampiran; jadi di bawah judul tersebut di atas cukup disebut "lihat Lampiran No."]

XV **Rencana dan Jadwal**

[Perkiraan kebutuhan akan personil (termasuk pelatihan yang diperlukan), peralatan dan persyaratan spesifik lain yang diperlukan untuk melaksanakan kegiatan validasi. Jadwal proyek termasuk jadwal rinci untuk subproyek. Jadwal dapat ditampilkan pada matriks-matriks yang disebut pada Butir X. di atas. Jadwal memerlukan pemutakhiran berkala.

Catatan: rencana dan Jadwal biasanya berupa Lampiran; jadi di bawah judul tersebut di atas cukup disebut "lihat Lampiran No."]

XVI **Pengendalian Perubahan**

[Pernyataan mengenai komitmen Perusahaan untuk mengendalikan perubahan-perubahan terhadap bahan, sarana penunjang, peralatan atau proses (termasuk metode analisis)].

XVII **Glosarium**

[Istilah dan definisi yang digunakan baik dalam RIV maupun dalam dokumen-dokumen validasi lain sehingga tidak perlu lagi ada bagian Glosarium atau Definisi ditampilkan pada dokumen lain].

XVIII **Lampiran – lampiran**

[berupa a.l.:

- Indeks Sistem Penunjang
- Indeks Peralatan Laboratorium Pengawasan Mutu
- Indeks Peralatan Produksi
- Indeks Alat Ukur
- Indeks Metode Analisis
- Indeks Protap untuk / dari masing-masing Bagian
- Indeks Pelatihan
- Matriks Rencana & Jadwal (meliputi persiapan awal dan pelaksanaan kalibrasi, kualifikasi, validasi dan pelatihan yang dicakup dalam Indeks-indeks di atas)]

LEMBAR MONITORING, CAKUPAN KUALIFIKASI DAN VALIDASI

PENYIAPAN PROTOKOL DAN LAPORAN VALIDASI, DAN PROSEDUR TETAP

SEDIAAN PADAT

SISTEM / PERALATAN	PROTOKOL DAN LAPORAN						PROSEDUR TETAP			
	DQ	IQ	OQ	PQ	VP	KAL	OP	PBS	PRW	KAL
BANGUNAN										
Konstruksi bangunan	X	X							X	
Saluran Pembuangan	X	X	X	X			X	X	X	
SARANA PENUNJANG KRITIS										
Pengolahan Air	X	X	X	X		X	X	X	X	X
HVAC	X	X	X	X		X	X		X	X
Udara bertekanan	X	X	X	X			X		X	
Listrik Darurat	X	X	X				X		X	
PERALATAN										
Mesin Penghalus	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesin Pengayak	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesin granulasi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesin Pengering	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesin Cetak Tablet	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesin Kapsul	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesin Blister	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mesin Label	X	X	X	X	X		X	X	X	

DQ = Kualifikasi desain

IQ = Kualifikasi instalasi

OQ = Kualifikasi operasional

PQ = Kualifikasi kinerja

VP = Validasi Pembersihan

KAL = Kalibrasi

OP = Operasional

PBS = Pembersihan

PRW = Perawatan

Disusun oleh :

Dikaji dan disetujui oleh :

Tim Validasi

Manajer Validasi / Manajer QA



JADWAL PROGRAM KUALIFIKASI DAN VALIDASI

[illegible]

JADWAL PROGRAM KUALIFIKASI DAN VALIDASI

Program	Penanggung Jawab	Minggu																													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
18. Pelaksanaan KO	Teknik																														
* Perengkapan																															
* Peralatan																															
19. Revisi KO	Teknik																														
20. Pelaksanaan KK / Validasi Proses	Produksi																														
* Peralatan / Sistem Plasebo																															
* Bets Produksi																															
21. Revisi KK / Validasi Proses	Pemastian mutu & Produksi																														
22. Siapkan Laporan Validasi	Pemastian Mutu																														
23. Persetujuan	Pemastian mutu																														

Disiapkan oleh :	Diperiksa oleh	Disahkan oleh	No. : Tanggal : Pengganti No: Tanggal :

JADWAL PROGRAM VALIDASI PROSES

PROGRAM VALIDASI PROSES

TAHUN :

PRODUK	PENDEKATAN VALIDASI *	J A D W A L				KETERANGAN **
		K - 1	K - 2	K - 3	K - 4	
Sediaan Padat						
Sediaan Semipadat						
Sediaan Cairan						
Lain-lain Sediaan						

* Pendekatan Validasi : Prospektif / Konkuren / Retrospektif / Revalidasi

** Keterangan : Produk Baru, Peningkatan bets, Modifikasi alat, Perubahan prosedur, dll..
K: Kuartal (triwulan)

Disusun oleh :

Tim Validasi

Dikaji dan disetujui oleh :

Manajer Validasi / Manajer QA

- → Protokol validasi



THE END
thank you





MATA KULIAH VALIDASI **KUALIFIKASI**

MESIN, PERALATAN PRODUKSI DAN SARANA PENUNJANG

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA

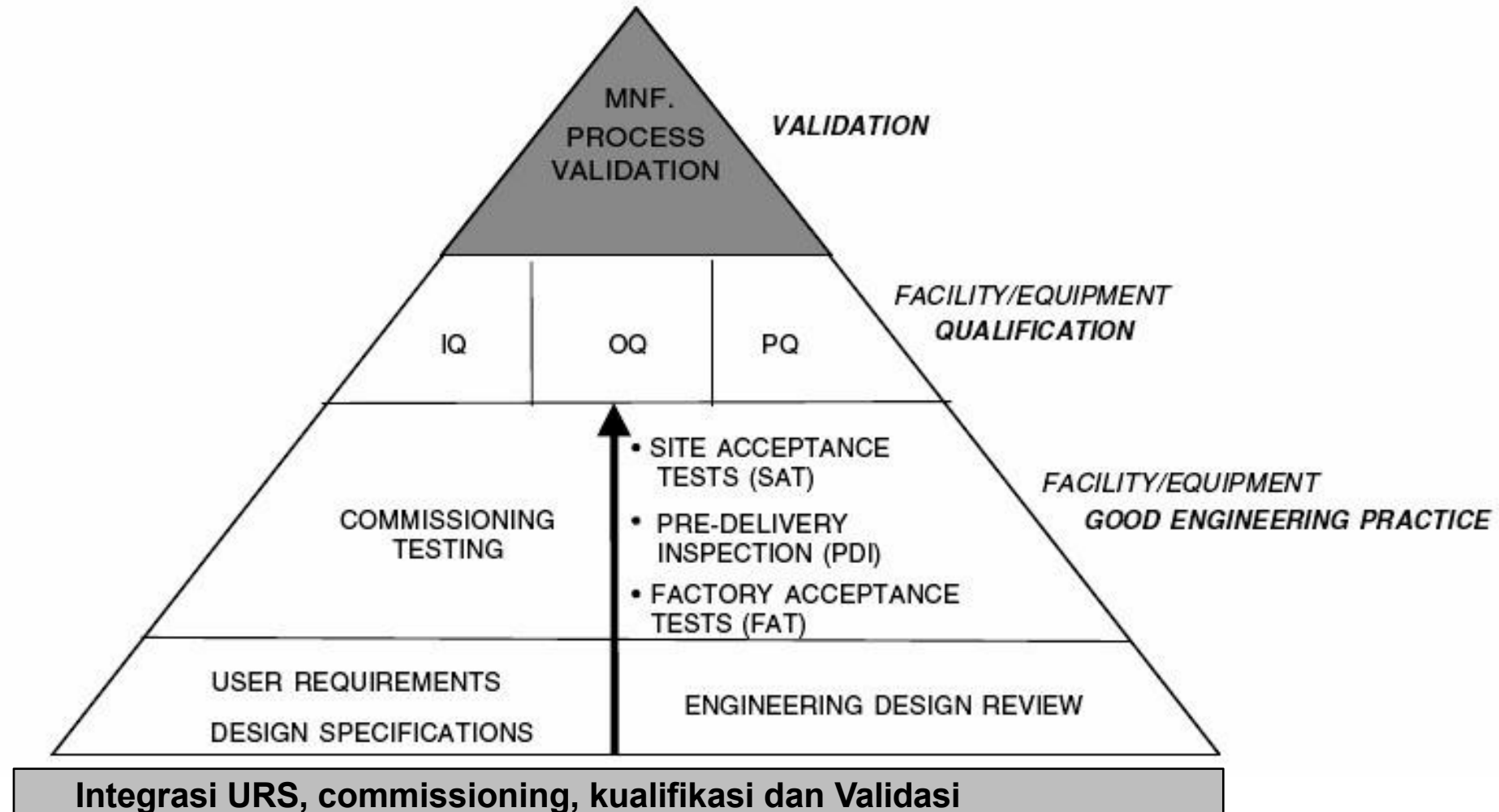
2021 - 2022

KETENTUAN UMUM



- Validasi pada Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang disebut dengan **Kualifikasi**
- Kualifikasi adalah **kegiatan pembuktian** (dokumentasi) bahwa perlengkapan, fasilitas atau sistem yang digunakan dalam proses/sistem akan bekerja dengan kriteria yang diinginkan secara konsisten
- Kualifikasi merupakan **first step** (langkah awal) dari keseluruhan pelaksanaan validasi.
- Meliputi:
 - Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP) / User Requirement Specification (URS)
 - Kualifikasi Design (KD) / Design Qualification (DQ)
 - **Factory Acceptance Testing** (FAT)/ **Site Acceptance Testing** (SAT)
 - Kualifikasi Instalasi (KI) / Installation Qualification (IQ)
 - Kualifikasi Operasional (KO) / Operational Qualification (OQ)
 - Kualifikasi Kinerja (KK) / Performance Qualification (PQ)

Qualification Lifecycle



Tahap Kualifikasi menurut CPOB 2018



Tahap Kualifikasi menurut CPOB 2018



- **Spesifikasi Kebutuhan Pengguna (SKP)** adalah suatu dokumen yang menguraikan SEMUA kebutuhan fungsional dari suatu peralatan, fasilitas, sarana penunjang atau sistem yang akan diadakan. (Biasanya dinyatakan dalam skala prioritas misalnya “harus ada”, “sebaiknya ada” dan “baik bila ada”).
- **Factory Acceptance Test (FAT)** adalah Inspeksi dan pengujian sistem statis dan/atau dinamis atau komponen sistem utama untuk mendukung kualifikasi sistem peralatan yang dilakukan dan didokumentasikan di lokasi pemasok.
- **Site Acceptance Test (SAT)** adalah Inspeksi dan/atau pengujian dinamis dari sistem atau komponen sistem utama untuk mendukung kualifikasi sistem peralatan yang dilakukan dan didokumentasikan di lokasi pabrik.

User Requirement Specification (URS) HVAC System

No.	Spesifikasi	Requirement						Keterangan
		Class A	Class B	Class C	Class D	Class E	Class E (khusus)	
1	Suhu	15 - 25°C	15 - 25°C	15 - 25°C	15 - 25°C	15 - 25°C	15 - 25°C	
2	Kelembaban Udara	45 - 55%	45 - 55%	45 - 55%	45 - 55%	45 - 55%	< 25%	
3	Differential pressure	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	15 - 20 Pa	
4	Efisiensi saringan udara akhir	H14 (99,995%)	H14 (99,995%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	H13 (99,95%)	w/ certificate
5	Pertukaran udara per jam	Laminar	40 - 60 AC/h	20 - 40 AC/h	min. 20 AC/h	min. 20 AC/h	min. 20 AC/h	
6	Pola Aliran udara	Laminar	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	Turbulence (min.)	smoke test
7	Kecepatan aliran udara (at working area)	0,38 - 0,54 m/det	0,127 - 0,203 m/det	0,051 - 0,076 m/det	0,005 - 0,041 m/det	0,005 - 0,041 m/det	0,005 - 0,041 m/det	ISO 14644-1
8	Jumlah Partikel per m ³							
	At Rest :							
	> 0,5 µm	maks. 3.250	maks. 3.250	maks. 352.000	maks. 3.250.000	maks. 3.250.000	maks. 3.250.000	
	> 5 µm	maks. 20	maks. 29	maks. 2.900	maks. 29.000	maks. 29.000	maks. 29.000	
	In Operation :							
	> 0,5 µm	maks. 3.250	maks. 352.000	maks. 3.250.000	TD	TD	TD	
	> 5 µm	maks. 20	maks. 2.900	maks. 29.000	TD	TD	TD	
9	Batas Cemaran mikroba							
	- Sampel Udara (CFU/m ³)	< 1	10	100	200	N/A	N/A	
	- Settle Plates (dia. 90 cm) CFU/4 hour	< 1	5	50	100	N/A	N/A	
	- Contact Plates (dia. 55 cm) CFU/plate	< 1	5	25	50	N/A	N/A	
	- Glove print 5 fingers (CFU/finger)	< 1	5	-	-	N/A	N/A	
10	Udara Balik (return duct)	N/A	Low return duct	Low return duct	Low return duct	Low return duct	Low return duct	
11	AHU Type	DX System						
12	Dehumidifiers	Munters or Above (Carrier/York)						
13	Filter (brand)	Camfil Farr or equal						
14	Diff. Press. Gauge	Dwyer or equal						
15	Ducting materials	BJLS 1,2 mm with Armaflex insulated or PU						
16	Diffuser	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 316	Swirl type, SS 304	Swirl type, SS 304	Swirl type, SS 304	
17	Outlet duct (grill)	Perforated SS 316	Perforated SS 316	Perforated SS 316	Perforated SS 304	Perforated SS 304	Perforated SS 304	
18	Documentation	IQ/OQ, manual book						
19	Guarantee	Min. 1 year						

Looping System

Requirements Specification

No	Parameter	Requirements			
		Elbow	T-valve	Ferrule	Support pipe
1	Material	316L SS			304 SS
2	Type	sanitary clamped	sanitary diaphragm	-	-
3	Inner surface	Electropolish $RA \leq 0.4 \mu m$			-
4	Weld	Orbital with full argon, borroscope 20%			-
5	Documentation	IQ, OQ, supporting documents			

Remarks :

Supporting documents : Certificate of material
Certificate of orbital welding machine, certificate of operator for orbital welding
Sample coupon and print out of orbital welding
Borroscope report, pressure test report, sloping check report, passivation report
Drawing

Design Qualification (DQ)



Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau mesin/ peralatan atau bangunan yang **AKAN** diinstalasi atau dibangun (rancang bangun) sesuai dengan ketentuan atau spesifikasi yang diatur dalam ketentuan CPOB yang berlaku.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **sesuai dengan persyaratan CPOB yang berlaku (GMP compliance)**
- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **memperhatikan aspek-aspek keamanan dan kemudahan operasional (HAZOPs – Hazard and Operation Studies)**
- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang akan dipasang atau akan diinstall **telah dilengkapi dengan modul desain, gambar teknis, dan spesifikasi produk secara lengkap**
- Khusus untuk bangunan industri farmasi, rancang bangun/Rencana Induk
- Pembangunan/Perbaikan (R.I.P.) telah mendapat persetujuan dari Badan POM

Design Qualification (DQ)

✓ Spesifikasi Kebutuhan Pemakai (SKP)/
User Requirement Specification (URS)



✓ Persyaratan CPOB
✓ HAZOPs



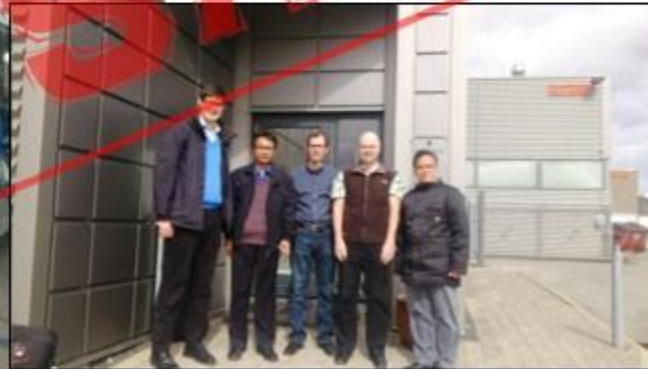
✓ Kebutuhan Operasional
✓ Pemahaman Pelaksana



✓ R.I.P.
✓ Gambar Teknis, Rencana Desain
✓ Spesifikasi Produk, Studi Klasifikasi Area

Factory Acceptance Test (FAT)

Factory Acceptance Test (FAT)



Installation Qualification (IQ)



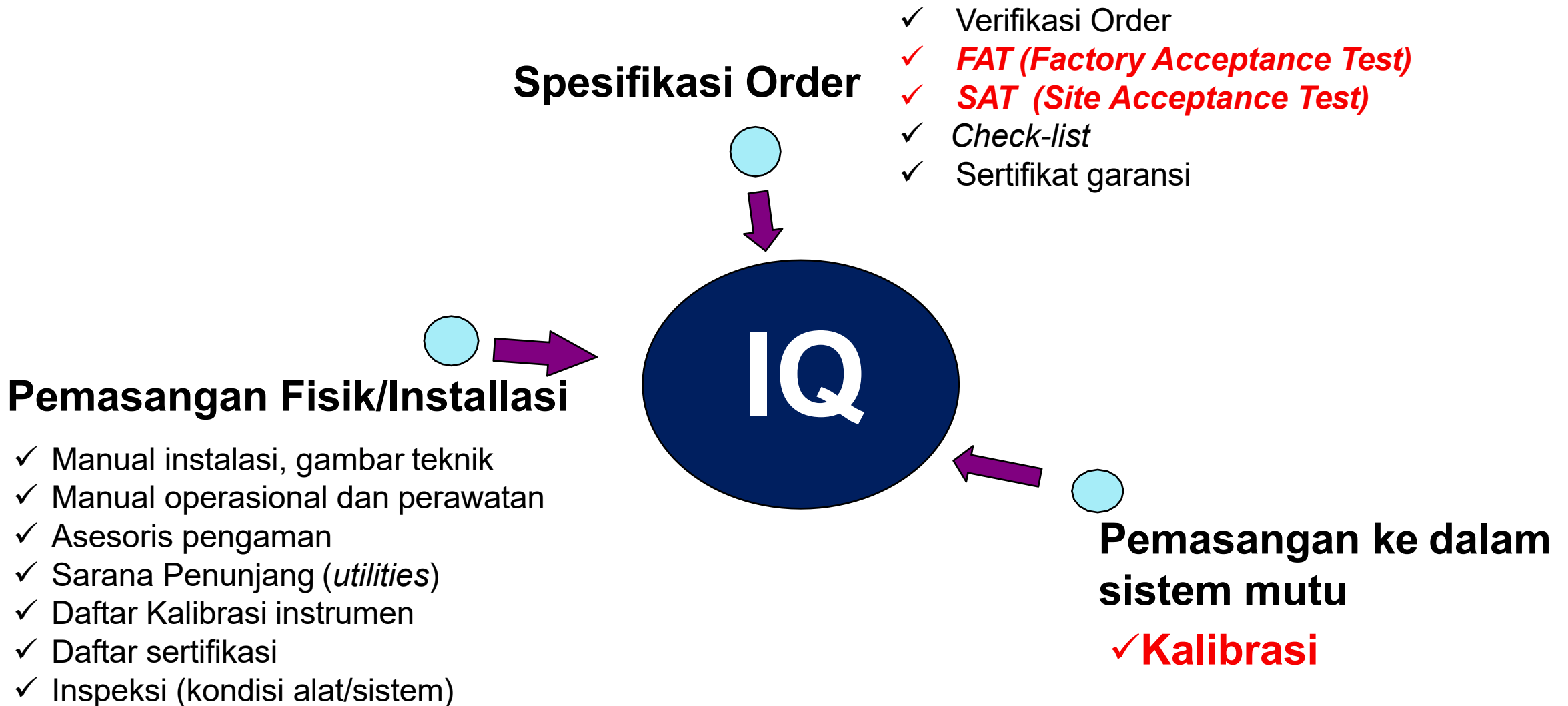
Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa **sistem atau peralatan yang diinstalasi sesuai dengan spesifikasi** yang tertera pada dokumen pembelian, manual alat ybs dan pemasangannya dilakukan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan **telah dipasang sesuai rencana desain** yang telah ditentukan (*GMP compliance*)
- Memastikan bahwa **bahan dan konstruksi peralatan telah sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan** (jenis baja anti karat, kemudahan pembersihan, dll)
- Memastikan **ketersediaan perlengkapan pengawasan** (alat kontrol) dan **pemantauan** (monitor) sesuai dengan penggunaannya.
- Memastikan sistem atau peralatan **aman dioperasikan** serta **tersedia sistem atau peralatan pengaman** yang sesuai
- Memastikan bahwa **sistem penunjang**, misalnya listrik, air, udara, dll telah **tersedia dalam kualitas dan kuantitas yang memadai** sesuai dengan penggunaannya
- Memastikan bahwa **kondisi instalasi dan sistem penunjang** telah **tersedia dan terpasang dengan benar**

Installation Qualification (IQ)



Kalibrasi



Kalibrasi

Kalibrasi merupakan serangkaian kegiatan dalam kondisi yang telah ditentukan, yang menetapkan hubungan antara lain yang ditunjuk oleh alat ukur atau sistem pengukur, atau nilai yang ditampilkan oleh suatu ukuran bahan dengan nilai suatu rujukan standar. Batasan hasil harus telah ditetapkan sebelumnya.

Beda Kalibrasi vs Kualifikasi

KALIBRASI = MEMBANDINGKAN,
KUALIFIKASI = MEMBUKTIKAN

Kalibrasi merupakan BAGIAN dari Kualifikasi

Operational Qualification (OQ)



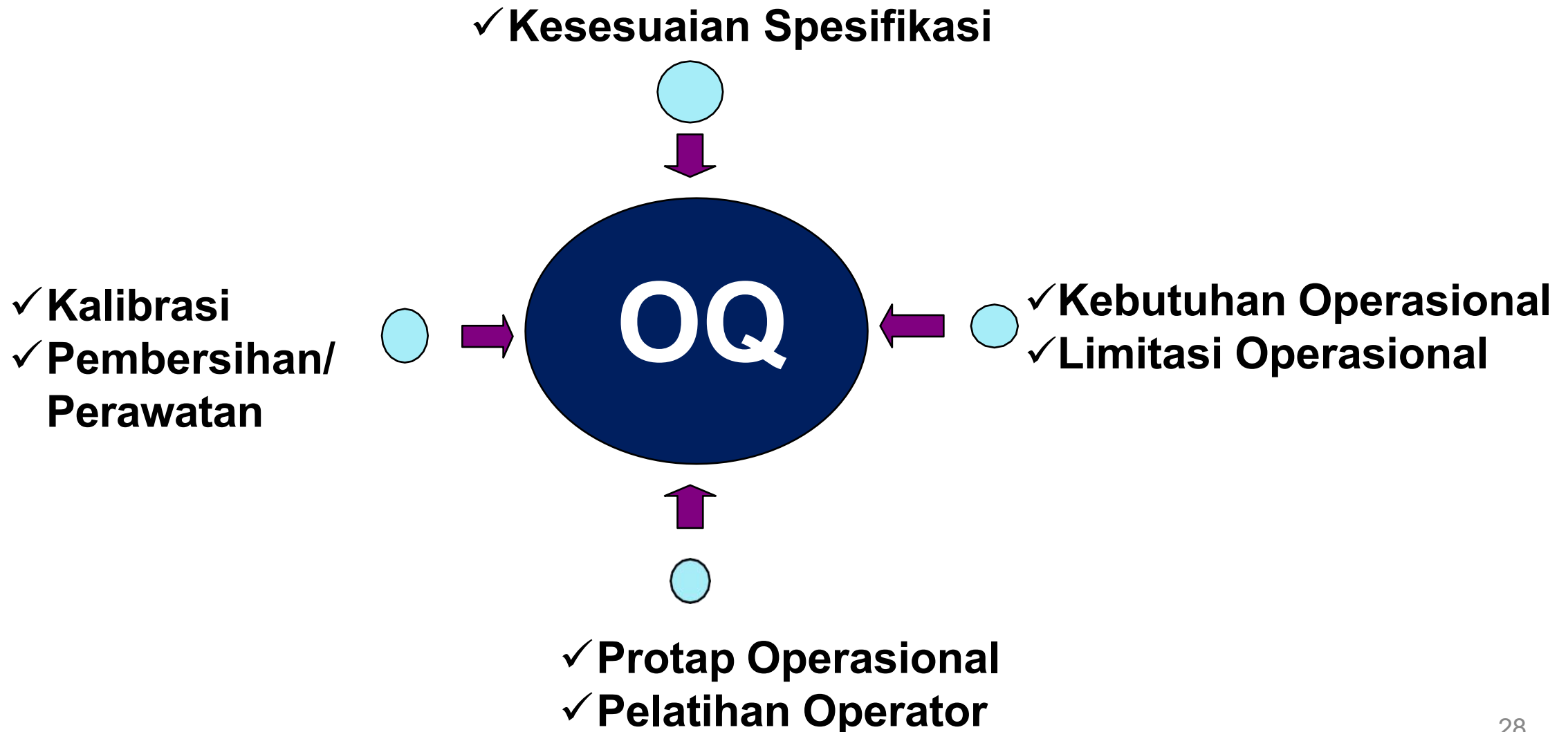
Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang telah diinstalasi **bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang** diinginkan.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan bekerja sesuai rencana desain dan spesifikasi
- Memastikan bahwa kapasitas mesin atau peralatan secara aktual dan operasional telah sesuai dengan rencana design yang telah ditentukan.
- Memastikan bahwa **parameter operasi yang berdampak terhadap kualitas produk akhir** telah bekerja sesuai dengan rancangan design yang telah ditentukan
- Memastikan bahwa langkah operasi (urutan tata cara kerja) berdasarkan petunjuk operasional, telah sesuai dengan waktu dan peristiwa dalam operasi secara berurutan
- Pada umumnya pelaksanaan dilakukan dengan Placebo

Operational Qualification (OQ)



Performance Qualification (PQ)



Tujuan :

- Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa **sistem atau peralatan** yang telah diinstalasi **bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan** dengan cara menjalankan sistem sesuai dengan tujuan penggunaan.

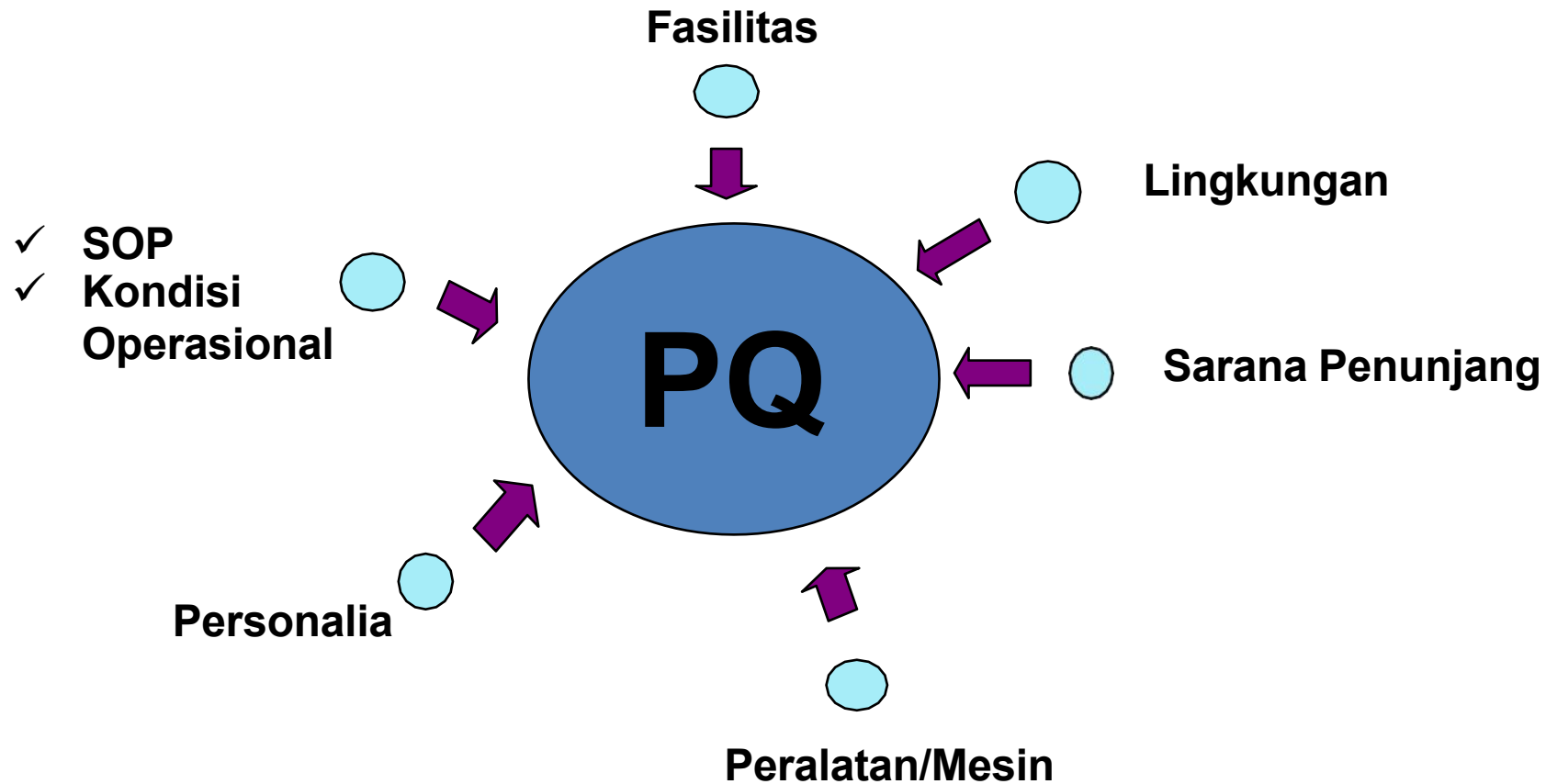
Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang digunakan **bekerja sesuai dengan yang diharapkan dan spesifikasi yang telah ditetapkan**
- Pelaksanaan dilakukan dengan menggunakan produk (obat) dan pada kondisi produksi normal
- Dilakukan 3 kali secara berurutan

PQ Checks :

- Kesiambungan operasi dan fungsinya
- Dapat diulang kembali (*repeatability*)
- Memastikan dalam **kondisi yang sama**, mutu produk dan spesifikasi obat jadi terwujud
- (PQ = Validasi Proses Produksi, Perubahan alat baru)

Performance Qualification (PQ)



PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.8a
(Contoh)

PROTOKOL KUALIFIKASI DESAIN PROTOKOL KUALIFIKASI DESAIN

PT
Bag.....

No. Dokumen : Halaman : 1 dari 6
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Disusun oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Produksi		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
(Supervisor)	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)	Bagian Produksi		
(Kepala)	Bagian Teknik		

Disetujui oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)			

PROTOKOL KUALIFIKASI DESAIN

PT
Bag.....

No. Dokumen : Halaman : 2 dari 6
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Persyaratan Pemakai (User Requirements / UR): Tersedia / Tidak Tersedia

Maksud / Tujuan:

Uraikan tujuan

Uraian Sistem / Peralatan yang Diperlukan:

Uraikan sistem / peralatan yang diperlukan

Parameter Kritis:

Sebutkan parameter kritis yang akan diperiksa selama Kualifikasi Kinerja atau Fase Validasi Proses atau Kualifikasi.

Kapasitas:

Kapasitas sistem / peralatan yang diperlukan: tablet per jam, blister per menit, dll.

Persyaratan Khusus:

Bila ada persyaratan khusus, misal: bahan / material dari mesin, model mesin seperti desain exproof, dll

Lampiran:

- Lampiran I – “ ”

Buat daftar Lampiran untuk mendukung keterangan di atas

PROTOKOL KUALIFIKASI DESAIN

PT
Bag.....

No. Dokumen : Halaman : 3 dari 6
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Spesifikasi Fungsional: -

Maksud / Tujuan:

Uraikan tujuan.

Diagram Alur: -

Terlampir Diagram Alur (Lampiran...)

Tandai yang perlu

Persyaratan Fungsional:

Proses:

- Sebutkan persyaratan proses yang mendukung UR, misal: metode pengolahan Air Mumi, metode sanitasi sistem sirkulasi Air Murni, kecepatan sistem sirkulasi, dll.

Pengendalian:

- Sebutkan metode pengendalian termasuk interlock dan pengendalian khusus yang diperlukan untuk menjalankan sistem / alat sehingga semua parameter mutu tercapai.

Alarm:

- Termasuk daftar alarm yang diperlukan untuk menjalankan sistem / peralatan. Alarm harus sesuai dengan yang telah ditetapkan. Juga menyebutkan tindakan apa yang dilakukan pada saat alarm berfungsi, misal: . Konduktivitas Air Mumi lebih dari 1,3 $\mu\text{S}/\text{cm}$ pada suhu 25°C.

Persyaratan Khusus:

- Termasuk persyaratan khusus yang ada. Semua persyaratan yang disebutkan di atas akan diperiksa selama Kualifikasi Operasional.

PROTOKOL KUALIFIKASI



PROTOKOL KUALIFIKASI DESAIN

PT
Bag.....

No. Dokumen	:		Halaman	:	4 dari 6
Nama Peralatan	:		No. Peralatan	:	
Lampiran:					
• Lampiran I – “ ”					
Buat daftar Lampiran untuk mendukung keterangan di atas.					
Spesifikasi Teknik: -					
Maksud / Tujuan:					
Uraikan Tujuan.					
Persyaratan Teknik / Spesifikasi Peralatan:					
• Uraikan tiap bagian peralatan terkait dengan UR dan F (bila perlu gunakan lembar terpisah)					
Buat Daftar tiap bagian peralatan					
• Bahan / material mesin untuk semua produk yang kontak langsung dengan permukaan peralatan					
• Semua produk yang kontak dengan lubrikan					
Semua persyaratan diatas akan diperiksa selama Kualifikasi Instalasi.					
Persyaratan Khusus untuk menjalankan peralatan:					
Misal: Peralatan hanya dapat berfungsi di dalam ruangan ber-AC.					
Persyaratan Sarana Penunjang:					
• Listrikitas:					
• Sistem Udara Bertekanan					

PROTOKOL KUALIFIKASI DESAIN

PT
Bag.....

No. Dokumen	:		Halaman	:	5 dari 6
Nama Peralatan	:		No. Peralatan	:	
• Cooling Water:					
• Air Murni:					
• Sistem Tata Udara					
• Penghisap Debu					
• Uap					
• Lain-lain (bila diperlukan)					
Sebutkan persyaratan sarana penunjang yang diperlukan untuk tiap bagian peralatan					
Instrumentasi dan Pengendalian:					
Buat Daftar semua instrumentasi yang diperlukan untuk sistem / peralatan agar dapat berjalan dengan benar. Daftar semua instrumentasi yang memengaruhi mutu dan keamanan.					
Sistem Pengendalian harus sedemikian rupa sehingga sesuai dengan persyaratan yang disebutkan pada Spesifikasi Fungsional					
Gambar:					
Lampirkan semua gambar yang ada dari Sistem, misal: Diagram alur, P & ID's, gambar layout, perpipaan, diagram garis listrikitas, katalog pemasok, dll.					
Keterkaitan antar gambar harus dapat ditunjukkan sebagai bagian dari validasi sistem setelah kualifikasi					
Persyaratan Khusus untuk Instalasi:					
• Buat daftar persyaratan khusus yang diperlukan untuk instalasi, misal sinar X dan endoskopi untuk pipa Air Murni.					

PROTOKOL KUALIFIKASI DESAIN

PT
Bag.....

No. Dokumen	:		Halaman	:	6 dari 6
Nama Peralatan	:		No. Peralatan	:	
Lampiran:					
• Lampiran I – “ ”					
Buat daftar lampiran untuk mendukung keterangan di atas					
Distribusi					
Asli: Kepala Bagian Pemastian Mutu					
Kopi No. 1: Kepala Bagian Teknik					
No. 2: Kepala Bagian Produksi					

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.8b
(Contoh)

LAPORAN KUALIFIKASI DESAIN

LAPORAN KUALIFIKASI DESAIN

PT
Bag.....

No. Dokumen : Halaman : 1 dari 2
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Disusun oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Produksi		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
(Supervisor)	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)	Bagian Produksi		
(Kepala)	Bagian Teknik		

Disetujui oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Kepala)	Bagian Pemastian Mutu		

LAPORAN KUALIFIKASI DESAIN

PT
Bag.....

No. Dokumen : Halaman : 2 dari 2
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Laporan Kualifikasi Desain

Hasil

Kesimpulan

Distribusi

Asli: Kepala Bagian Pemastian Mutu
Kopi No. 1: Kepala Bagian Teknik
No. 2: Kepala Bagian Produksi

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.11a
(Contoh)

PROTOKOL KUALIFIKASI INSTALANSI PROTOKOL KUALIFIKASI INSTALANSI

PT
Bag

No. Dokumen : Halaman : 1 dari 5
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Disusun oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Produksi		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
(Supervisor)	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)	Bagian Produksi		
(Kepala)	Bagian Teknik		

Disetujui oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Kepala)	Bagian Pemastian Mutu		

PROTOKOL KUALIFIKASI INSTALANSI

PT
Bag

No. Dokumen : Halaman : 2 dari 5
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Persyaratan Pemakai ("User Requirements" / UR): Tersedia / Tidak Tersedia

Maksud / Tujuan:

Untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang diinstalasi sesuai dengan spesifikasi yang tertera pada dokumen pembelian, manual alat ybs. dan pemasangannya dilakukan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Ruang Lingkup

Kualifikasi instalasi dilakukan pada waktu instalasi, modifikasi dan pemindahan lokasi alat ybs..

Tanggung Jawab :

Personil yang bertanggung jawab pada instalasi peralatan melakukan kualifikasi dan melakukan pencatatan.

Petugas Teknik bertanggung jawab untuk melakukan verifikasi data dan laporan kualifikasi.

Kepala Pemastian Mutu bertanggung jawab untuk mengkaji dan menyetujui Protokol dan Laporan Kualifikasi Instalasi.

Sistem / Alat: Kode No.

a. Uraian tentang sistem / alat yang sedang dipasang : uraian umum tentang fungsi dan komponen utama alat.

.....
.....
.....

b. Daftar komponen utama

1		No. Kode	
2		No. Kode	
3		No. Kode	

PROTOKOL KUALIFIKASI INSTALANSI

PT
Bag

No. Dokumen : Halaman : 3 dari 5
Nama Peralatan : No. Peralatan :

4		No. Kode	
5		No. Kode	
6		No. Kode	

c. Uraian tentang peralatan tambahan yang diperlukan/pemipaan, sambungan, sumber air

1		No. Kode	
2		No. Kode	
3		No. Kode	
4		No. Kode	

Prosedur:

- Siapkan Daftar Periksa untuk semua komponen termasuk suku cadang sesuai dengan spesifikasi pesanan dan pembuat alat.
- Catat semua informasi dari tiap alat, komponen, alat dengan spesifikasi pabrik pembuat alat.
- Catat semua penyimpangan sistem dan peralatan.
- Siapkan laporan tentang penyimpangan tersebut termasuk penyesuaian yang dilakukan serta dampak yang timbul pada fungsi alat tersebut.
- Siapkan laporan kualifikasi instalasi termasuk :
 - tanggal mulai studi
 - kelengkapan informasi
 - lokasi data awal
 - tanggal penyelesaian
 - ringkasan dari laporan penyimpangan
 - informasi lain yang berhubungan dengan studi
 - pengamatan yang dilakukan
 - hasil pemeriksaan
 - kesimpulan keabsahan instalasi
 - masalah yang timbul
 - data contoh (jika ada)

Daftar Periksa untuk komponen Nomor Nama Kode#

PROTOKOL KUALIFIKASI



PROTOKOL KUALIFIKASI INSTALANSI

PT
Bag

No. Dokumen : Halaman : 4 dari 5
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Fungsi dari
komponen

No.	Deskripsi	Kriteria Keberterimaan (sesuai persyaratan pemakai / data dari FAT dan atau SAT)	Kondisi Aktual	Keterangan (sesuai / tidak sesuai)
1	Model / No. Seri			
2	Spesifikasi			
3	Manual / Booklet			
4	Gambar alat			
5	Jaringan listrik / pengkabelan			
6	Daya, sekering			
7	Protap Pengoperasian Protap Perawatan Protap Kalibrasi (atau dari manual)			
8	Pengendalian input / output			
9	Kondisi lingkungan yang dibutuhkan			
10	Alat penguji atau instrumen			
11	Penunjang dan Pelayanan			
12	Daftar dan nama suku cadang serta pemasok			
13	Lain-lain			

PROTOKOL KUALIFIKASI INSTALANSI

PT
Bag

No. Dokumen : Halaman : 5 dari 5
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Laporan penyimpangan

Penyimpangan

Penyesuaian yang dilakukan

Dampak terhadap operasi alat

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.11b
(Contoh)

LAPORAN KUALIFIKASI INSTALASI LAPORAN KUALIFIKASI INSTALASI

PT
Bag.....

No. Dokumen	:		Halaman	:	1 dari 2
Nama Peralatan	:		No. Peralatan	:	

Disusun oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Produksi		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
(Supervisor)	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)	Bagian Produksi		
(Kepala)	Bagian Teknik		

Disetujui oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Kepala)	Bagian Pemastian Mutu		

LAPORAN KUALIFIKASI INSTALASI

PT
Bag.....

No. Dokumen	:		Halaman	:	2 dari 2
Nama Peralatan	:		No. Peralatan	:	

Laporan kualifikasi instalasi

Hasil

Kesimpulan

Distribusi

Asli: Kepala Bagian Pemastian Mutu
Kopi No. 1: Kepala Bagian Teknik
No. 2: Kepala Bagian Produksi

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.12
(Contoh)

PROTOKOL KUALIFIKASI OPERASIONAL

PROTOKOL KUALIFIKASI OPERASIONAL

PT
Bag.....

No. Dokumen : Halaman : 1 dari 11
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Disusun oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Produksi		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)	Bagian Produksi		
(Kepala)	Bagian Teknik		

Disetujui oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Kepala)	Bagian Pemastian Mutu		

PROTOKOL KUALIFIKASI OPERASIONAL

PROTOKOL KUALIFIKASI OPERASIONAL	
Nama alat	Halaman 2 dari 11
Protokol Validasi	
Judul	
Protokol disusun oleh	Tanggal
Disetujui oleh Departemen ybs.	Tanggal
Disetujui oleh Dep. Pemastian Mutu	Tanggal
Tujuan	
Untuk menetapkan bahwa sistem / peralatan beroperasi sesuai dengan spesifikasi dan untuk mencatat semua data informasi yang dapat menunjang bahwa alat tersebut berfungsi sesuai dengan yang diharapkan.	
Cakupan	
Kualifikasi operasional dilaksanakan setelah kualifikasi instalasi, modifikasi dan relokasi.	
Tanggung jawab	
- Personil yang menggunakan alat / sistem melaksanakan kualifikasi operasional dan mencatat hasilnya. - Laporan Kualifikasi Operasional diperiksa oleh Supervisor dari Departemen yang menggunakan alat yang bersangkutan. Supervisor mengawasi pelaksanaan studi, melakukan verifikasi kelengkapan catatan, membuat Laporan Penyimpangan dan Laporan KO. - Laporan dan Protokol Kualifikasi Operasional diperiksa dan disahkan oleh Kepala Departemen bersangkutan. Kepala Departemen Pemastian Mutu melakukan penilaian ulang dan menyetujui Protokol serta Laporan KO.	

Protokol Validasi	Kualifikasi Operasional	Halaman 3 dari 11
Judul		
Nama alat		
Bahan Pasokan dan Dokumen		
Daftar alat kalibrasi yang diperlukan (Daftar 1)		
Bahan atau pasokan yang diperlukan untuk melaksanakan kualifikasi operasional.		
1.	No. Kode	
2.	No. Kode	
3.	No. Kode	
4.	No. Kode	
5.	No. Kode	
6.	No. Kode	
Protap dan lembar data untuk pengoperasian secara umum, sistem / alat yang sedang diperiksa (Lihat Pemeriksaan Dokumen, Daftar 2)		
Laporan pelatihan Operator (Lihat Pemeriksaan Dokumen, Daftar 2)		
Manual alat yang bersangkutan (Lihat Pemeriksaan Dokumen, Daftar 2)		
Prosedur		
1. Periksa dan catat data kalibrasi peralatan dan instrumen untuk melakukan kalibrasi peralatan dan instrumen (Lihat Daftar Alat Kalibrasi yang diperlukan, Daftar 1).		
2. Periksa dan catat kondisi operasional titik kontrol alarm (Lihat Pemeriksaan Tombol Kontrol dan Alarm, Daftar 3).		
3. Periksa dan catat hasil pemeriksaan (Lihat Hasil Pemeriksaan, Daftar 4).		
4. Buat daftar persyaratan kalibrasi untuk sistem yang akan diuji dan catat hasil kalibrasinya (Lihat Kalibrasi Alat dan Sistem, Daftar 5).		
5. Periksa dan catat hasil uji "Specific Challenge" terhadap sistem / alat pada kondisi normal dan terburuk (Lihat Specific Challenge peralatan atau sistem, Daftar 6).		
6. Catat penyimpangan terhadap prosedur pelaksanaan.		
7. Siapkan laporan penyimpangan, penyesuaian sistem dan dampak yang ditimbulkan pada operasi alat.		
8. Siapkan laporan yang mencakup tanggal memulai studi, tanggal penyelesaian, pengamatan yang dilakukan, masalah yang timbul, kelengkapan informasi, ringkasan dari laporan penyimpangan, hasil pemeriksaan titik kontrol alarm, data sampel bila memungkinkan, lokasi dari data awal, informasi lain yang berhubungan dan kesimpulan validasi operasi alat atau sistem.		

[illegible]



10

[illegible]

PROTOKOL KUALIFIKASI



Protokol Validasi _____ Kualifikasi Operasional _____ Halaman <u>9</u> dari <u>11</u>
Judul _____ Nama alat _____
Daftar 6: Specific Challenge peralatan atau sistem Pemeriksaan pada kondisi normal: Pemeriksaan pada situasi khusus: (a.l. Dijalankan setelah dimatikan, waktu yang dibutuhkan untuk mencapai suhu yang ditetapkan, ketidakseimbangan sentrifugasi).
Dilaksanakan oleh : _____ Tanggal _____
Penyimpangan : _____

Diperiksa oleh : _____ Tanggal _____

Protokol Validasi _____ Kualifikasi Operasional _____ Halaman <u>10</u> dari <u>11</u>
Judul _____ Nama alat _____
Catatan Laporan Penyimpangan: Penyimpangan: Penyesuaian yang dilakukan: Dampak terhadap operasi alat:
Disusun oleh : _____ Tanggal _____

Protokol Validasi _____ Kualifikasi Operasional _____ Halaman <u>11</u> dari <u>11</u>
Judul _____ Nama alat _____
Laporan Kualifikasi Operasional: Hasil: Kesimpulan:
Disusun oleh : _____ Tanggal _____
Disetujui oleh Dep. Pemastian Mutu : _____ Tanggal _____

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.14

(Contoh)

LAPORAN KUALIFIKASI OPERASIONAL

Halaman 2 dari 2

LAPORAN KUALIFIKASI OPERASIONAL

LAPORAN KUALIFIKASI OPERASIONAL

PT

Bag.....

No. Laporan : Halaman : 1 dari 2
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Disusun oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
	Bagian Produksi / Pengawasan Mutu		

Diperiksa oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
	Bagian Produksi / Pengawasan Mutu		
(Kepala)	Bagian Produksi		
(Kepala)	Bagian Teknik		

Disetujui oleh

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Kepala)	Bagian Pemasian Mutu		

Rangkuman :

Penyimpangan :

Penyesuaian yang dilakukan :

Dampak terhadap operasi alat :

Kesimpulan :

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.16a
(Contoh)

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen	:		Halaman	:	1 dari 6
Nama Peralatan	:		No. Peralatan	:	

Disusun oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
	Bagian Produksi		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
(Supervisor)	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)	Bagian Produksi		
(Kepala)	Bagian Teknik		

Disetujui oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)			

Distribusi

Asi : Kepala Bagian Pemastian Mutu
Kopi No. 1: Kepala Bagian Teknik
No. 2: Kepala Bagian Produksi

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen	:		Halaman	:	2 dari 6
Nama Peralatan	:		No. Peralatan	:	

Daftar Periksa Kelengkapan Dokumen Tahap Kualifikasi Sebelum KK :

Tahap	Kelengkapan Dokumen (tanggal)	Catatan
Persyaratan Pemakai (URS)	Tersedia (tanggal)	
Kajian Risiko aspek CPOB	Tersedia (tanggal)	
Kualifikasi Instalasi (KI)	Tersedia (tanggal)	
Kualifikasi Operasional (KO)	Tersedia (tanggal)	
Protap Pengoperasian	Tersedia (tanggal)	
Protap Pemeliharaan	Tersedia (tanggal)	
Daftar dan hasil kalibrasi	Tersedia (tanggal)	
Protokol KK	Tersedia (tanggal)	

Maksud / Tujuan :

Laporan berisi kualifikasi kinerja mesin cetak tablet tipe Tablet press yang dilengkapi dengan control console.

Uraian Sistem / Peralatan:

Mesin ini merupakan mesin cetak tablet dua sisi yang memiliki kemampuan memproduksi 2 tablet di setiap sisi set cetakan tablet dalam setiap putaran turet. Mesin ini dilengkapi perangkat pengisi granul, unit penghisap debu dan alat pendeteksi metal

Kapasitas:

Mesin ini dipakai dipakai untuk bobot tablet sekitar sampai mg

Protap:

XXXXXX tertanggal XXXXXX

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen	:		Halaman	:	3 dari 6
Nama Peralatan	:		No. Peralatan	:	

Persyaratan khusus:

Pastikan katup pada hooper dalam kondisi tertutup setelah seluruh punches dan dies terpasang.

Metode Pengendalian PLC dan Sistem Alarm :

Sistem dipastikan dengan kesengajaan mesin dijalankan di luar setting untuk menguji kepekaan alarm memberikan tanda bahwa tablet yang dihasilkan di luar spesifikasi.

Tidak terdapat sistem komputerisasi dalam konteks validasinya. Data yang tersimpan di mesin bukan merupakan data produksi, namun merupakan status penyetelan mesin sesuai prosedur pembuatan yang diverifikasi pada saat awal (start up).

Sistem PLC diuji melalui pengujian sandi akses yang dilakukan oleh operator dan tidak bisa mengubah penyetelan yang telah ditetapkan

Sarana Penunjang:

Sistem Udara Tekan memenuhi persyaratan cemaran mikroba, kadar air dan bebas oli.

Parameter Setting:

Bobot target terendah tablet : xxxx mg

Kualifikasi	rpm	Kekerasan (N)	Ketebalan (mm)	Bobot (mg)	Tanggal / jam	Operator
1						A
2						B
3						C

Bobot target tertinggi tablet : xxxxx mg

Kualifikasi	rpm	Kekerasan (N)	Ketebalan (mm)	Bobot (mg)	Tanggal / jam	Operator
1						A
2						B
3						C

PROTOKOL KUALIFIKASI



PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen : Halaman : 4 dari 6
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Parameter kritis:

1. Keseragaman bobot dari start up tablet dan selama pencetakan (setiap 30 menit diambil tablet dan diukur bobot individunya) memberikan RSD rata – rata di bawah 2% (kriteria keberterimaan).

Bobot terendah tablet : mg

Kualifikasi	Start up (% RSD)	Hasil Selama Pencetakan (% RSD)
1		
2		
3		

Bobot tertinggi tablet : mg

Kualifikasi	Start up (% RSD)	Hasil Selama Pencetakan (%RSD)
1		
2		
3		

2. Ketebalan tablet dari start up tablet dan selama pencetakan (setiap 30 menit diambil tablet dan diukur ketebalan tablet) memberikan RSD rata – rata di bawah 2% (kriteria keberterimaan).

Bobot terendah tablet : xxxxx mg

Kualifikasi	Start up (% RSD)	Hasil Selama Pencetakan (%RSD)
1		
2		
3		

Bobot tertinggi tablet : xxxx mg

Kualifikasi	Start up (%)	Hasil Selama Pencetakan (%)
1		
2		
3		

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen : Halaman : 5 dari 6
Nama Peralatan : No. Peralatan :

3. Kekerasan tablet dari start up tablet dan selama pencetakan (setiap 30 menit diambil tablet dan diukur kekerasannya) memberikan RSD rata – rata di bawah 2% (kriteria keberterimaan).

Bobot terendah tablet : xxxx mg

Kualifikasi	Start up (% RSD)	Hasil Selama Pencetakan (%RSD)
1		
2		
3		

Bobot tertinggi tablet : xxxx mg

Kualifikasi	Start up (% RSD)	Hasil Selama Pencetakan (%RSD)
1		
2		
3		

4. Waktu hancur tablet dari start up tablet dan selama pencetakan (setiap 30 menit diambil tablet dan diukur waktu hancurnya terhadap limit parameternya).

Bobot terendah tablet : xxxxx mg, limit waktu hancur = detik maksimum

Kualifikasi	Start up (detik)	Hasil Selama Pencetakan (detik)
1		
2		
3		

Bobot tertinggi tablet : xxxxx mg, limit waktu hancur = detik maksimum

Kualifikasi	Start up (detik)	Hasil Selama Pencetakan (detik)
1		
2		
3		

PROTOKOL KUALIFIKASI



PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen	:	Halaman	: 6 dari 6
Nama Peralatan	:	No. Peralatan	:

Hasil uji laboratorium mengacu ke laporan validasi proses sebagai berikut:

Bobot terendah (produk ABC, xxxxx mg/ tablet).

Kualifikasi	Nomor Bets	Tanggal Produksi/ Penimbangan	Dokumen Laporan Nomor	Tanggal
1			XXXXXX	
2				
3				

Bobot tertinggi tablet (produk XYZ, xxxx mg/ tablet)

Kualifikasi	Nomor Bets	Tanggal Produksi/ Penimbangan	Dokumen Laporan Nomor	Tanggal
1			XXXXX	
2				
3				

Bets tersebut dimasukkan dalam program uji stabilitas selama 3 tahun pengamatan dan pengujian.

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.16b
(Contoh)

LAPORAN KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

LAPORAN KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen	:	Halaman	: 1 dari 3
Nama Peralatan	:	No. Peralatan	:

Disusun oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
	Bagian Produksi		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Teknik		
(Supervisor)	Bagian Pemastian Mutu		
(Kepala)	Bagian Produksi		
(Kepala)	Bagian Teknik		

Disetujui oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Kepala)	Bagian Pemastian Mutu		

Distribusi

Asli : Kepala Bagian Pemastian Mutu
Kopi No. 1: Kepala Bagian Teknik
No. 2: Kepala Bagian Produksi

LAPORAN KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen	:	Halaman	: 2 dari 3
Nama Peralatan	:	No. Peralatan	:

Laporan Kualifikasi Kinerja Mesin Cetak Tablet :

Pengamatan dan Pembahasan:

- Mesin mampu mengendalikan tekanan selama tahap pracetak dan proses cetak dan tekanan pencetakan terkendali dengan baik.
- Alarm memberikan signal bila(dilakukan kesengajaan) hasil cetak di luar spesifikasi dan bila berlangsung berturut – turut maka mesin berhenti.
- Vibrasi dengan pengamatan visual untuk penghalau debu berfungsi baik.
- Pengecekan metal dengan kepekaan yang ditetapkan berfungsi melalui uji tantang
- Tingkat akses berfungsi melalui uji tantang yang di lindungi oleh fungsi pengaman melalui sandi akses.

Kualifikasi Kinerja mesin cetak tablet tipe Tablet press yang dilengkapi dengan control console dilakukan melalui pengamatan kinerja untuk pencetakan tablet dengan bobot terendah (xxxx mg) dan bobot tertinggi (xxxx mg) dengan variasi parameter kritis yang ditetapkan dalam protokol memenuhi kriteria keberterimaan (RSD di bawah 2%) pada setelan parameter yang ditetapkan.

Kesimpulan:

Mesin cetak tablet tipe xxxx memenuhi kriteria keberterimaan yang ditetapkan dalam protokol Kualifikasi Kinerja dan tidak ditemukan adanya penyimpangan.

Aspek Tertunda:

Tidak Ada.

Rekomendasi:

Lakukan program pemeliharaan dalam kurun waktu 6 bulan dan ikuti prosedur penyimpangan bila ditemukan adanya perubahan atau merencanakan perubahan.

Lampiran:

1. Rekam data setelan parameter mesin
2. Rekam data pengukuran bobot tablet
3. Rekam data pengukuran ketebalan tablet

LAPORAN KUALIFIKASI KINERJA MESIN CETAK TABLET

PT

No. Dokumen	:	Halaman	: 3 dari 3
Nama Peralatan	:	No. Peralatan	:

4. Rekam data pengukuran kekerasan tablet
5. Rekam data pengukuran waktu hancur tablet
6. Catatan Pelatihan Pengoperasian Mesin Cetak kepada operator.

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.16c
(Contoh)

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA KCKT

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA KCKT

PT
.....

No. Dokumen : Halaman : 1 dari 3
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Disusun oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Pengawasan Mutu		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Supervisor)	Bagian Pengawasan Mutu		
(Supervisor)	Bagian Pemastian Mutu		

Disetujui oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Kepala)	Pengawasan Mutu		
(Kepala)	Pemastian Mutu		

Distribusi

Asli : Kepala Bagian Pemastian Mutu
Kopi No. 1: Laboratorium Pengujian.

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA KCKT

PT
.....

No. Dokumen : Halaman : 2 dari 3
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Daftar Periksa Kelengkapan Dokumen Tahap Kualifikasi Sebelum KK :

Tahap	Kelengkapan Dokumen (tanggal)	Catatan
Persyaratan Pemakai (URS)	Tersedia (tanggal)	
Kajian Risiko aspek CPOB	Tersedia (tanggal)	
Kualifikasi Instalasi (KI)	Tersedia (tanggal)	
Kualifikasi Operasional (KO)	Tersedia (tanggal)	
Protap Pengoperasian	Tersedia (tanggal)	
Protap Pemeliharaan	Tersedia (tanggal)	
Daftar dan hasil kalibrasi	Tersedia (tanggal)	
Protokol KK	Tersedia (tanggal)	

Maksud / Tujuan :

Laporan berisi kualifikasi kinerja mesin KCKT Unit XI dual Absorbance Detector dengan perangkat lunak

Uraian Sistem / Peralatan:

Mesin ini merupakan mesin KCKT (Kromatografi Cepat Kinerja Tinggi) dengan dual dual Absorbance Detector..... dan dilengkapi dengan dengan perangkat lunak

Persyaratan khusus:

Unit ini dapat dioperasikan secara isokratik maupun gradien.

Saran Penunjang:

UPS (Uninterrupted Power Supply) dan suhu laboratorium untuk mendukung tercapainya kesesuaian sistem.

PROTOKOL KUALIFIKASI KINERJA KCKT

PT
.....

No. Dokumen : Halaman : 3 dari 3
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Unit	Model	Nomor Seri
KCKT.....		
Detektor.....		
Perangkat Lunak.....		

Hasil Kualifikasi Kinerja

Parameter	Rentang Penerimaan	Hasil Pengamatan	Kesimpulan
Uji Kebocoran			
Keakuratan Kecepatan alir pompa			
Uji Gradient Proportioning Valve (GPV)			
Uji Akurasi Panjang Gelombang			
Linieritas Deteksi			
Waktu retensi (% RSD)			
Area			
Linearitas injeksi			

Protap Nomor XXXX untuk mengoperasikan mesin dan Protap pengujian nomor XXXX untuk penetapan kadar zat aktif A 500 mg per tablet secara KCKT isokratik memberikan hasil kesesuaian sistem dari injeksi larutan baku pembanding dengan waktu retensi menit yaitu RSD%.

PROTOKOL KUALIFIKASI



Lampiran 12.16d
(Contoh)

LAPORAN KUALIFIKASI KINERJA KCKT

LAPORAN KUALIFIKASI KINERJA KCKT

PT

.....

No. Dokumen : Halaman : 1 dari 3
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Disusun oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
	Bagian Pengawasan Mutu		
	Bagian Pemastian Mutu		

Diperiksa oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Supervisor)	Bagian Pengawasan Mutu		
(Supervisor)	Bagian Pemastian Mutu		

Disetujui oleh :

Nama	Bagian	Tanggal	Tanda Tangan
(Kepala)	Pengawasan Mutu		
(Kepala)	Pemastian Mutu		

Distribusi

Asli : Kepala Bagian Pemastian Mutu
Kopi No. 1: Laboratorium Pengujian

LAPORAN KUALIFIKASI KINERJA KCKT

PT

.....

No. Dokumen : Halaman : 2 dari 3
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Laporan Hasil Kualifikasi Kinerja KCKT:

Hasil Kualifikasi Kinerja

Parameter	Rentang Keberterimaan	Hasil Pengamatan	Kesimpulan
Uji Kebocoran	-	Baik, tidak ada kebocoran	diterima
Keakuratan Kecepatan alir pompa	5,000 ± 0,06 1,000 ± 0,012 0,500 ± 0,011	5,017 0,998 0,501	Memenuhi syarat
Uji GPV	< 0,5%	0,06%	Memenuhi syarat
Uji Akurasi Panjang Gelombang	255 ± 2 nm 379 ± 2 nm 522 ± 2 nm	256 nm 379 nm 521 nm	Memenuhi syarat
Linieritas Deteksi	RSD < 4,5%	2,15	Memenuhi syarat
Waktu retensi (% RSD)	< 1 %	0,1%	Memenuhi syarat
Area	< 1 %	0,1%	Memenuhi syarat
Linearitas injeksi	0,999995	>0,999	Memenuhi syarat

Protap Nomor XXXX untuk mengoperasikan mesin dan Protap pengujian nomor XXXX untuk penetapan kadar zat aktif A 500 mg per tablet secara KCKT isokratik memberikan hasil kesesuaian sistem dari injeksi larutan baku pembandingan dengan waktu retensi menit yaitu RSD%.

LAPORAN KUALIFIKASI KINERJA KCKT

PT

.....

No. Dokumen : Halaman : 3 dari 3
Nama Peralatan : No. Peralatan :

Pengamatan dan Pembahasan:

- Mesin KCKT mampu mengendalikan sistem kesesuaian selama pengoperasiannya dengan RSD di bawah 2%.
- Hasil perhitungan otomatis dibandingkan dengan perhitungan manual mengikuti formulasi perhitungan terhadap injeksi larutan contoh sebanyak 10 injeksi memberikan hasil yang sesuai.

Larutan Contoh	Hasil otomatis (mg/ tablet)	Hasil Perhitungan manual (mg/ tablet)
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

Lampiran:

- Catatan Pelatihan Pengoperasian KCKT unit XI
- Kromatogram larutan baku pembandingan dengan waktu retensi menit.

THE END
thank you





MATA KULIAH VALIDASI **VALIDASI PROSES**

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

PRODI SARJANA FARMASI
STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2025 - 2026

VALIDASI PROSES PRODUKSI DI INDUSTRI FARMASI



VALIDASI PROSES



KETENTUAN UMUM :

- Validasi Proses Produksi adalah **BUKAN** merupakan bagian dari *Research & Development* (R&D), namun merupakan **PROSES PEMBUKTIAN** prosedur produksi yang telah disusun oleh R&D (Prosedur Produksi sudah ada).
- Validasi adalah **BUKAN** merupakan proses “**mencari**” namun Validasi adalah proses “**pembuktian**” bahwa proses/prosedur produksi yang digunakan akan menghasilkan produk yang memenuhi syarat (spesifikasi) produk yang telah ditetapkan secara terus-menerus (konsisten).
- Validasi Proses Produksi baru bisa dilakukan, jika hal – hal berikut sudah dilaksanakan :
 - **Kualifikasi mesin/peralatan produksi/sarana penunjang.**
 - **Validasi Metode Analisa.**
- Sebelum pelaksanaan Validasi Proses Produksi harus dibuat Protokol validasi yang sudah disetujui oleh QA Manager.

MANUFACTURING PROCESS ANTALGIN GENERIK

Hal : 5 / 24

Bentuk : Kaplet
Kemasan : Dus isi 10 strip @ 10 kaplet
Besar Batch : 162,400 kg = 280.000 kaplet

No. Batch :
No. MO :
Tgl. MO :

4B GRANULASI DENGAN KNEADING MIXER

Kneading Mixer

Bekas produk :	Dibersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Masukkan ke dalam Kneading Mixer :

	3,500 kg	Corn Starch
	70,000 kg	Antalgin
	1,790 kg	Lactose mesh 200

Jalankan kneading mixer selama **20 menit**

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

Kemudian tambahkan **sedikit demi sedikit** :

	8,730 kg	Massa 3
--	----------	---------

Jumlah = 84,020 kg

Tunggu $\pm$ **5 menit** untuk penuangan berikutnya

Hentikan putaran setiap **20 menit** untuk membersihkan massa yang melekat pada pisau dan dinding kneading. Setelah **massa 3** habis, jalankan kneading kembali selama **30 menit** sebelum diayak (**massa 4**)

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

Catatan :

Bila perlu tambahkan **Aquadem dingin (maks. 35 °C)** untuk mendapatkan massa granulat basah yang baik / kompak.

Tambahan : Aquadem dingin = lt

Paraf Spv :

5 Oscillating Granulator, Ayakan mesh 12, Bowl FBD

Bekas produk :	Dibersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Ayak **massa 4** melalui Oscillating Granulator dengan **mesh 12** dan tampung ke dalam Bowl FBD (**massa 5**)

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

6 Fluid Bed Dryer (FBD)

Bekas produk :	Dibersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Keringkan **massa 5** dalam FBD pada kondisi suhu inlet **80 - 90 °C** selama **45 - 90 menit** atau hingga suhu outlet **60 - 65 °C**. Cek kadar air granul dengan Infrared Moisture Balance (**massa 6**). Syarat kadar air massa granul : **40 - 50 %**

Sebenarnya :

Suhu inlet : °C
Suhu outlet : °C
Lama pengeringan : menit
Kadar air : %

Paraf Spv :

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

No. Kode SFP.
121 - 11 - 1

Disusun (R&D)

Diperiksa (Prod.)

Disetujui (QA)

PEDOMAN CPOTB 2020

PARADIGMA BARU DALAM VALIDASI PROSES

Validasi dengan
tiga pendekatan

- 1) Validasi
Prospektif
- 2) Validasi
Konkuren
- 3) ~~Validasi
Retrospektif~~

**VALIDASI PROSES
TRADISIONAL**

Validasi yang
terdiri dari tiga
tahapan:

- 1) Desain
proses
- 2) Kualifikasi
Proses
- 3) Verifikasi
Proses
Kontinu

**VALIDASI PROSES
LIFE CYCLE**

Gabungan antara
pendekatan tradisional
dan verifikasi proses
kontinu (tahap ketiga
dari validasi *proses life cycle*) apabila sudah
diperoleh pengetahuan
dan pemahaman yang
komprehensif
mengenai produk dan
proses yang diperoleh
dari pengalaman
pembuatan dan data
riwayat bets.

**VALIDASI PROSES
HIBRIDA**

Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi



- Validasi Proses Produksi mencakup **validasi awal dari proses baru, validasi bila terjadi perubahan proses, transfer lokasi pembuatan, dan verifikasi proses on-going.**
- Pedoman tentang Validasi Proses dimaksudkan untuk memberikan panduan mengenai informasi dan data yang diperlukan dalam **pengajuan izin ke regulator.** Namun, persyaratan CPOB untuk validasi proses berlanjut sepanjang siklus hidup produk.
- Pendekatan ini hendaklah diterapkan untuk **menautkan pengembangan produk dan proses.** Hal ini akan memastikan proses pembuatan skala komersial tervalidasi dan dijaga agar proses produksi skala komersial rutin selalu dalam keadaan terkendali.

Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi

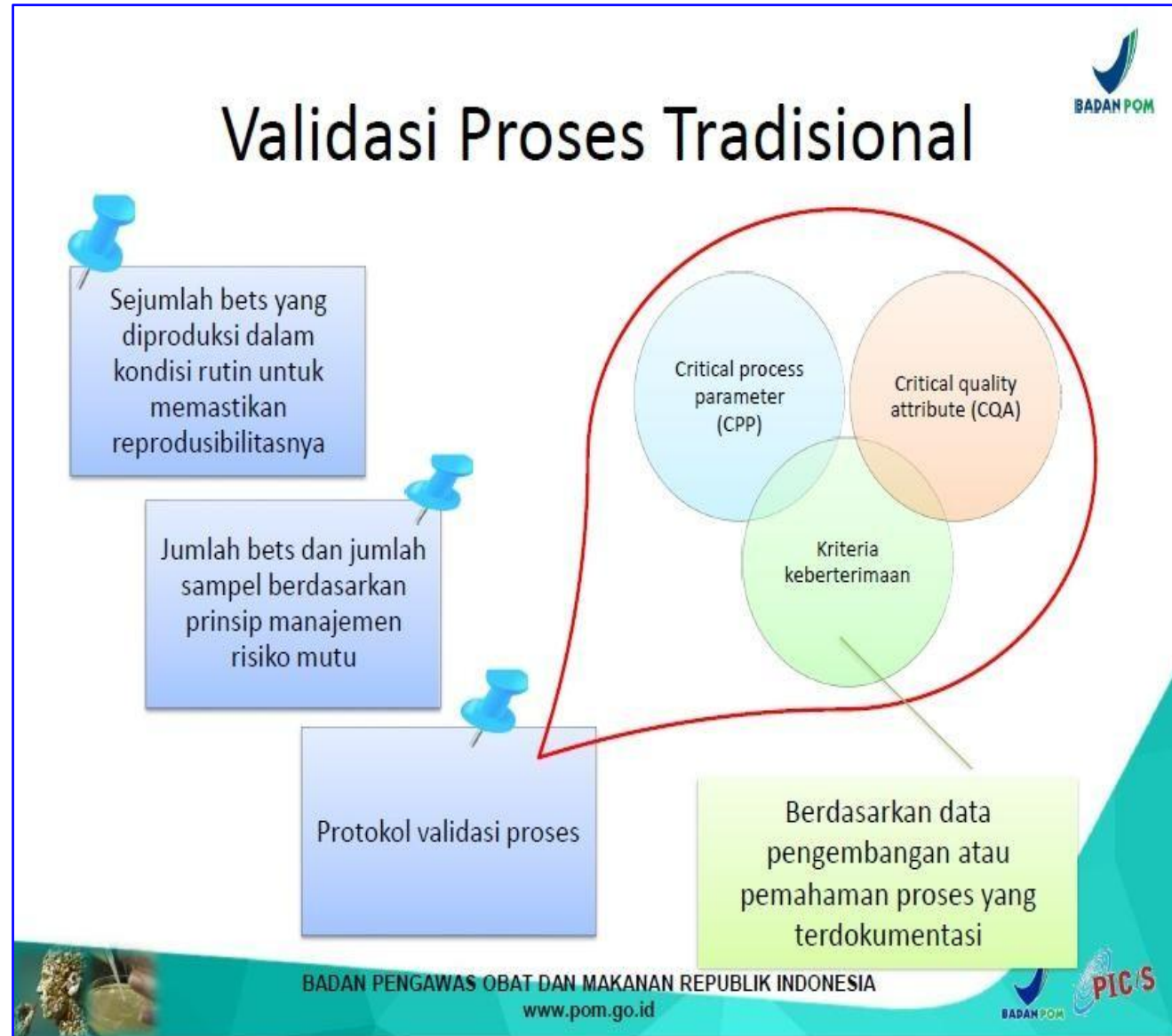


- Proses pembuatan dapat dikembangkan dengan **menggunakan pendekatan tradisional** atau **pendekatan verifikasi kontinu**.
- Namun, terlepas dari pendekatan apa pun yang digunakan, **harus dibuktikan ketangguhan proses** dan **memastikan mutu produk yang konsisten** sebelum produk diluluskan ke pasar.
- Bila memungkinkan, program **validasi prospektif** hendaklah diterapkan pada proses pembuatan yang menggunakan pendekatan tradisional sebelum mendapatkan Izin Edar.
- **Validasi retrospektif** merupakan pendekatan yang **tidak lagi dapat diterima**.
- Pada umumnya bets yang diproduksi untuk validasi proses hendaklah berukuran sama dengan bets yang dimaksudkan untuk skala komersial dan penggunaan ukuran bets lain hendaklah dijustifikasi.
- **Validasi konkuren harus dijustifikasi** dan **disetujui oleh Badan POM** serta didokumentasikan secara jelas dalam RIV dan **disetujui oleh Kepala Pemastian Mutu**.

Validasi Proses Tradisional



- Dalam pendekatan tradisional, sejumlah bets produk diproduksi dalam kondisi rutin untuk memastikan **reproduksibilitas**.
- **Jumlah bets yang diproduksi** dan **jumlah sampel** yang diambil hendaklah didasarkan pada **prinsip manajemen risiko mutu**
- Setiap industri farmasi harus menentukan dan memberi **justifikasi** jumlah bets yang diperlukan untuk memberikan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.



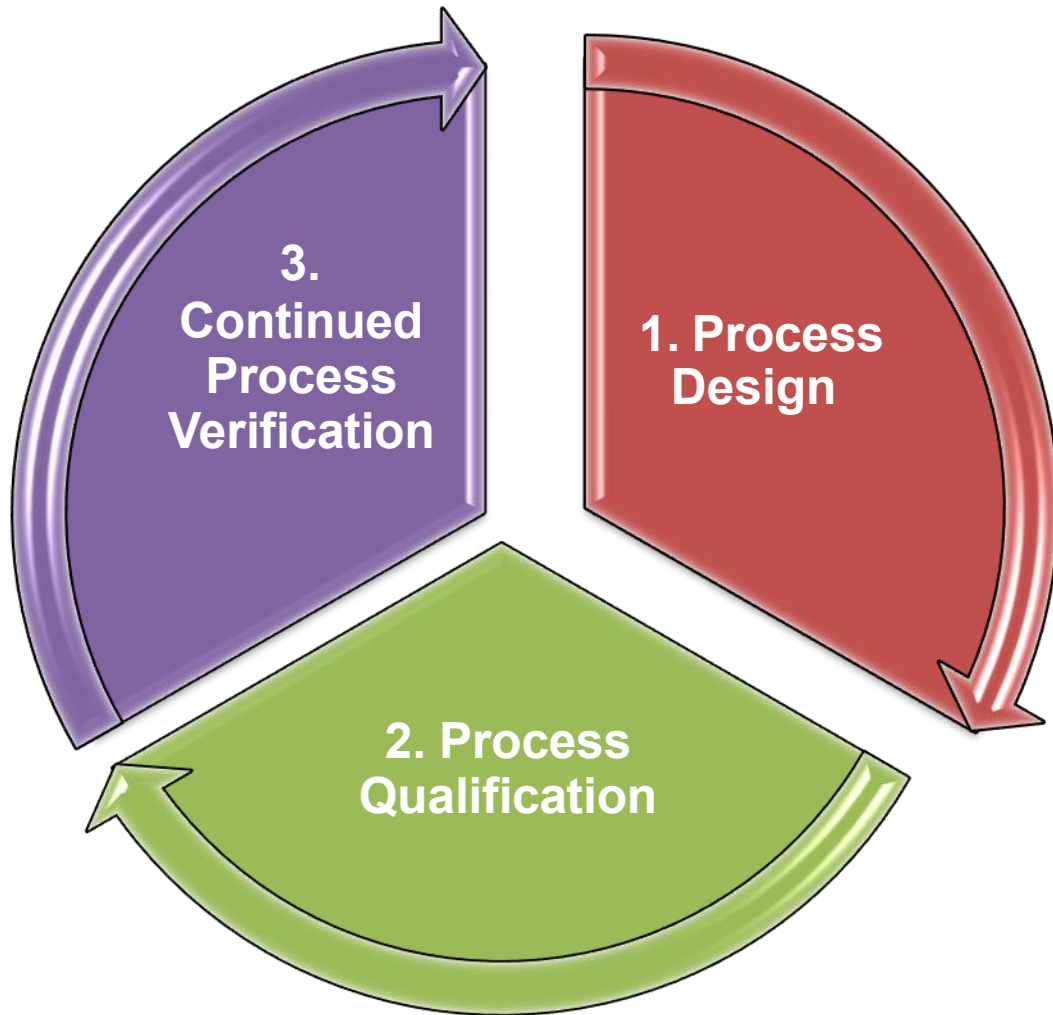
Validasi Proses Tradisional



- **Pada umumnya minimal produksi tiga bets berturut-turut** dalam kondisi rutin dapat merupakan validasi proses.
- Data pelaksanaan validasi awal dengan tiga bets mungkin **dapat ditambahkan pada data yang diperoleh dari bets berikutnya** sebagai bagian dari pelaksanaan verifikasi *on-going*.
- Protokol validasi proses hendaklah disiapkan dengan menjelaskan **parameter proses kritis/critical process parameter (CPP), atribut mutu kritis/critical quality attribute (CQA) dan kriteria keberterimaan terkait** berdasarkan pada data pengembangan atau pemahaman proses yang terdokumentasi

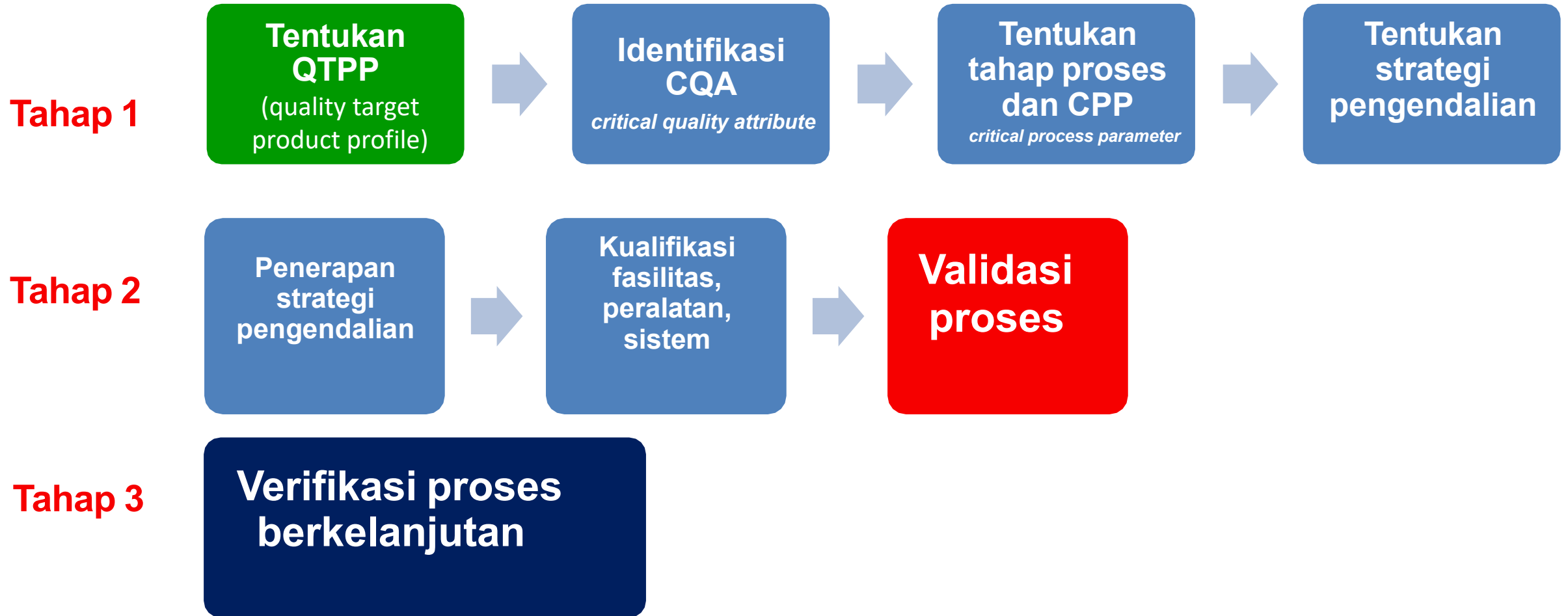
~~1 batch – Luck
2 batches – Coincidence
3 batches – Confirmed and validated~~

Verifikasi Proses Kontinu



- Untuk produk yang dikembangkan berdasarkan pendekatan **quality by design (QbD)**, selama proses pengembangan telah ditetapkan secara ilmiah, strategi pengendalian, yang memberikan tingkat kepastian mutu produk yang tinggi, maka **verifikasi proses secara kontinu** dapat dilakukan sebagai alternatif untuk validasi proses tradisional.
- **Strategi pengendalian proses berbasis sains** harus tersedia bagi atribut yang diperlukan untuk bahan-bahan yang diterima, *CQA*, dan *CPP* untuk mengonfirmasi realisasi produk.

Realisasi produk sesuai QbD



Pendekatan keilmuan dan risiko pada semua tahapan

Verifikasi Proses Kontinu



- Validasi Proses Kontinue juga mencakup **evaluasi strategi pengendalian proses secara reguler**.
- Perangkat **Process Analytical Technology (PAT)** dan pengendalian proses secara statistik *multivariate* dapat digunakan.
- Tiap industri farmasi harus **menentukan** dan **menjustifikasi jumlah bets** yang diperlukan untuk menunjukkan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.



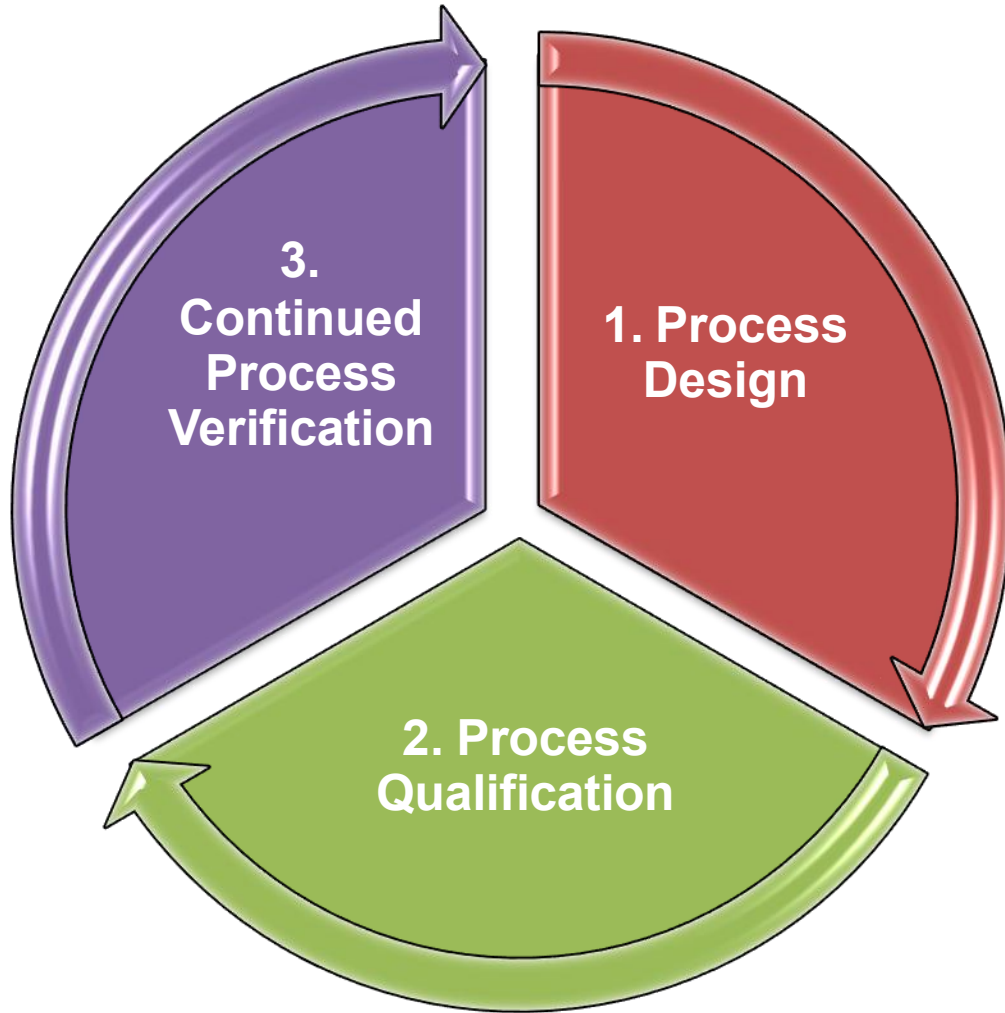
Pendekatan Hibrida

Pendekatan Hibrida



- **Hibrida** dari **pendekatan tradisional** dan **verifikasi proses kontinu** dapat digunakan bilamana sudah diperoleh pengetahuan dan pemahaman yang tinggi mengenai produk dan proses yang diperoleh dari pengalaman pembuatan dan data riwayat bets.
- Pendekatan ini juga **dapat digunakan untuk kegiatan validasi pascaperubahan** atau **selama verifikasi proses on-going** meskipun produk tersebut pada awalnya divalidasi dengan menggunakan pendekatan tradisional.

Verifikasi Proses On-going selama Siklus Hidup Produk



- **Industri Farmasi** hendaklah **memantau mutu produk** untuk memastikan bahwa keadaan terkendali **dipertahankan sepanjang siklus hidup produk** dengan evaluasi tren proses yang relevan.
- **Verifikasi proses on-going** hendaklah digunakan sepanjang siklus hidup produk untuk **mendukung status validasi produk** sebagaimana didokumentasikan dalam Pengkajian Mutu Produk.
- **Perubahan bertahap dari waktu ke waktu** hendaklah juga dipertimbangkan dan kebutuhan untuk tindakan tambahan apa pun hendaklah dinilai, misal pengambilan sampel yang diperbanyak.

PROTOKOL VAL. PROSES



Lampiran 12.1c
(Contoh)

JADWAL PROGRAM VALIDASI PROSES

PROGRAM VALIDASI PROSES

TAHUN :

PRODUK	PENDEKATAN VALIDASI *	J A D W A L				KETERANGAN **
		K - 1	K - 2	K - 3	K - 4	
Sediaan Padat						
Sediaan Semipadat						
Sediaan Cairan						
Lain-lain Sediaan						

* Pendekatan Validasi : Prospektif / Konkuren / Retrospektif / Revalidasi

** Keterangan : Produk Baru, Peningkatan bets, Modifikasi alat, Perubahan prosedur, dll..
K: Kuartal (triwulan)

Disusun oleh :

Dikaji dan disetujui oleh :

Tim Validasi

Manajer Validasi / Manajer QA

- → Parameter Kritis
- Kriteria Penerimaan

PROTOKOL VAL. PROSES



Lampiran 12.5a
(Contoh)

PROTOKOL VALIDASI PROSES UNTUK SEDIAAN TABLET

PROTOKOL VALIDASI PROSES Tablet Dekametason		Halaman 1 dari 24	
PROTOKOL NO.			Tanggal :
Nama Produk		Lokasi Pabrik :	
No. Produk			

Latar Belakang

Sebelum diproduksi secara komersial, proses pembuatan tablet Dekametason harus divalidasi terlebih dahulu sesuai dengan standar internal maupun CPOB. Hal ini juga untuk mendokumentasikan bukti-bukti bahwa proses pembuatan selalu menghasilkan produk yang diinginkan, sesuai dengan spesifikasi dan kelengkapan kualitas.

Tujuan

Untuk memvalidasi pembuatan produk baru : Dekametason Tablet sesuai dengan hasil pengembangan produk baru No.: Tanggal. : ...

Disiapkan oleh :Tim Pelaksana Validasi

Nama / Fungsi	Departemen	Tanda Tangan	Tanggal
Pengawas Produksi			
Pengawas Laboratorium			
Dokumentasi – Pemastian Mutu			

Diperiksa dan Disetujui oleh Tim Pengkaji Validasi

Nama / Fungsi	Departemen	Tanda Tangan	Tanggal
Apoteker Penanggung Jawab Produksi			
Kepala Pabrik			
Apoteker Penanggung Jawab Mutu			

Riwayat Perubahan Dokumen

No. Revisi	Alasan Perubahan	Tanggal Berlaku
00	Dokumen baru.	hh/bb/tttt
01		hh/bb/tttt

Halaman 2 dari 24

DAFTAR ISI

1. Ruang Lingkup	3
2. Tanggung Jawab	3
3. Komposisi / Formula	3
4. Spesifikasi Bahan Awal.....	4
5. Perlengkapan dan Peralatan yang Digunakan	4
6. Sistem Penunjang Kritis	6
7. Kondisi Ruangan yang Digunakan Saat Proses Pembuatan	6
8. Bagan Alur Proses	7
9. Proses Pembuatan dan Parameter Kritis	8
10. Pola Pengambilan Sampel	9
11. Dokumentasi	23
12. Pengemasan	23
13. Stabilitas	23
14. Penggunaan Bets.....	24
15. Kesimpulan Validasi Proses.....	24

PROTOKOL VAL. PROSES

Halaman 3 dari 24



Halaman 5 dari 24

1. Ruang Lingkup

Protokol ini merupakan panduan untuk melakukan **validasi proses** pengolahan Tablet..... di Fasilitas meliputi pengawasan parameter kritis pembuatan, pengambilan sampel yang tepat dan pengujian selama pengolahan.

Validasi proses dilakukan terhadap tiga bets berurutan, dengan ukuran bets yang sama yang digunakan untuk pembuatan bets produksi. Prosedur dan dokumentasi disesuaikan dengan CPOB yang berlaku dan standar internal.

2. Tanggung Jawab

2.1 Bagian Produksi

Bertanggung jawab untuk:

2.1.1 menyusun protokol dan laporan validasi.

2.1.2 memastikan bahwa:

- peralatan terkait sudah terqualifikasi, tersimpan dengan benar dan siap digunakan.
- Protap yang digunakan untuk memproduksi bets validasi, pengawasan selama-proses dan pengambilan sampel sudah sesuai yang tercantum dalam Protokol ini,
- proses pembuatan dilaksanakan sesuai Prosedur Pengolahan Induk yang berlaku.

2.2 Pemastian Mutu

Pemastian Mutu bertanggung jawab:

2.2.1 mengkaji dan menyetujui Protokol dan Laporan validasi,

2.2.2 mengevaluasi hasil uji stabilitas,

2.2.3 menangani kendala dan penyimpangan dalam validasi, dan

2.2.4 mengkaji dan memberikan persetujuan serta pelulusan atas bets validasi.

2.3 Pengawasan Mutu

Pengawasan Mutu bertanggung jawab:

2.3.1 melaksanakan pengujian fisika dan kimia yang diperlukan untuk meluluskan produk,

2.3.2 melakukan pengujian tambahan yang diminta dalam Protokol ini,

2.3.3 menangani Hasil Uji di Luar Spesifikasi (HULS), dan

2.3.4 melakukan uji stabilitas.

3. Komposisi / Formula

Ukuran Bets: 128 kg (800.000 tablet)

Langkah	Komponen	Per Tablet (mg)	Bets (kg)	Catatan Jumlah Nyata Bets Yang divalidasi		
				Bets I	Bets II	Bets III
PROSES	Deksametason	0,5				
	Laktosa mesh 80					
	Selulosa Mikrokristalin					
	Amilum					
	Magnesium Stearat					
	Bahan Penyalut					
	Air Mumi (sebagai pelarut)					

4. Spesifikasi Bahan Awal

Daftar bahan awal yang digunakan pada proses pembuatan.

KOMPONEN	NAMA DAGANG	KODE MATERIAL	PEMASOK / PEMBUAT	SPEKIFIKASI / No. METODE ANALISIS
Deksametason				
Laktosa mesh 80				
Amilum				
Mg. Stearat				
Bahan Penyalut:				
• Methylcellulose Type 630				
• Diethylphthalate				
• Titan Dioxide				
• FD&C Red No. 3.				
• Aluminium Lake				
• Air Mumi	-	-	-	
Polishing Wax, Type 103				
Air Mumi	-	-	-	

5. Perlengkapan dan Peralatan yang Digunakan

Peralatan dan perlengkapan yang digunakan pada proses pembuatan harus sudah dikualifikasi dan dikalibrasi sebelum produksi dimulai.

LANGKAH	PERALATAN	NO. IDENTITAS	RUJUKAN	
			KUALIFIKASI / KALIBRASI	TANGGAL
Penimbangan	Timbangan ... Merek ... Tipe ...			
	Timbangan ... Merek ... Tipe ...			
	Timbangan ... Merek ... Tipe ...			
	Timbangan ... Merek ... Tipe ...			
Prapencampuran	Mixer Merek ... Tipe			
Pencampuran	Mixer Merek ... Tipe			
Granulasi	Mixer Merek ... Tipe			
Pengeringan	Fluidized Bed Dryer			
Pengayakan	Mesin Pengayak merek..... Tipe			
Desaglomerisasi	Mixer Merek ... Tipe			
Lubrikasi	Mixer Merek ... Tipe			
Pencetakan	Mesin Cetak Tablet			
	Detektor Metal			
	Timbangan ... Merek ... Tipe ...			

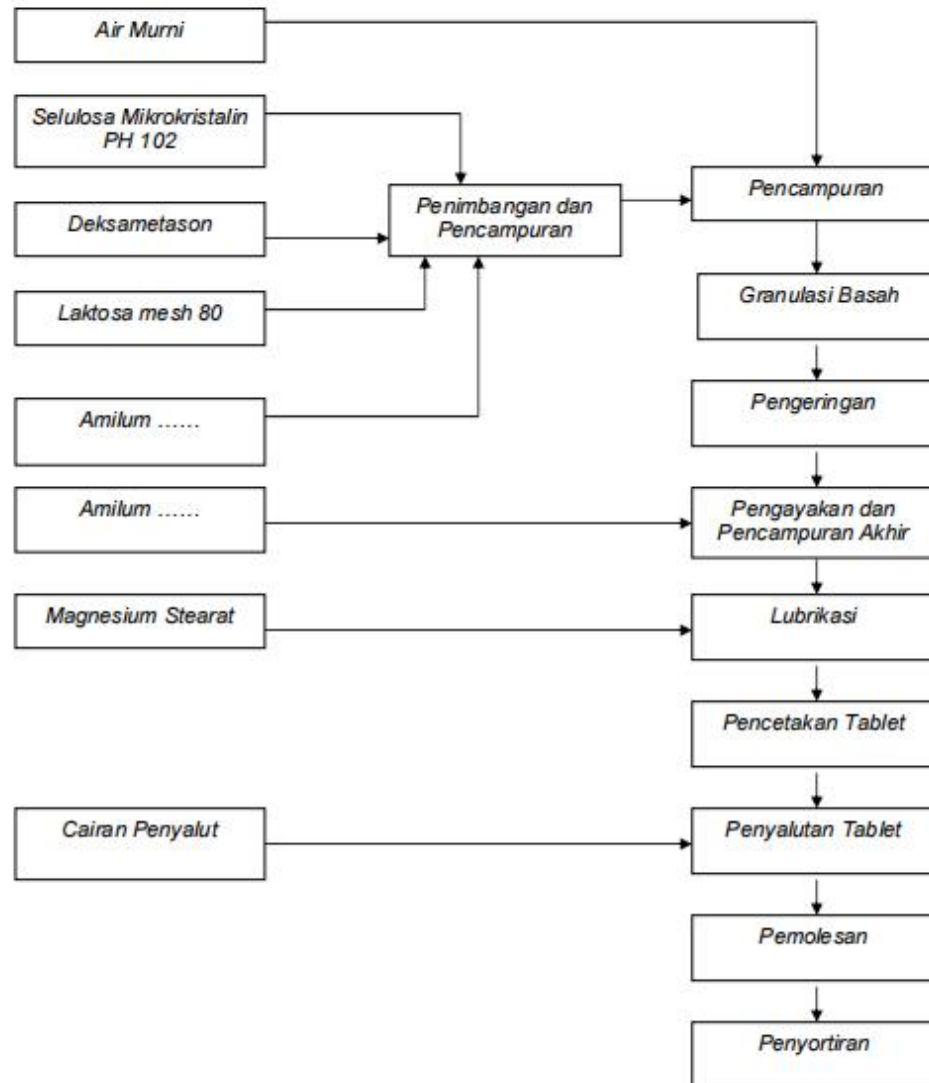
6. Sistem Penunjang Kritis

PERALATAN	NO. DOKUMEN RUJUKAN		TANGGAL
Sistem Tata Udara	KI	-	-
	KO	-	-
	KK	-	-
Sistem Udara Bertekanan	KI	-	-
	KO	-	-
	KK	-	-
Sistem Pengolahan Air	KI	-	-
	KO	-	-
	KK	-	-

PROTOKOL VAL. PROSES

Halaman 7 dari 24

8. Bagan Alur Proses



Halaman 8 dari 24

9. Proses Pembuatan dan Parameter Kritis

BAHAN AWAL	LANGKAH PRODUKSI	PERALATAN	PARAMETER KRITIS	PARAMETER PENGUJIAN
- Deksametason - Selulosa Mikrokrystalin PH 102 - Laktosa - Amilum - dsb.	Penimbangan	I	Timbangan.....	Kebersihan
- Deksametason - Selulosa Mikrokrystalin PH 102 - Laktosa - Amilum - dsb.	Pencampuran	II	Mixer.....	- Waktu campuran - Kecepatan pengaduk/penyetelan - Kecepatan pengaduk potong/penyetelan - Volume masa granul
- Campuran serbuk dari langkah II - Air Murni	Granulasi Basah	III	Pengaduk berkecepatan tinggi ... Oscillating Granulator Mesh ...	Keseragaman kadar dalam pencampuran Pemerian Perolehan hasil pengolahan
Granul basah dari langkah III	Pengeringan	IV	Alat pengeringan Fluidizedbed Dryer....	Waktu Suhu aliran udara masukkeluar Bilangan kuman Perolehan hasil pengolahan Susut pengeringan
Granul kering dari langkah IV	Pengayakan Granul	V	Oscillating Granulator, Mesh	Ukuran penyaringan Penyetelan Kecepatan Produk degradasi Ukuran partikel Bulk density Tap density Perolehan hasil pengolahan
- Granul saringan dari langkah V - Magnesium Stearat	Lubrikasi, Pencampuran Akhir	VI	Pengaduk	Waktu Kecepatan pengadukan Volume masa granul Keseragaman kadar dalam granul Ukuran partikel Bulk density Tap density Perolehan hasil pengolahan
Granul Tablet dari langkah VI	Pencetakan	VI	Mesin pencetak Tablet	Kecepatan pencetakan tablet Gaya tekanan pencetakan Pemerian Dimensi Tablet Keseragaman bobot tablet Keseragaman kadar tablet

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 9 dari 24

BAHAN AWAL	LANGKAH PRODUKSI	PERALATAN	PARAMETER KRITIS	PARAMETER PENGUJIAN
- Methylcellulose Type 630 - Diethylphthalate - Titan Dioxide - FD&C Red No. 3 - Aluminium Lake - Air mumi	Pembuatan Cairan Penyalut	VIII Mixer	- Suhu air - Lama pengadukan	- Kekerasan - Keregasan - Kecepatan disolusi - Produk degradasi - Perolehan hasil pencetakan - Viskositas larutan
- Tablet inti dari langkah VII - Larutan penyalut dari langkah VIII	Penyalutan Tablet	IX Mesin Penyalut	- Suhu aliran udara masuk / udara keluar - Suhu masa tablet - Aliran udara - Kecepatan semprotan - Frekuensi penyemprotan/pengeringan - Waktu penyemprotan / pengeringan - Lubang pipa semprot <u>Larutan Penyalut</u> - Kualitas - Kuantitas	- Suhu masa tablet - Bobot tablet salut - Bobot salut - Susut pengeringan - Kelembaban nisbi - Keseragaman bobot tablet - Kecepatan disolusi - Waktu hancur - Produk degradasi - Dimensi tablet - Pemerian
Polishing Wax, Type 103	Pemolesan	X Panci pemoles	<u>Pemolesan dan pengeringan</u> - Suhu pengeringan - Waktu pengeringan	- Bilangan mikroba - Perolehan hasil penyalutan
Tablet salut	Penyortiran	XI Mesin Sortir	- Kecepatan - Ketelitian	- Bilangan mikroba - Perolehan hasil penyalutan

10. Pola Pengambilan Sampel

10.1 Langkah I : Penimbangan

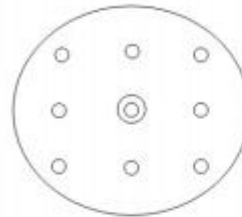
Sampel diambil dari atas, tengah, dan dasar dari masing-masing tempat penyimpanan bahan baku. Banyaknya sampel masing-masing 10 gram.

10.2 Langkah II : Pencampuran

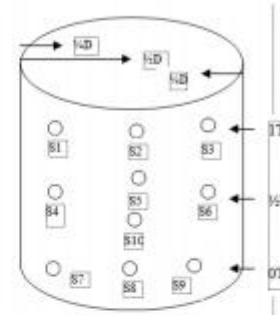
Sampel diambil dari 10 tempat di dalam pengaduk sebagaimana gambar di bawah dengan jumlah dari masing-masing tempat maksimum (3 x berat 1 tablet).

Lokasi pengambilan sampel:

Tampak dari atas



Tampak dari samping



S1, S2, S3 = Posisi atas pengaduk
 S4, S5, S6 = Posisi tengah pengaduk
 S7, S8, S9 = Posisi dasar / bawah pengaduk
 S10 = Posisi bawah tengah pengaduk
 D = Diameter
 T = Tinggi

10.3 Langkah III : Granulasi basah

Kriteria yang dapat diterima: Hanya sebagai tambahan data.

10.4 Langkah IV : Pengeringan

Sampel diambil dari sisi-sisi bawah, tengah dan atas alat pengering. Jumlah sampel : 5 g dari masing-masing lokasi untuk pemeriksaan susut pengeringan.

10.5 Langkah V : Pengayakan Granul

Sampel diambil dari awal, tengah, dan akhir pengayakan. Jumlah sampel 15 g dari masing-masing periode pengambilan.

10.6 Langkah VI : Lubrikasi dan Pencampuran akhir

1) Saat pencampuran :

- Sampel diambil dari 10 tempat pada mesin pencampur.
- Jumlah sampel : 3 x berat 1 tablet dari masing-masing lokasi dan dianalisis keseluruhan.

Lokasi pengambilan sampel :

S1, S2, S3 = Sisi atas pengaduk
 S4, S5, S6 = Sisi tengah pengaduk
 S7, S8, S9 = Sisi dasar / bawah pengaduk
 S10 = Sisi bawah tengah pengaduk

Halaman 10 da

Halaman 11 dari 24

Keseragaman Campuran

- Penentuan kadar dilakukan pada masing-masing sampel.
- Kriteria keberterimaan : kadar = 95% - 105%, RSD ≤ 5%.

2) Bulk density :

- Sampel diambil dari bagian dasar, tengah, dan atas alat pencampur.
- Jumlah sampel : 100 g dari masing-masing lokasi.

3) Tap Density

- Sampel diambil dari bagian dasar, tengah, dan atas alat pengering.
- Jumlah sampel : menggunakan sampel dari bulk density.

4) Susut Pengeringan

- Sampel diambil dari bagian dasar, tengah, dan atas alat pengering.
- Jumlah sampel : 5 g dari masing-masing lokasi.

10.7 Langkah VII : Pencetakan

1) Pengujian Fisika dan Kimia

- Sampel diambil dari pencetakan awal, tengah, dan akhir
 - Pemerian : 1250 tablet dari seluruh period
 - Penimbangan : 200 tablet dari periode di atas (diambil dari sampel AQL=" Acceptable Quality Limit")
 - Keseragaman kandungan : 7 tablet dari tiap interval (frekuensi pengambilan sampel minimum dilakukan dalam 20 interval selama waktu pencetakan)
 - Disolusi : 8 tablet masing-masing dari awal, tengah dan akhir pencetakan
 - Kekerasan : 10 tablet dari tiap interval
 - Ketebalan : 10 tablet dari tiap interval
 - Keregasan : 20 tablet dari tiap interval
 - Waktu Disintegrasi : 10 tablet dari tiap jam
- Kriteria keberterimaan untuk pengujian fisika dan kimia :
- Keseragaman Kandungan :
Kriteria keberterimaan mengikuti USP <905>

10.8 Langkah VIII : Penyalutan

10.9 Langkah IX : Pemolesan

10.10 Langkah X : Penyortiran

PROTOKOL VAL. PROSES



VALIDASI Parameter Kritis dan Jenis Pemeriksaan

Halaman 12 dari 24

		Produk : Tablet Dekstametason			
Tahap Pengolahan	II	Pencampuran			
		Dokumentasi Produksi Induk No. Tanggal			
Mesin: Pengaduk Berkecepatan Tinggi Tipe: Kapasitas : Kg Beban Mesin: kg = ... % Penempatan: ... No. Ruang: ...					
Bahan : Dekstametason, Laktosa 80 Mesh, Amilum, Selulosa Mikrokristalin PH 102					
No.	Dokumen	YA	TIDAK	Diperiksa oleh, Tanggal	Keterangan
1.	Catatan Pelatihan Karyawan				
2.	Dokumen Kualifikasi (KI, KO)				
3.	Dokumen Validasi Metode Analisis				
4.	Protap-protap terkait antara lain:				
4.1.	Pengoperasian Mesin				
4.2.	Lokasi Pengambilan Sampel				
4.3.	Pengujian				
5.	Proses Pengadukan dicakup dalam Prosedur Pengolahan Induk				
Parameter Kritis				Parameter Pengujian dan Kriteria Keberterimaan	
No. Bets :	Waktu pengadukan tanpa pengaduk chopper	Kecepatan pengadukan	Kecepatan pengaduk dengan chopper	Kadar	Relative Standard Deviation (RSD)
Spesifikasi	...menit	... PTM	... PTM	... mg/g	 (<5%)
				1. 4. 7.	
				2. 5. 8.	
				3. 6. 9.	
				10.	
Evaluasi :					
Disusun Oleh :		Dikaji oleh :		Keterangan	
Tanggal:		Tanggal :			
PTM = Putaran Tiap Menit		KI = Kualifikasi Instalasi		KO = Kualifikasi Operasional	

PRO



		Produk : Tablet Dekسامetason									
Tahap Pengolahan		III		Ganulasi Basah							
		Dokumentasi Produksi Induk No.								Tanggal	
Lokasi : No. Ruang :											
Mesin-mesin :											
1. Pembuatan Larutan Granulasi		: Wadah				Tipe		Beban Mesin: kg =%			
2. Pengaduk Granul		: Pengaduk berkecepatan tinggi				Tipe		Beban Mesin: kg =%			
3. Penyaringan dan Penghalusan		: Pengayak / Penghalus (Oscillating granulator) Tipe									
Bahan : Adukan serbuk dari Tahap Produksi II, Air mumi											
No	Dokumen				YA	TIDAK	Diperiksa Oleh, Tanggal		Keterangan		
1.	Dokumen Pelatihan Karyawan										
2.	Dokumen Kualifikasi (KI, KO)										
3.	Dokumen Validasi Metode Analisis										
4.	Protap-protap terkait antara lain:										
4.1.	Pengoperasian mesin										
4.2.	Pengujian										
5.	Proses Pengadukan dan Proses Granulasi tercakup dalam Prosedur Pengolahan Induk										
Parameter Kritis									Parameter Pengujian dan Kriteria Keberterimaan		
No. Bets	Larutan granulasi				Pengaduk berkecepatan tinggi			Pengayak / penghalus	Konsumsi energi pengaduk berkecepatan tinggi	Hasil perolehan pengolahan	Pemeriksaan
	Viskositas	Suhu	Kuantitas	Waktu disolusi	Waktu granulasi	Kecepatan / Setelan	Setelan pengaduk dengan chopper	Ukuran pengayak			
Spesifikasi		30°C	... ml	...menit	menit	... PTM	... PTM	...mesh	 KW	... = ... %	

Evaluasi:		
Disusun oleh :	Dikaji oleh	Keterangan
Tanggal :	Tanggal:	
PTM = Putaran Tiap Menit KI = Kualifikasi Instalasi KO = Kualifikasi Operasional		

PROTOKOL VAL. PROSES



• T

Halaman 15 dari 24

		Produk : Deksametason Tablet								
Tahap Pengolahan		IV		Pengeringan						
		Dokumen Produksi Induk No.				Tanggal				
Mesin : Pengereng Pesar Belung Tipe : Kapasitas : kg Beban Mesin : ... = ...% Penempatan : ... No. Ruangan : ...										
Bahan : Granulasi basah dari Tahap Produksi III										
No.	Dokumen			Ya	Tidak	Diperiksa Oleh, Tanggal		Keterangan		
1	Dokumentasi Pelatihan Karyawan									
2	Dokumentasi Kualifikasi (KI, KO)									
3	Dokumentasi Validasi Metoda Analisis									
4	Protap-protap terkait antara lain:									
4.1.	Pengoperasian mesin									
4.2.	Pengujian									
5.	Proses Pengeringan tercakup dalam Prosedur Pengolahan Induk									
Parameter Kritis								Parameter Pengujian dan Kriteria Keberterimaan		
No. Bets	Waktu Pengeringan	Suhu aliran udara masuk	Kecepatan aliran udara	Suhu aliran udara keluar	Waktu vibrasi penyaring	Frekuensi vibrasi penyaring	Suhu produk	Susut Pengeringan	Kelembaban nisbi	Hasil perolehan pengolahan
Spesifikasi	45 menit	40°C	...m ³ /jam	45°C	... detik	... menit	...°C	 %	...%	...%
								atas:		
								tengah		
								bawah		
Evaluasi :										
Disusun oleh :				Dikaji Oleh				Keterangan		
Tanggal :				Tanggal:						

PTM = Putaran Tiap Menit KI = Kualifikasi Instalasi KO = Kualifikasi Operasional

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 16 dari 24

		Produk : Tablet Dekسامetason								
Tahap Pengolahan		V	Pengayakan Granul							
		Dokumen Produksi Induk No.		Tanggal						
Mesin :		Tipe :	Kapasitas : kg	Beban Mesin : ... kg = ...%	Penempatan : ... No. Ruangan :					
Bahan: Granulasi kering dari Tahap Produksi III										
No.	Dokumen	Ya	Tidak	Diperiksa Oleh, Tanggal	Keterangan					
1.	Dokumentasi Pelatihan Karyawan									
2.	Dokumentasi Kualifikasi (KI, KO)									
3.	Dokumentasi Validasi Metoda Analisis									
4.	Protap-protap terkait antara lain:									
4.1.	Pengoperasian mesin									
4.2.	Pengujian									
5.	Proses Pengayakan tercakup dalam Prosedur Pengolahan Induk									
Parameter Kritis					Parameter Pengujian dan Kriteria Keberterimaan					
No. Bets	Ukuran pori penyaring	Setelan	Kecepatan		Susut Pengerinan	Produk degradasi	Ukuran partikel	Bulk Density	Tap Density	Hasil perolehan pengolahan
Spesifikasi	... 1 mm	...	...kg/jam		... %	... %	... um			%
Evaluasi :										
Disusun oleh :				Dikaji Oleh				Keterangan		
Tanggal :				Tanggal:						

PTM = Putaran Tiap Menit KI = Kualifikasi Instalasi KO = Kualifikasi Operasional

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 17 dari 24

		Produk : Tablet Dekسامetason							
Tahap Pengolahan		VI	Lubrikasi						
		Dokumen Produksi Induk No. Tanggal							
Mesin :		Tipe :	Kapasitas : kg	Beban Mesin : ... kg =%	Penempatan : ...	No. Ruangan :			
Bahan : Saringan Granulasi dari Langkah Produksi V, Magnesium Stearat									
		Ya	Tidak	Diperiksa Oleh, Tanggal		Keterangan			
1	Dokumentasi pelatihan karyawan								
2	Dokumentasi kualifikasi (KI, KO)								
3	Dokumentasi metoda validasi								
4	Protap-protap terkait, antara lain:								
4.1.	Pengoperasian mesin								
4.2.	Pengujian								
5.	Proses Penyaringan tercakup dalam Prosedur Pengolahan Induk								
Parameter Kritis			Parameter Pengujian dan Kriteria Keberterimaan						
No. Bets	Waktu proses pengadukan	Setelan kecepatan	Kadar	RSD kadar	Ukuran partikel	Bulk Density	Tap Density	Hasil perolehan pengolahan	
Spesifikasi	... Detik; menit	... PTM	... mg/g	≤ 5%	... um			...%	
				1.	6.				
				2.	7.				
				3.	8.				
				4.	9.				
				5.	10.				
Evaluasi :									
Disusun oleh :			Dikaji Oleh			Keterangan			
Tanggal :			Tanggal:						

PTM = Putaran Tiap Menit

KI = Kualifikasi Instalasi

KO = Kualifikasi Operasional

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 18 dari 24

		Produk : Tablet Dekسامetason									
Tahap Pengolahan		VII		Pencetakan Tablet							
		Dokumen Produksi Induk No.						Tanggal			
Mesin :		Tipe :		Kapasitas :		Kode Alu / Lesung tablet : ...		Penempatan : ...		No. Ruangan :	
Bahan : Granul dari Langkah Produksi VI											
				Ya	Tidak	Diperiksa		Keterangan			
1	Dokumentasi Pelatihan Karyawan										
2	Dokumentasi Kualifikasi (KI, KO)										
3	Dokumentasi Validasi Metoda Analisis										
4	Protap-protap terkait, antara lain:										
4.1.	Pengoperasian mesin										
4.2.	Pengujian										
5	Proses Pencetakan tercakup dalam Prosedur Pengolahan Induk										
Parameter Kritis			Parameter Pengujian dan Kriteria Keberterimaan								
No. Bets	Kecepatan kompresi	Gaya tekanan kompresi	RSD bobot tablet	Kekerasan tablet	Kerenyahan tablet	Kecepatan disolusi	Waktu hancur tablet	Produk degradasi	Hasil Perolehan pencetakan	Dimensi tablet	Pemeriksaan tablet
Spesifikasi	... tab/jam	... kN	... %	... N	... %	... %	... %		%		
Evaluasi :											
Disusun oleh :				Dikaji Oleh				Keterangan			
Tanggal :				Tanggal:							

KI = Kualifikasi Instalasi

KO = Kualifikasi Operasional

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 19 dari 24

		Produk : Tablet Dekسامetason																			
Tahap Pengolahan		VII		Pencetakan Tablet																	
		Dokumen Produksi Induk No.										Tanggal									
Mesin :				Tipe :				Kapasitas :				Kode Alu / Lesung tablet : ...				Penempatan : ...				No. Ruangan :	
No Bets				Keseragaman Kadar																	
Test		Frekuensi pengambilan sampel																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1.																					
2.																					
3.																					
Rata ²																					
Syarat		90%-110% untuk tiap frekuensi																			
Min																					
Max																					
SD																					
RSD												Syarat : $\leq 4\%$									
Keseragaman kadar dari 20 frekuensi :												Syarat : 75 % -125%									
Evaluasi :																					
Disusun oleh :										Dikaji Oleh										Keterangan	
Tanggal :										Tanggal:											

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 20 dari 24

		Produk : Tablet Dekسامetason					
Tahap Pengolahan	VIII	Pembuatan Cairan Penyalut					
		Dokumen Produksi Induk No.		Tanggal			
Mesin : Penyalut Tablet Tipe : Kapasitas : kg Beban Mesin : ... kg = ...% Penempatan : ... No.Ruangan :							
Alat untuk pembuat cairan penyalut : Wadah homogenizer							
Tipe : Kapasitas kg Beban Mesin : ... kg = ... % Penempatan : ... No. Ruang : ...							
Bahan : Methylcellulose Type 630, Diethylphthalate, Titan Dioxide, FD&C Red No. 3. Aluminium Lake, Air murni							
No	Dokumen	YA		TIDAK		Diperiksa Oleh, Tanggal	Keterangan
1.	Dokumen Pelatihan Karyawan						
2.	Dokumen Kualifikasi (KI, KO)						
3.	Dokumen Validasi Metode Analisis						
4.	Protap-protap terkait, antara lain:						
4.1.	Pengoperasian mesin						
4.2.	Pengujian						
5	Proses Pembuatan cairan penyalut tercakup dalam Prosedur Pengolahan Induk						
Parameter Kritis						Parameter Pengujian dan Kriteria Keberterimaan	
No. Bets	Suhu cairan	Lama pengadukan		Viskositas larutan			
Spesifikasi	...°c	...menit		cP			
Evaluasi :							
Disusun oleh :		Dikaji Oleh			Keterangan		
Tanggal :		Tanggal:					

CP = centi Poise

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 21 dari 24

		Produk : Tablet Dekسامetason									
Tahap Pengolahan		IX		Penyalutan Tablet							
		Dokumen Produksi Induk No.					Tanggal				
Mesin : Penyalut Tablet		Tipe :		Kapasitas : kg		Beban Mesin : ... kg = ... %		Penempatan : ...		No. Ruangan :	
Alat untuk pembuat larutan salut : Wadah homogenizer											
		Tipe :		Kapasitas : kg		Beban Mesin : ... kg = ... %		Penempatan : ...		No. Ruangan :	
Bahan : Tablet inti dari Tahap Produksi VI, Metyl cellulose Type 630, Diethylphtalate, Titan Dioxide, FD&C Red 3											
No	Dokumen	YA		TIDAK		Diperiksa Oleh, Tanggal		Keterangan			
1.	Dokumen Pelatihan Karyawan										
2.	Dokumen Kualifikasi (KI, KO)										
3.	Dokumen Validasi Metode Analisis										
4.	Protap-protap terkait, antara lain:										
4.1.	Pengoperasian mesin										
4.2.	Pengujian										
5	Proses Penyalutan tercakup dalam Prosedur Pengolahan Induk										
Parameter Kritis											
No. Bets	Suhu aliran udara masuk	Kecepatan aliran udara	Suhu aliran udara keluar	Suhu produk	Kecepatan semprotan	Frekuensi Penyemprotan / pengeringan	Waktu penyemprotan/pengerinan	Lubang pipa semprot	Kecepatan panci penyalut	Larutan penyalut	
Spesifikasi	...°C	...m ³ /jam	...°C	...°C	...L/jam	... detik/jam	... detik/jam	... mm	... PTM	Kualitas	Kuantitas
Evaluasi :											
Disusun oleh :					Dikaji Oleh					Keterangan	
Tanggal :					Tanggal:						

PTM = Putaran Tiap Menit

KI = Kualifikasi Instalasi

KO = Kualifikasi Operasional

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 22 dari 24

		Produk : Tablet Dekسامetason			
Tahap pengolahan	X	Pemolesan			
		Dokumen Produksi Induk No.		Tanggal	
Mesin : Pemoles		Tipe :	Kapasitas : kg	Beban Mesin : =%	Penempatan : ... No. Ruangan :
Bahan : Tablet Salut Selaput dari Langkah Produksi VIII, Polishing Wax					
		Ya	Tidak	Diperiksa Oleh, Tanggal	Keterangan
1	Dokumentasi Pelatihan Karyawan				
2	Dokumentasi Kualifikasi (KI, KO)				
3	Dokumentasi Validasi Metoda Analisis				
4	Prosedur Tetap ada untuk :				
4.1.	Pengoperasian mesin				
4.2.	Pengujian				
5	Proses Pemolesan tercakup dalam Prosedur Pengolahan Induk				
Parameter Kritis		Parameter Pengujian dan Kriteria Keberterimaan			
No. Bets	Viskositas larutan	Waktu pemolesan	Bilangan kuman	Hasil pegolahan	Kualitas produk jadi
Spesifikasi	 °C	 menit/jam	... maks. 100 UPK/g	 %	
Evaluasi :					
Disusun oleh :		Dikaji Oleh			Keterangan
Tanggal :		Tanggal:			

KI = Kualifikasi Instalasi KO = Kualifikasi Operasional UPK = Unit Pembentuk Koloni

PROTOKOL VAL. PROSES



Halaman 23 dari 24

11. Dokumentasi

Seluruh langkah dalam proses pengolahan didokumentasikan dalam Catatan Pengolahan Bets. Langkah-langkah lain dicakup dalam dokumen di bawah ini:

No. Urut	Judul Dokumen	No. Dokumen	Tanggal Berlaku
	Keluar Masuk Ruang Produksi		
	Kalibrasi		
	Kualifikasi Peralatan		
	Penanganan Buku Log		
	Pengoperasian Mixer Merek.....Tipe		
	Pengoperasian Pengayak / Granulasi Merek.....Tipe		
	Pengoperasian Mesin Cetak Tablet Merek.....Tipe		
	Pengoperasian Fluidized Bed Dryer Merek.....Tipe		
	Pembersihan Mixer Merek..... Tipe		
	Pembersihan Granulator / Siever Merek..... Tipe		
	Pembersihan Mesin Pencetak Tablet Merek..... Tipe		
	Pembersihan Fluidized Bed Dryer Merek..... Tipe		
	Cara Menimbang yang Benar		
	Pengawasan selama-proses		
	AccAQL untuk Sediaan Padat		
	Pemeriksaan Produk Jadi		
	Pembersihan Peralatan Laboratorium		
	Pembersihan Ruangan Laboratorium		
	Pembersihan Ruang Timbang		
	Pembersihan Ruang Granulasi Basah		
	Pembersihan Ruang Pencetakan Tablet		
	Validasi Pembersihan Peralatan		
	Validasi Pembersihan Ruangan		
	Validasi Metode Analisis		

12. Pengemasan

Bets validasi akan dikemas dalam alu strip.

13. Stabilitas

Pada bets validasi akan dilakukan Uji Stabilitas untuk melanjutkan Uji Stabilitas yang telah dilakukan sebelumnya. Untuk melakukan Uji Stabilitas diperlukan Protokol terpisah.

Halaman 24 dari 24

14. Penggunaan Bets

Bets validasi dapat disetujui untuk dipasarkan apabila memenuhi persyaratan spesifikasi.

15. Kesimpulan Validasi Proses

Rangkuman laporan validasi akan dilaporkan. Semua informasi tambahan yang diperlukan untuk menunjang kegiatan akan dijelaskan dalam lampiran protokol ini.

LAPORAN VALIDASI

LAPORAN VALIDASI PROSES

Tablet Dekametason

LAPORAN VALIDASI PROSES Tablet Dekametason			
PROTOKOL NO. Nama Produk No. Produk		 Lokasi Pabrik :	Tanggal :

<i>Nama / Fungsi</i>	<i>Departemen</i>	<i>Tanda Tangan</i>	<i>Tanggal</i>
<i>Pengawas Produksi</i>			
<i>Pengawas Laboratorium</i>			
<i>Dokumentasi – Pemastian Mutu</i>			

<i>Nama / Fungsi</i>	<i>Departemen</i>	<i>Tanda Tangan</i>	<i>Tanggal</i>
<i>Apoteker Penanggung Jawab Produksi</i>			
<i>Kepala Pabrik</i>			
<i>Apoteker Penanggung Jawab Mutu</i>			

No. Revisi	Alasan Perubahan	Tanggal Berlaku
00	Dokumen baru.	hh/bb/tttt
01		hh/bb/tttt

Produk	: Deksametason
No. Bets	: ...
Bentuk Sediaan	: Tablet
Ukuran Bets	: 800.000 tablet

Rangkuman :

Evaluasi dan kesimpulan :
Rekomendasi :
Tanggal Revalidasi :

Lampiran:

1. Lembar Kerja masing-masing langkah proses pengolahan
2. Lembar Kerja Pengambilan Sampel
3. Hasil Perhitungan / Analisa masing-masing parameter pengujian

Disusun oleh : Diperiksa oleh : Disetujui Oleh :

Tim Validasi Ketua Tim Validasi Kepala Bagian Pemastian Mutu

CONTOH PROTOKOL VALIDASI PROSES



- PROTOKOL VALIDASI PROSES Tablet Paracetamol
 - DINIMOL: <https://pdfcoffee.com/362076020-dokumen-validasi-proses-1-pdf-free.html>
 - UNIMOL: <https://pdfcoffee.com/dokumen-validasi-proses-pdf-free.html>

REFERENSI CPOB DAN POPP CPOB



- **CPOB:**

- **PerBPOM No 34 Th 2018 (tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik):**
<https://jdih.pom.go.id/view/slide/a937ed9fd7d33830949c7f29bf3d0f95/792/34/2018>
- **PerBPOM No 13 Th 2018 (Tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik):**
[https://jdihn.go.id/files/491/PerBPOM%2013%20Tahun%202018%20tentang%20CPOB%20Anex%202%20_%20Join.pdf](https://jdihn.go.id/files/491/PerBPOM%202013%20Tahun%202018%20tentang%20CPOB%20Anex%202%20_%20Join.pdf)

- **POPP CPOB:**

- **Jilid 1:** https://www.pom.go.id/files/2014/popp_cpob_jilid_1.pdf
- **Jilid 2:** https://www.pom.go.id/files/2014/popp_cpob_jilid_2.pdf

REFERENSI VALIDASI PROSES



- **Quality by Design:**

<https://www.youtube.com/watch?v=zd8vJsdW24s&t=2076s>

- **FDA Pharmaceutical Validation Guidance and ICH:**

<https://www.youtube.com/watch?v=hTFh17WJ4m8>

THE END
thank you



REFERENSI

- Pendahuluan
 - <https://priyambodo1971.wordpress.com/cpob/kualifikasi-dan-validasi-paradigma-baru/>
 - <https://priyambodo1971.wordpress.com/cpob/kualifikasi-dan-validasi-paradigma-baru/pengertian-dan-jenis-jenis-validasi/>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=xzt8Hpmivyo>
 - <https://www.youtube.com/watch?v=9UAjyDDCYo4>
- Rencana Induk Validasi
 - <https://www.coursehero.com/file/p5j78l5/2-Menyusun-Validation-Master-Plan-Rencana-Induk-Validasi-yaitu-dokumen-yang/>
- Kualifikasi
 - <https://priyambodo1971.wordpress.com/cpob/kualifikasi-dan-validasi-paradigma-baru/kualifikasi-mesin-peralatan-dan-sarana-penunjang/>
- Validasi Metode Analisa
 - <https://priyambodo1971.wordpress.com/cpob/kualifikasi-dan-validasi-paradigma-baru/validasi-metode-analisa-vma/>
- Validasi Proses Produksi
 - <https://www.youtube.com/watch?v=9UAjyDDCYo4>
 - <https://priyambodo1971.wordpress.com/cpob/kualifikasi-dan-validasi-paradigma-baru/validasi-proses-paradigma-baru-pendekatan-lifecycle/>
- Validasi Pengemasan
- Validasi Pembersihan
 - <https://priyambodo1971.wordpress.com/cpob/kualifikasi-dan-validasi-paradigma-baru/validasi-pembersihan-cleaning-validation/>
 - <https://farmasiindustri.com/cpob/validasi-pembersihan-industri-farmasi.html>
 - <https://farmasiindustri.com/industri/sampling-validasi-pembersihan.html>



MATA KULIAH VALIDASI **VALIDASI PENGEMASAN**

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

PRODI SARJANA FARMASI
STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2021 - 2022



Validasi Proses Pengemasan

VALIDASI PROSES PENGEMASAN



Tujuan :

- Untuk memberikan bukti tertulis dan terdokumentasi bahwa :
 - **Proses pengemasan** yang dilakukan **telah sesuai** dengan Prosedur Tetap Proses Pengemasan yang telah ditentukan serta **memberikan hasil yang sesuai dengan persyaratan** (rekonsiliasi) yang telah ditentukan **secara terus menerus** (*reliable and reproducible*)
 - **Operator/pelaksana** yang melakukan proses pengemasan **kompeten** serta **mengikuti prosedur pengemasan** dan **peralatan pengemasan** yang telah ditentukan
 - Proses pengemasan yang dilakukan, **tidak terjadi peristiwa mix – up (campur baur)** antar product maupun antar batch

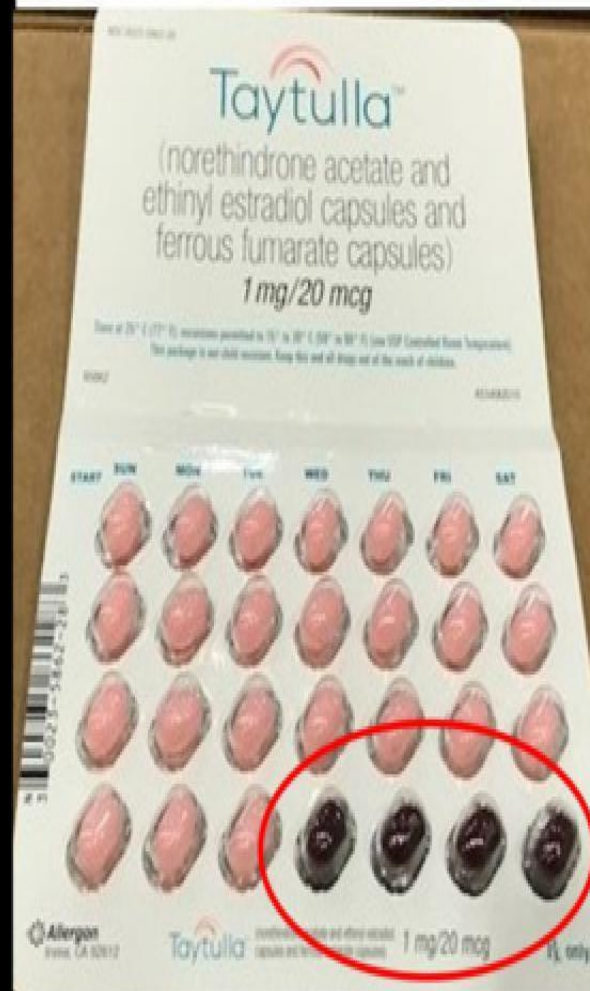
*)Rekonsiliasi merupakan perbedaan antara jumlah material yang masuk dengan material yang keluar.

VALIDASI PROSES PENGEMASAN

Incorrectly Packaged TAYTULLA



Correctly Packaged TAYTULLA



Mengapa harus dilakukan validasi pengemasan ??

- **Sebagian besar** kesalahan ada di bagian proses pengemasan
- Kesalahan di bagian pengemasan, **sangat sulit dideteksi**
- Ada anggapan bahwa proses pengemasan **BUKAN proses yang penting**, sehingga pengawasan sering diabaikan

VALIDASI PROSES PENGEMASAN



Global > Indonesia > Salah Labeli Obat Injeksi, Izin Edar Kalbe Farma Dicabut

Indonesia Keamanan

<https://seitimes.com/salah-labeli-obat-injeksi-izin-edar-kalbe-farma-dicabut/>

Salah Labeli Obat Injeksi, Izin Edar Kalbe Farma Dicabut

Penulis **SEI Times** - March 23, 2015

Pada tanggal 14 Februari 2015, Kementerian Kesehatan memberikan sebuah laporan kurang mengenakan dari BPOM. Informasi tersebut adalah meninggalnya dua pasien di Siloam Hospital Lippo Village Karawaci. Diduga keduanya meninggal setelah penggunaan obat injeksi Buvanest Spinal 0.5% Heavy (Bupivacaine Hcl) untuk obat bius produksi Industri Farmasi PT. Kalbe Farma Tbk.

Dalam penyelidikan BPOM, kedua pasien diketahui meninggal karena ternyata yang disuntikkan bukan Buvanest. Setelah memeriksa laboratorium obat, BPOM menemukan obat berlabel Buvanest tersebut tidak berisi *bupivacaine* namun berisi asam traneksamat. Diduga hal ini terjadi karena adanya proses salah pelabelan pada kemasan sekunder sebelum labeling antara dua produk tersebut.

Mengapa harus dilakukan validasi pengemasan ??

- **Sebagian besar** kesalahan ada di bagian proses pengemasan
- Kesalahan di bagian pengemasan, **sangat sulit dideteksi**
- Ada anggapan bahwa proses pengemasan **BUKAN proses yang penting**, sehingga pengawasan sering diabaikan

Apa yang harus divalidasi ??

1. Kemasan Strip/Blister

- Jumlah tablet yg dikemas vs jumlah tablet yang dihasilkan
- Penandaan (No. Batch, Mfg. Date, Exp. Date) pada blister/strip, dus, karton
- Test Kebocoran strip/blister
- Jumlah tablet dalam strip/blister
- Jumlah strip/blister dalam dus
- Jumlah dus dalam karton
- Kelengkapan (etiket, brosur, penandaan)
- Kerapian
- Rekonsiliasi Bahan pengemas

2. Kemasan Botol (syrup, suspensi, other liquid)

- Jumlah botol yang dihasilkan vs jumlah cairan yg diproduksi
- Volume (isi) per botol
- Kebocoran (tutup)
- Jumlah botol dalam dus
- Jumlah dus dalam karton
- Kelengkapan (etiket, brosur, penandaan)
- Kerapian
- Rekonsiliasi Bahan pengemas



PACKAGING PROCESS ANTALGIN GENERIK

Hal : 19 / 24

Bentuk : Kaplet
Kemasan : Dus isi 10 strip @ 10 kaplet
Besat Batch : 162,400 kg = 280.000 kaplet

Nb. Batch :
Nb. MO :
Tgl. MO :

STRIPPING

1 Ruang Stripping

Bekas Produk : Dibersihkan oleh :
Operator : IPC :

Periksa kebersihan ruang pengemasan dan peralatan yang akan digunakan.
Catat suhu dan RH ruangan. Suhu : °C
RH : %

Paraf IPC : Paraf Spv :

2 Stripping Machine

Bekas produk : Dibersihkan oleh :
Operator : IPC :

Periksa kondisi dan kelengkapan mesin stripping, pasang Roll Set yang sesuai serta pasang No. Batch sesuai dengan No. Batch yang ada pada PR.

Paraf Opr : Paraf Spv :

Proses

Paraf
Opr

Paraf
Spv

1 Lakukan percobaan stripping tanpa kaplet dengan suhu roller 100 ° - 125 ° C dan potongan 1 strip @ 10 kaplet
Catat suhu roller.
Suhu Roller I : °C Suhu Roller II : °C
Periksakan hasil potongan strip dan penandaan no. batch ke petugas IPC

Paraf IPC :

2 Cantumkan 1 lembar contoh strip yang telah diparaf petugas IPC pada lembar dokumen ini

3 Isikan kaplet ke dalam hopper Mesin Stripping, jalankan mesin beberapa putaran. Periksakan hasil stripping :
- Penandaan No. Batch
- Kebocoran strip
- Potongan strip

4 Setiap 30 menit selama proses stripping panggil petugas IPC untuk memeriksa kebocoran strip.

5 Ambil secara acak 100 strip, timbang dan tentukan rata-rata berat 1 strip.

6 Tampung hasil strip dalam kranjang plastik. Beri label pengenalan pengolahan dan simpan di Ruang Produk Ruahan

7 Lakukan rekonsiliasi proses stripping dan rekonsiliasi batch

No. Kode SPP.
121 - 11 - 1

Disusun (R&D)

Diperiksa (Prod.)

Disetujui (QA)

Intepretasi Hasil

- Masing-masing parameter uji dihitung:
 - Rata-rata % hasil uji (*Mean, $\bar{x}$*), dan
 - Simpangan Baku Relatif (*Relatif Standard Deviation/RSD*)
- Hasil pengujian antar batch diuji secara statistik dengan menggunakan uji ANOVA atau (t- test)

Kriteria Penerimaan

Proses pengemasan dapat dinyatakan memenuhi persyaratan jika seluruh parameter uji memenuhi persyaratan yang telah ditentukan pada spesifikasi produk ybs dan secara statistik menunjukkan konsistensi hasil pada setiap batchnya.

THE END
thank you





MATA KULIAH VALIDASI **VALIDASI PEMBERSIHAN**

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

PRODI SARJANA FARMASI
STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2021 - 2022

A worker wearing a white lab coat and a hairnet is using a spray nozzle to clean a large, circular industrial machine. The machine has a yellow control panel with several buttons and a red emergency stop button. The worker is holding a spray nozzle and is spraying the machine. The background shows a factory setting with various pipes and equipment.

Validasi Pembersihan (Cleaning Validation)

VALIDASI PEMBERSIHAN



Tujuan :

- Untuk **MEMBUKTIKAN** bahwa **prosedur** yang ditetapkan untuk membersihkan suatu peralatan pengolahan, hingga pengemasan primer mampu membersihkan sisa bahan aktif obat dan deterjen yang digunakan untuk proses pencucian dan juga dapat mengendalikan cemaran mikroba pada tingkat yang dapat diterima.

Tujuan Lain :

- Peralatan/mesin yang dibersihkan tidak terdapat pengaruh yang negatif karena efek pembersihan.
- Operator/pelaksana yang melakukan pembersihan kompeten, mengikuti prosedur pembersihan dan peralatan pembersihan yang telah ditentukan



1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035, 2036, 2037, 2038, 2039, 2040, 2041, 2042, 2043, 2044, 2045, 2046, 2047, 2048, 2049, 2050, 2051, 2052, 2053, 2054, 2055, 2056, 2057, 2058, 2059, 2060, 2061, 2062, 2063, 2064, 2065, 2066, 2067, 2068, 2069, 2070, 2071, 2072, 2073, 2074, 2075, 2076, 2077, 2078, 2079, 2080, 2081, 2082, 2083, 2084, 2085, 2086, 2087, 2088, 2089, 2090, 2091, 2092, 2093, 2094, 2095, 2096, 2097, 2098, 2099, 2100, 2101, 2102, 2103, 2104, 2105, 2106, 2107, 2108, 2109, 2110, 2111, 2112, 2113, 2114, 2115, 2116, 2117, 2118, 2119, 2120, 2121, 2122, 2123, 2124, 2125, 2126, 2127, 2128, 2129, 2130, 2131, 2132, 2133, 2134, 2135, 2136, 2137, 2138, 2139, 2140, 2141, 2142, 2143, 2144, 2145, 2146, 2147, 2148, 2149, 2150, 2151, 2152, 2153, 2154, 2155, 2156, 2157, 2158, 2159, 2160, 2161, 2162, 2163, 2164, 2165, 2166, 2167, 2168, 2169, 2170, 2171, 2172, 2173, 2174, 2175, 2176, 2177, 2178, 2179, 2180, 2181, 2182, 2183, 2184, 2185, 2186, 2187, 2188, 2189, 2190, 2191, 2192, 2193, 2194, 2195, 2196, 2197, 2198, 2199, 2200, 2201, 2202, 2203, 2204, 2205, 2206, 2207, 2208, 2209, 2210, 2211, 2212, 2213, 2214, 2215, 2216, 2217, 2218, 2219, 2220, 2221, 2222, 2223, 2224, 2225, 2226, 2227, 2228, 2229, 2230, 2231, 2232, 2233, 2234, 2235, 2236, 2237, 2238, 2239, 2240, 2241, 2242, 2243, 2244, 2245, 2246, 2247, 2248, 2249, 2250, 2251, 2252, 2253, 2254, 2255, 2256, 2257, 2258, 2259, 2260, 2261, 2262, 2263, 2264, 2265, 2266, 2267, 2268, 2269, 2270, 2271, 2272, 2273, 2274, 2275, 2276, 2277, 2278, 2279, 2280, 2281, 2282, 2283, 2284, 2285, 2286, 2287, 2288, 2289, 2290, 2291, 2292, 2293, 2294, 2295, 2296, 2297, 2298, 2299, 2300, 2301, 2302, 2303, 2304, 2305, 2306, 2307, 2308, 2309, 2310, 2311, 2312, 2313, 2314, 2315, 2316, 2317, 2318, 2319, 2320, 2321, 2322, 2323, 2324, 2325, 2326, 2327, 2328, 2329, 2330, 2331, 2332, 2333, 2334, 2335, 2336, 2337, 2338, 2339, 2340, 2341, 2342, 2343, 2344, 2345, 2346, 2347, 2348, 2349, 2350, 2351, 2352, 2353, 2354, 2355, 2356, 2357, 2358, 2359, 2360, 2361, 2362, 2363, 2364, 2365, 2366, 2367, 2368, 2369, 2370, 2371, 2372, 2373, 2374, 2375, 2376, 2377, 2378, 2379, 2380, 2381, 2382, 2383, 2384, 2385, 2386, 2387, 2388, 2389, 2390, 2391, 2392, 2393, 2394, 2395, 2396, 2397, 2398, 2399, 2400, 2401, 2402, 2403, 2404, 2405, 2406, 2407, 2408, 2409, 2410, 2411, 2412, 2413, 2414, 2415, 2416, 2417, 2418, 2419, 2420, 2421, 2422, 2423, 2424, 2425, 2426, 2427, 2428, 2429, 2430, 2431, 2432, 2433, 2434, 2435, 2436, 2437, 2438, 2439, 2440, 2441, 2442, 2443, 2444, 2445, 2446, 2447, 2448, 2449, 2450, 2451, 2452, 2453, 2454, 2455, 2456, 2457, 2458, 2459, 2460, 2461, 2462, 2463, 2464, 2465, 2466, 2467, 2468, 2469, 2470, 2471, 2472, 2473, 2474, 2475, 2476, 2477, 2478, 2479, 2480, 2481, 2482, 2483, 2484, 2485, 2486, 2487, 2488, 2489, 2490, 2491, 2492, 2493, 2494, 2495, 2496, 2497, 2498, 2499, 2500, 2501, 2502, 2503, 2504, 2505, 2506, 2507, 2508, 2509, 2510, 2511, 2512, 2513, 2514, 2515, 2516, 2517, 2518, 2519, 2520, 2521, 2522, 2523, 2524, 2525, 2526, 2527, 2528, 2529, 2530, 2531, 2532, 2533, 2534, 2535, 2536, 2537, 2538, 2539, 2540, 2541, 2542, 2543, 2544, 2545, 2546, 2547, 2548, 2549, 2550, 2551, 2552, 2553, 2554, 2555, 2556, 2557, 2558, 2559, 2560, 2561, 2562, 2563, 2564, 2565, 2566, 2567, 2568, 2569, 2570, 2571, 2572, 2573, 2574, 2575, 2576, 2577, 2578, 2579, 2580, 2581, 2582, 2583, 2584, 2585, 2586, 2587, 2588, 2589, 2590, 2591, 2592, 2593, 2594, 2595, 2596, 2597, 2598, 2599, 2600, 2601, 2602, 2603, 2604, 2605, 2606, 2607, 2608, 2609, 2610, 2611, 2612, 2613, 2614, 2615, 2616, 2617, 2618, 2619, 2620, 2621, 2622, 2623, 2624, 2625, 2626, 2627, 2628, 2629, 2630, 2631, 2632, 2633, 2634, 2635, 2636, 2637, 2638, 2639, 2640, 2641, 2642, 2643, 2644, 2645, 2646, 2647, 2648, 2649, 2650, 2651, 2652, 2653, 2654, 2655, 2656, 2657, 2658, 2659, 2660, 2661, 2662, 2663, 2664, 2665, 2666, 2667, 2668, 2669, 2670, 2671, 2672, 2673, 2674, 2675, 2676, 2677, 26

- Peralatan digunakan untuk bermacam produk
- Meningkatnya kontak permukaan antara bahan dgn alat/mesin
- Tuntutan c-GMP



Tersedianya prosedur pembersihan yang efektif untuk membersihkan peralatan pengolahan hingga pengemasan primer adalah penting untuk mencegah risiko kontaminasi silang terhadap produk berikutnya yang diproduksi di peralatan yang sama.

- Kontaminasi dapat bersumber dari:
 - bahan aktif obat dari produk sebelumnya
 - bahan pembersih / deterjen
 - mikroba dari lingkungan
 - bahan lain (debu, pelumas)

VALIDASI PEMBERSIHAN



1. Pembersihan dilakukan setelah pembuatan ataupun pengemasan suatu produk.
2. Hasil pembersihan efektif akan menghilangkan sisa cemaran bahan aktif obat sisa deterjen maupun tingkat cemaran mikroba bila mengikuti prosedur yang telah divalidasi.
3. Setelah zat penanda (marker) ditetapkan sesuai tingkat kelarutan maupun toksisitasnya, maka prosedur penetapan kadar residu disiapkan dan divalidasi.

Pengamatan dan pengujian dilakukan terhadap:

- Pengamatan secara visual kebersihan permukaan alat yang kontak langsung dengan produk
- Kualitas air bilasan akhir
- Residu yang diambil secara usap dan / atau bilas
- Cemaran mikroba pada permukaan alat yang kontak dengan produk.

VALIDASI PEMBERSIHAN



Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pelaksanaan Validasi Pembersihan :

1. Penentuan batas kandungan residu suatu produk, bahan pembersih dan pencemaran mikroba, secara rasional hendaklah didasarkan pada bahan yang terkait dengan proses pembersihan. Batas tersebut hendaklah dapat dicapai dan diverifikasi
2. Harus tersedia METODE ANALISA TERVALIDASI yang memiliki kepekaan untuk mendeteksi residu atau cemaran. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup peka untuk mendeteksi tingkat residu atau cemaran yang dapat diterima.
3. Hendaklah dipertimbangkan juga untuk bagian alat yang tidak bersentuhan langsung dengan produk.

VALIDASI PEMBERSIHAN



Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pelaksanaan Validasi Pembersihan :

4. **Interval waktu** antara penggunaan alat dan pembersihan hendaklah divalidasi demikian juga antara pembersihan dan penggunaan kembali. Hendaklah ditentukan metode dan interval pembersihan
5. Untuk mesin yang sama (merek, jenis/type) hanya salah satu yang harus divalidasi. Jika dalam proses menggunakan rangkaian mesin yang berbeda secara berkelanjutan (*in line machine*), masing-masing mesin harus tetap divalidasi secara terpisah. Jika rangkaian mesin merupakan kombinasi mesin yang permanen, validasi bisa dilaksanakan bersama-sama.

VALIDASI PEMBERSIHAN



Penetapan “Senyawa Marker” (active substance) yang divalidasi:

- Salah satu perubahan penting dalam CPOB 2018 adalah digunakannya pendekatan dengan **Manajemen Risiko Mutu** (*Quality Risk Management/QRM*), termasuk dalam pelaksanaan Validasi Pembersihan.
- Dalam menentukan “senyawa marker” yang digunakan untuk pelaksanaan validasi pembersihan, harus dilakukan KAJIAN terhadap active substance yang digunakan berdasarkan NILAI RISIKO-nya.

VALIDASI PEMBERSIHAN



Penetapan “Senyawa Marker” (active substance) yang divalidasi:

Contoh :

Kita akan melaksanakan Validasi Pembersihan terhadap Protap Pembersihan **Mesin *Fluid Bed Dryer (FBD)*** yang digunakan untuk mengeringkan granul dan film coating.

Mesin ini digunakan untuk proses pengeringan produk A, B, C, D, dan E; serta proses film coating untuk produk A, C, dan E.

Maka, langkah pertama yang harus kita lakukan adalah MEMILIH produk mana yang akan kita gunakan sebagai “marker” untuk menilai efektifitas prosedur pembersihan mesin FBD yang sudah ditetapkan.

MATRIKS PENGELOMPOKAN VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN MENURUT NILAI RISIKO

Mesin Produksi	Produk	Zat aktif	Kekuatan	Aktivitas Biologik (Dosis terapeutik terkecil) (X)	Toksistas (LD ₅₀) (Y)	Tingkat Kelarutan dalam air (mudah dibersihkan) *** (Z)			Angka Kemungkinan Risiko (RPN) (X) x (Y) x (Z)
						Pelarut A (Air)	Pelarut B (Etanol)	Pelarut C	
Fluidized Bed Dryer 500 kg	A								
	B								
	C								
	D								
	E								
Mesin Salut	A								
	C								
	E								

Kesimpulan:

Dari matriks pengelompokan validasi prosedur pembersihan menurut nilai risiko diperoleh produk memiliki nilai RPN tertinggi dan akan digunakan sebagai produk uji untuk validasi proses pembersihan.

Keterangan

Aktivitas Biologik (Dosis terapeutik terkecil) dan LD50	Dosis kecil (poten dan zat aktif dengan toksistas tingi (LD50 masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan rendah).
Kelarutan zat aktif dalam air	Zat aktif yang paling kecil kelarutannya dalam air masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan
Kelarutan zat aktif dalam alkohol	Bila zat kecil kelarutannya dalam air dan paling kecil pula kelarutannya dalam alkohol dijustifikasi sulit dibersihkan dan masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan

* Beri angka penilaian Aktivitas Biologik : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih tinggi Aktivitas Biologiknya dari 2, dan seterusnya

** Beri angka penilaian Toksistas : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih tinggi Toksistasnya dari 2, dan seterusnya

*** Beri angka penilaian Kelarutan : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih rendah Kelarutannya dari 2 dalam Pelarut yang sama, dan seterusnya

BAGAIMANA CARA PELAKSANAAN VALIDASI PEMBERSIHAN

1. Pemilihan prosedur (Protap) Sanitasi yang Diuji
2. Pembuatan Protokol Validasi
3. Penetapan Metode Pengambilan sampel
4. Pembuatan lembar kerja (*worksheet*) validasi
5. Pelaksanaan validasi
6. Pengujian sampel
7. Penentuan Kriteria (Batas) Penerimaan
8. Membuat Kesimpulan
9. Pembuatan Laporan Validasi



- **Penetapan Prosedur Pembersihan (bekas product/active substance) yang divalidasi :**
 - Bahan-bahan yang sulit dibersihkan (dari pengalaman)
 - Produk-produk yg memiliki tingkat kelarutan yang jelek
 - Produk-produk yg mengandung bahan yang sangat toksik, karsinogenik, mutagenik, teratogenik
 - Untuk bahan yg sama, dipilih yang memiliki dosis yg lebih tinggi

Kriteria Alat/Mesin yg divalidasi



- Peralatan/mesin baru
- Untuk mesin yang sama (merek, jenis/type) hanya salah satu yang harus divalidasi
- Jika dalam proses menggunakan rangkaian mesin yang berbeda secara berkelanjutan (*in line machine*), masing-masing mesin harus tetap divalidasi secara terpisah
- Jika rangkaian mesin merupakan kombinasi mesin yang permanen, validasi bisa dilaksanakan bersama-sama

Hal-hal lain yang perlu diperhatikan :

- Design peralatan (apakah banyak pipa-pipa, apakah ada kesulitan untuk melakukan sampling, lekukan-lekukan dsb.)
- Teknik sampling (metode pengambilan sampel) : Swab test, Rinse sampling atau Placebo sampling
- Jumlah titik sampling, lokasi sampling, kontaminasi sampel, dll
- Formulasi : Cairan, powder, aseptik, sterile, excipients, etc.



METODE SAMPLING



1. Metode Apus (*Swab Sampling Method*)

- Pengambilan contoh dengan cara apus, umumnya menggunakan bahan apus (swab material) yang dibasahi dengan pelarut yg langsung dapat menyerap residu dari permukaan alat.
- Bahan yang digunakan untuk sampling (swab material) harus :
 - Compatible dgn solvent dan metode analisisnya
 - Tidak ada sisa – sisa serat yg mengganggu analisa
 - Ukuran harus disesuaikan dengan area samplingnya
- Solvent (pelarut) harus :
 - Disesuaikan dengan spesifikasi bahan yang diperiksa
 - Tidak mempengaruhi stabilitas bahan yang diuji
 - Sebelum dilakukan validasi, harus dilakukan pemeriksaan/uji penemuan kembali (recovery test) dengan larutan yang diketahui kadarnya



METODE SAMPLING

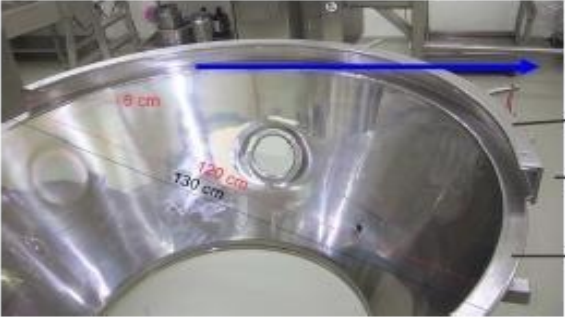
1. Metode Apus (Swab Sampling Method)

Formulir Pengambilan Sampel dengan Cara Usap

Nama Peralatan	Gambar	Area Permukaan Alat	Area Total (cm ²)	Pengambilan Sampel		
				metode	kode	area (cm ²)
FBD Indo 240 (Drum s/s 312)		$= \{2(\pi \times r^2) + \pi d \times h\} \times 2$ $= \{2(\pi \times 27.75^2) + \pi \times 55.5 \times 87\} \times 2$ $= (4838.4 + 15169.2) \times 2$ $= 40015.2 \text{ cm}^2$	40015.2	usap	S1-1	
FDI (Wadah Produk)		$= \pi (r1 + r2) s$ $= \pi \times (60 + 36.5) \times 60$ $= 18189.8 \text{ cm}^2$	18189.8	usap	S1-2	

METODE SAMPLING

1. Metode Apus (Swab Sampling Method)

Nama Peralatan	Gambar	Area Permukaan Alat	Area Total (cm ²)	Pengambilan Sampel		
				metode	kode	area (cm ²)
	 (lubang inspeksi) d1=19 cm d2 = 13 cm	Luas kontak Area $= \pi (r_1^2 - r_2^2)$ $= \pi (9.5^2 - 6.5^2)$ $= 150.8 \text{ cm}^2$		usap	S1-3	
FDI (Zone penghubung)	 S1-4	$A = \pi (r_1^2 - r_2^2)$ $= \pi \times (65^2 - 60^2)$ $= 1963.5 \text{ cm}^2$ $B = \pi d h$ $= \pi \times 130 \times 6$ $= 2450.4 \text{ cm}^2$ $C = \pi (r_3^2 - r_4^2)$ $= \pi \times (65^2 - 61^2)$ $= 1583.4 \text{ cm}^2$	5997.3	usap	S1-4	
FDI (Menara)	 S1-5 S1-6	$= \pi d h$ $= \pi \times 120 \times 103$ $= 38830.1 \text{ cm}^2$	38830.1	usap	S1-5	
				usap	S1-6	
	 (tutup penyemprot) W = 17 cm L = 52 cm	Area sampling tutup semprotan: $= w \times l$ $= 17 \times 52$ $= 884.0 \text{ cm}^2$		usap	S1-7	

METODE SAMPLING



1. Metode Apus (Swab Sampling Method)

Nama Peralatan	Gambar	Area Permukaan Alat	Area Total (cm ²)	Pengambilan Sampel		
				metode	kode	area (cm ²)
	 (transduser tekanan pengamanan) $r = 10$	Area sampling transduser tekanan pengamanan: $= \pi r^2$ $= \pi 10^2$ $= 314.2 \text{ cm}^2$		usap	S1-8	
	 (gelas pemeriksa) $d1 = 24 \text{ cm}$ $d2 = 18 \text{ cm}$	Area sampling gelas pemeriksa: $= \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi (12^2 - 9^2)$ $= 197.9 \text{ cm}^2$		usap	S1-9	
	 (kaca lampu) $d1 = 14 \text{ cm}$ $d2 = 8 \text{ cm}$	Area sampling kaca lampu: $= \pi (r1^2 - r2^2)$ $= \pi (7^2 - 4^2)$ $= 103.7 \text{ cm}^2$		usap	S1-10	
FBD Indo MN 7111 (corong, klep dasar dan silinder dasar)		Area corong: $A = \pi (r1+r2) s$ $= \pi \times (10+60) \times 73$ $= 16053.5 \text{ cm}^2$ Area klep dasar: $B = \pi r^2$ $= \pi \times 10^2$ $= 314.2 \text{ cm}^2$ Area silinder dasar: $C = \pi d h$ $= \pi \times 20 \times 22$ $= 1382.3 \text{ cm}^2$	17750.0	usap	S1-11	
				usap	S1-12	

2. Metode Pembilasan Akhir (*Rinse Sampling Method*)

- Umumnya dilakukan untuk alat mesin yang sulit dijangkau dengan cara apus (banyak **pipa-pipa**, **lekukan**, dll)
- Pelarut (bilasan akhir) dapat digunakan pelarut organik (methanol, alkohol) atau hanya purified water (PW), pelarut kemudian ditampung dan dianalisa
- Kelebihan : jika dilakukan dengan benar, hasil pemeriksaan mencerminkan kondisi seluruh permukaan alat
- Kekurangan : ada kemungkinan tidak seluruh sisa bahan (residu) larut dalam bahan pelarut sehingga residu tidak bisa terdeteksi

3. Metode dgn Menggunakan Placebo

- Dilakukan dengan cara pengolahan produk yang bersangkutan tanpa bahan aktif dengan peralatan yang sudah dibersihkan kemudian dianalisa.
- **Tidak disarankan karena tidak reproduibel.**

METODE ANALISA SAMPLE - PEMBERSIHAN



- Metode Analisa yg digunakan untuk pemeriksaan sisa residu HARUS **sudah divalidasi**
- Spesifik untuk bahan yang diperiksa
- Cukup sensitif untuk mendeteksi sisa residu
- Alat yang dipakai: HPLC (disarankan, tetapi biaya pemeriksaan mahal);
 - Spektro UV/Vis dan KLT (biaya lebih murah)
- Pemeriksaan lain : pH, Konduktifitas, Kejernihan, sisa deterjen

Penentuan Total Residu :

- Dengan cara menjumlahkan sisa residu dari semua bagian
- Mengkonversikan jumlah total residu dari sisa residu yg disampel
- Jika tidak ada residu yg terdeteksi, perhitungan sisa residu menggunakan
 - *limit of detection*

KRITERIA PENERIMAAN



Penentuan resiko terjadinya kontaminasi silang (*cross-contamination*) dengan “*worst case scenario*”:

- Seluruh sisa residu akan diterima (tercampur) oleh produk berikutnya
- Sisa residu akan tercampur secara homogen pada produk selanjutnya
- **TIEL** (***Toxicological Insignificant Exposure Level***) atau dosis terapeutik terkecil per hari sebagai bahan perhitungan.

KRITERIA PENERIMAAN



Kriteria Keberterimaan

- Kriteria keberterimaan ditetapkan secara rasional berdasarkan risiko terbawanya sisa bahan aktif obat ke produk lain berikutnya serta risiko cemaran mikroba.

1. Kebersihan secara visual

- Kriteria: tidak tampak sisa pengotor di permukaan peralatan setelah
- pembersihan yang mungkin mencemari produk berikutnya.

2. Tingkat cemaran bahan aktif obat

- Bila lebih dari satu produk diproses dengan peralatan yang sama, Batas ditetapkan sebagai **Maximum Allowable Carryover (MACO)** untuk penetapan residu bahan aktif obat.

3. Penetapan Batas Cemaran

- Batas paling ketat diambil berdasarkan ketentuan:

KRITERIA PENERIMAAN



- **Dosis terapeutik harian**
 - Bila dosis perhari dari produk yang dibuat berikutnya dan produk yang dibuat sebelum pencucian alat diketahui, maka perhitungan **MACO** diperhitungkan sebagai bagian dari **Minimum Single Dose (MSD)** dari produk (X) yang akan dihilangkan dalam **Maximum Daily Dose (MDD)** dari produk berikutnya (Y):

$$MACO_r = \frac{1}{SF} \frac{MSD(X) \times 10^6 \text{ mg}}{MDD(Y) \text{ kg}}$$

MACO_r : Maximum Allowable Carry Over dihitung pada dosis terapeutik (mg/kg)

MSD : Minimum Single Dose (MSD) dari produk (X) yang harus dihilangkan

MDD : Maximum daily Dose (MDD) dari produk berikutnya (Y) x berat unit dosis dalam mg

SF : Safety Factor (SF), sebagai penetapan batas keamanan yang tepat (lihat tabel di bawah).

10⁶ : Faktor konversi (mg --> kg)

Bentuk Sediaan	Safety Factor
Topikal	10 - 100
Oral	100 - 1.000
Injeksi / ophthalmic / Inhalasi	1.000 - 10.000

KRITERIA PENERIMAAN



- **Data toksisitas**
 - Catatan Umum: menghasilkan angka carry over yang sangat tinggi dan tidak dapat diterima, MACO dibatasi pada 1.000 mg/kg.
 - Data toksisitas dapat digunakan untuk menghitung MACO jika dosis terapeutik tidak tersedia (misal untuk bahan antara atau prekursor).
 - Dihitung dengan persamaan berikut:

$$MACO_{Tox} = \frac{ADI(X) \times 10^6 \text{ mg}}{MDD(Y) \text{ kg}}$$

$$ADI = \frac{1}{SF} \times NOEL \text{ (mg)}$$

ADI : : Acceptable Daily Intake dari produk (X) yang akan dihilangkan (mg)
NOEL : No Observable Effect Level (mg)

KRITERIA PENERIMAAN



Batas Umum 10 ppm

- Secara umum, tidak lebih dari 10 mg/kg (= 10 ppm) zat penanda (marker) yang harus dibersihkan dari produk sebelumnya

Batas visual

- Batas visual ditetapkan 100 µg/ 25 cm².

Deterjen

- Gunakan deterjen dengan komposisi yang diketahui. Bila tidak diketahui, deterjen food grade dipilih yang diketahui tingkat toksisitasnya.

Batas residu deterjen adalah sebagai berikut:

- Jika LD50 dari deterjen diketahui dan maximum daily dose dari produk berikutnya tersedia, MACO dapat dihitung dengan perhitungan NOEL dan ADI seperti penjelasan pada butir 2 di atas (data toksisitas).
- Jika tidak ada data untuk maximum daily dose dari produk berikutnya, MACO dari deterjen *food grade* dibatasi menjadi 10 mg/kg (produksi produk jadi dan API tanpa tahap pemurnian selanjutnya) atau 100 mg/kg (produksi API).
- Batas residu untuk deterjen dapat juga ditetapkan dengan cara TOC.

KRITERIA PENERIMAAN



Batas Cemaran Mikroba (MAML : Maximum Allowable Microbial Limits)

- Batas Cemaran Mikroba dihitung dengan mengacu pada ukuran Contoh seluas 25 cm².
- Batas berikut dipakai sebagai acuan:

Produk	Cawan Kontak atau Cara Usap	Air Bilasan
Oral	Secara umum: a. $\leq 10\%$ dari batas mikroba tertentu dari produk berikutnya, dihitung untuk ukuran betas minimum dan total luas permukaan dari alat (MAML, lihat 6.3) b. Namun dalam kasus jika lebih dari : • Total viable aerobic counts : ≤ 50 cfu/25 cm² • Jamur & Kapang : ≤ 10 cfu/25 cm² • Mikroorganisme tertentu: tidak ada <i>E. coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>	Tidak melewati batas kualitas air yang digunakan untuk pembilasan (air murni)

PROTOKOL VAL. PEMBERSIHAN



PROTAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

PT

No. Dokumen : Halaman : 1 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

Bagian	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pemastian Mutu			

Diperiksa oleh :

Supervisor	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pengawasan Mutu			
Pemastian Mutu			
Produksi			
Teknik			

Disetujui oleh :

Kepala Bagian	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pengawasan Mutu			
Teknik			
Produksi			
Pemastian Mutu			

Distribusi Dokumen:

Asli : Kepala Bagian Pemastian Mutu
Kopi No. 1 : Laboratorium Pengujian Mikrobiologi
Kopi No. 2 : Laboratorium Fisika & Kimia
Kopi No. 3 : Departemen Produksi
Kopi No. 4 : Departemen Teknik

PT

No. Dokumen : Halaman : 2 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

1. TUJUAN

Menyediakan bukti bahwa prosedur yang ditetapkan untuk membersihkan suatu peralatan pengolahan, hingga pengemasan primer mampu membersihkan sisa bahan aktif obat dan deterjen yang digunakan untuk proses pencucian dan juga dapat mengendalikan cemaran mikroba pada tingkat yang dapat diterima.

2. RUANG LINGKUP

Protap ini berlaku untuk prosedur peralatan pengolahan dan pengemasan primer yang dioperasikan di pabrik PT..... ini.

3. TANGGUNG JAWAB

3.1. Supervisor Produksi

- 3.1.1 Memberikan pelatihan prosedur pembersihan peralatan kepada operator.
- 3.1.2 Menjamin bahwa peralatan dibersihkan sesuai prosedur yang telah ditetapkan dan disetujui.
- 3.1.3 Mengoordinasikan jadwal aktivitas validasi prosedur pembersihannya setelah pemakaian produksi atau pengemasan produk yang dijadikan obyek penanda.

3.2. Supervisor Laboratorium Pengawasan Mutu

- 3.2.1 Memastikan tersedianya prosedur analisis tervalidasi
- 3.2.2 Memberikan pelatihan kepada analis yang ditugaskan
- 3.2.3 Memberikan tugas pengambilan dan melakukan pengujian contoh dilakukan oleh analis yang terlatih untuk pengujian fisika, kimia maupun mikrobiologi untuk cemaran mikroba.

3.2.4. Menyiapkan laporan hasil pengujian bersama bagian Pemastian Mutu.

3.3. Supervisor Pemastian Mutu

- 3.3.1. Memantau jadwal sesuai matriks Kajian Risiko untuk menentukan penanda cemaran sisa bahan aktif obat.

PT

No. Dokumen : Halaman : 3 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

3.3.2. Menyiapkan Protokol dan Laporan Validasi Prosedur Pembersihan bersama bagian Produksi dan Teknik.

3.4. Supervisor Teknik

Memberikan bantuan dalam menyiapkan perhitungan total luas permukaan peralatan yang kontak langsung dengan produk yang mengandung bahan aktif obat yang diperlukan untuk pembuatan protokol dan laporan.

3.5. Manajer Produksi, Teknik, Pengawasan Mutu dan Pemastian Mutu

Melakukan evaluasi dan menyetujui Protokol dan Laporan validasi Prosedur Pembersihan serta bertanggung jawab melakukan tindakan lanjut yang diperlukan sesuai hasil validasi

4. PROSEDUR

4.1. Prinsip

Tersedianya prosedur pembersihan yang efektif untuk membersihkan peralatan pengolahan hingga pengemasan primer adalah penting untuk mencegah risiko kontaminasi silang terhadap produk berikutnya yang diproduksi di peralatan yang sama.

Kontaminasi dapat bersumber dari:

- bahan aktif obat dari produk sebelumnya
- bahan pembersih / deterjen
- mikroba dari lingkungan
- bahan lain (debu, pelumas)

Pembersihan dilakukan setelah pembuatan ataupun pengemasan suatu produk. Hasil pembersihan efektif akan menghilangkan sisa cemaran bahan aktif obat sisa deterjen maupun tingkat cemaran mikroba bila mengikuti prosedur yang telah divalidasi.

PROTOKOL VAL. PEMBERSIHAN



PT

No. Dokumen : Halaman : 4 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

Setelah zat penanda (marker) ditetapkan sesuai tingkat kelarutan maupun toksisitasnya, maka prosedur penetapan kadar residu disiapkan dan divalidasi.

Pengamatan dan pengujian dilakukan terhadap:

- ✓ Pengamatan secara visual kebersihan permukaan alat yang kontak langsung dengan produk
- ✓ Kualitas air bilasan akhir
- ✓ Residu yang diambil secara usap dan / atau bilas
- ✓ Cemaran mikroba pada permukaan alat yang kontak dengan produk

4.2. Metode Pengambilan Sampel

a. Cara Usap

Area sampel secara usap ditentukan secara seksama, sehingga dapat mewakili seluruh permukaan alat.

Pengambilan sampel dengan cara usap menggunakan batang usap yang dibasahi pelarut secara langsung dapat menyerap residu dari permukaan alat.

Jenis pelarut yang digunakan tergantung dari sifat fisik dan kimia residu.

Pelarut yang sering digunakan antara lain adalah air, etanol dan heksan.

Sebelum mengambil sampel secara usap lakukan uji perolehan kembali (recovery) dengan larutan yang telah diketahui kadarnya yang dikeringkan pada sebidang area seluas yaitu (5 x 5) cm², kemudian setelah diambil secara usap periksa menggunakan metode analisis yang ditetapkan.

b. Cara Bilas

Untuk memperoleh sampel bilasan (rinse sample) gunakan pelarut yang diketahui jumlahnya.

Pelarut untuk sampel bilasan dapat digunakan pelarut organik seperti etanol atau Air Murni.

PT

No. Dokumen : Halaman : 5 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

Kelebihan dari metode ini adalah bila dikerjakan dengan benar, hasil pengujiannya mencerminkan kondisi seluruh permukaan alat. Kekurangannya adalah ada kemungkinan tidak seluruh bahan larut dalam pelarut yang digunakan sehingga tidak terdeteksi seluruhnya.

Recovery minimum 80%.

4.3. Penetapan kadar cemaran bahan aktif obat

Dalam rangka mengevaluasi prosedur pembersihan, penting untuk menetapkan tingkat cemaran bahan aktif obat yang dapat diterima

Total cemaran pada peralatan dapat dihitung berdasarkan hasil usap atau bilas yang mewakili seluruh permukaan.

Pendekatan skenario terburuk:

Perhitungan cemaran dilakukan secara terpisah untuk setiap alat yang dipakai dalam proses pengolahan produk hingga pengemasan primer. Tingkat cemaran bahan aktif obat dihitung berdasarkan luas permukaan alat yang kontak dengan produk dan ukuran betas terkecil yang pada proses berikutnya setelah proses pembersihan alat.

4.4. Penetapan cemaran mikroba

Efektifitas prosedur pembersihan untuk mengendalikan tingkat cemaran mikroba dengan menguji kebersihan permukaan setelah proses pembersihan alat dan pembilasan akhir.

Cemaran mikroba diperiksa setelah proses pencucian maupun pada akhir penetapan lamanya status "bersih".

Sampel untuk pengujian cemaran mikroba diambil dengan cara usap, rodac plates ataupun dari air bilasan akhir.

PT

No. Dokumen : Halaman : 6 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

4.5. Kriteria Keberterimaan

Kriteria keberterimaan ditetapkan secara rasional berdasarkan risiko terbawanya sisa bahan aktif obat ke produk lain berikutnya serta risiko cemaran mikroba.

a. Kebersihan secara visual

Kriteria: tidak tampak sisa pengotor di permukaan peralatan setelah pembersihan yang mungkin mencemari produk berikutnya.

b. Tingkat cemaran bahan aktif obat

Bila lebih dari satu produk diproses dengan peralatan yang sama, Batas ditetapkan sebagai Maximum Allowable Carryover (MACO) untuk penetapan residu bahan aktif obat.

Penetapan Batas Cemaran

Batas paling ketat diambil berdasarkan ketentuan:

1. Dosis terapeutik harian

Bila dosis perhari dari produk yang dibuat berikutnya dan produk yang dibuat sebelum pencucian alat diketahui, maka perhitungan MACO diperhitungkan sebagai bagian dari Minimum Single Dose (MSD) dari produk (X) yang akan dihilangkan dalam Maximum Daily Dose (MDD) dari produk berikutnya (Y):

$$MACO_T = \frac{1}{SF} \frac{MSD(X) \times 10^6 \text{ mg}}{MDD(Y) \text{ kg}}$$

MACO_T : Maximum Allowable Carry Over dihitung pada dosis terapeutik (mg/kg)

MSD : Minimum Single Dose (MSD) dari produk (X) yang harus dihilangkan

MDD : Maximum daily Dose (MDD) dari produk berikutnya (Y) x berat unit dosis dalam mg

SF : Safety Factor (SF), sebagai penetapan batas keamanan yang tepat (lihat tabel di bawah).

10⁶ : Faktor konversi (mg → kg)

Bentuk Sediaan	Safety Factor
Topikal	10 - 100
Oral	100 - 1.000
Injeksi / ophthalmic / Inhalasi	1.000 - 10.000

PROTOKOL VAL. PEMBERSIHAN



PT

No. Dokumen	:	Halaman	: 7 dari 11
PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN			

2. Data toksisitas

Catatan Umum: menghasilkan angka carry over yang sangat tinggi dan tidak dapat diterima, MACO dibatasi pada 1000 mg/kg. Data toksisitas dapat digunakan untuk menghitung MACO jika dosis terapeutik tidak tersedia (misal untuk bahan antara atau prekursor). Dihitung dengan persamaan berikut:

$$MACO_{\text{tox}} = \frac{ADI(X) \times 10^6 \text{ mg}}{MDD(Y) \text{ kg}}$$

$$ADI = \frac{1}{SF} \times NOEL \text{ (mg)}$$

ADI : : Acceptable Daily Intake dari produk (X) yang akan dihilangkan (mg)
NOEL : : No Observable Effect Level (mg)

3. Batas Umum 10 ppm

Secara umum, tidak lebih dari 10 mg/kg (= 10 ppm) zat penanda (marker) yang harus dibersihkan dari produk sebelumnya.

4. Batas visual

Batas visual ditetapkan 100 µg/25 cm².

5. Deterjen

Gunakan deterjen dengan komposisi yang diketahui. Bila tidak diketahui, deterjen food grade dipilih yang diketahui tingkat toksisitasnya. Batas residu deterjen adalah sebagai berikut:

- Jika LD50 dari deterjen diketahui dan maximum daily dose dari produk berikutnya tersedia, MACO dapat dihitung dengan perhitungan NOEL dan ADI seperti penjelasan pada butir 2 di atas (data toksisitas).
- Jika tidak ada data untuk maximum daily dose dari produk berikutnya, MACO dari deterjen food grade dibatasi menjadi 10 mg/kg (produksi produk jadi dan API tanpa tahap pemurnian selanjutnya) atau 100 mg/kg (produksi API).

PT

No. Dokumen	:	Halaman	: 8 dari 11
PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN			

- Batas residu untuk deterjen dapat juga ditetapkan dengan cara TOC.

- c. Batas Cemaran Mikroba (MAML : Maximum Allowable Microbial Limits)
Batas Cemaran Mikroba dihitung dengan mengacu pada ukuran Contoh seluas 25 cm². Batas berikut dipakai sebagai acuan:

Produk	Cawan Kontak atau Cara Usap	Air Bilasan
Oral	Secara umum: a. < 10 % dari batas mikroba tertentu dari produk berikutnya, dihitung untuk ukuran betas minimum dan total luas permukaan dari alat (MAML, lihat 6.3) b. Namun dalam kasus jika lebih dari : - Total viable aerobic counts : ≤ 50 cfu/25 cm² - Jamur & Kapang : ≤ 10 cfu/25 cm² - Mikroorganisme tertentu: tidak ada E. coli, Salmonella, S. aureus, P. aeruginosa	Tidak melewati batas kualitas air yang digunakan untuk pembilasan (air mumi)

5. PELAKSANAAN

- Validasi pembersihan dilakukan sebanyak tiga kali berurutan untuk produk dengan bahan aktif obat penanda sesuai jadwal yang ditentukan pada rencana induk validasi pembersihan dan mengikuti protokol.
- Lakukan pencatatan dan penentuan terhadap beberapa waktu tunggu / hold time seperti:
 - Waktu tunggu kotor (dirty hold time) adalah waktu tunggu mesin dibiarkan dalam keadaan kotor
 - Waktu tunggu bersih (clean hold time) adalah waktu keabsahan dari status bersih. Waktu mulai mesin dalam keadaan bersih sampai waktu pembersihan selanjutnya.

PROTOKOL VAL. PEMBERSIHAN



PT

No. Dokumen : Halaman : 9 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

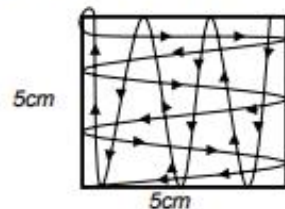
6. PROTOKOL VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

Protokol validasi memuat paling sedikit:

- Tujuan,
- Ruang lingkup,
- Tim yang terlibat,
- Kriteria keberhasilan,
- Metode analisis yang tervalidasi,
- Metode pengambilan sampel dan pengujian:

1. Cara Usap

- Bersihkan kapas usap dengan merendam dalam methanol / pelarut sesuai validasi metode selama 5 menit, sonifikasi dan peras.
- Pada saat pengambilan sampel, basahkan kapas usap dalam metanol / pelarut sesuai validasi, peras kelebihan pelarut dengan menekan di bibir bagian dalam wadah.
- Sampel diambil di area kritis sesuai protokol.
 - Letakkan bingkai SS 5 x 5 cm di area yang akan diusap.
 - Usap luas area yang ditentukan sesuai arah berikut:



- Masukkan kembali kapas usap ke dalam tabung bersih, tutup.
- Sampel di uji dengan metode analisis yang telah divalidasi.

PT

No. Dokumen : Halaman : 10 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

2. Cara Bilas

Sampel air bilasan:

- Kumpulkan 500 ml air bilasan terakhir dan 500 ml secara aseptis untuk uji cemaran mikroba.
- Ambil juga sampel Air Murni yang digunakan untuk membilas sebagai pembanding.

Air bilasan diuji terhadap parameter pH, konduktivitas, logam berat, nitrat, TOC, cemaran mikroba dan dibandingkan dengan kualitas air murni yang digunakan dalam pembilasan.

3. Cemaran mikroba di permukaan alat.

Pemakaian Rodac plates berisi media yang sesuai (misal SBDC) atau teknik usap yang direkomendasikan untuk mengevaluasi tingkat cemaran mikroba

7. LAPORAN VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

Laporan Validasi memuat:

- Hasil pengujian yang dilaksanakan sesuai protokol.
- Evaluasi dan perbandingan terhadap hasil uji yang diharapkan dari kriteria keberhasilan.
- Evaluasi terhadap adanya penyimpangan dari protokol serta tindakan koreksi yang diambil.
- Daftar referensi bila diperlukan.
- Laporan dievaluasi dan disetujui oleh Manajer Produksi, Teknik dan Pemastian Mutu.

PT

No. Dokumen : Halaman : 11 dari 11

PROSEDUR TETAP VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN

8. PENGENDALIAN PERUBAHAN

Setiap perubahan prosedur pembersihan pencucian alat dikelola melalui mekanisme perubahan terkendali.

9. RIWAYAT PERUBAHAN

Versi	No.	Tanggal Berlaku	Alasan
01	xxxxxxxxx		Yang pertama
02	yyyyyyyyy		Tambahan:

REFERENSI



- Metode sampling:
 - Usap/swab: <https://www.youtube.com/watch?v=Posmx2zi2MI>
 - Usap/swab: <https://www.youtube.com/watch?v=WTjGNXMRjB4>
 - Surface contact plate (sampling uji mikrobiologi):
<https://www.youtube.com/watch?v=KdndbLKHxmw>
- Pembersihan ruangan clean room:
 - Wiping of floors, ceilings and walls:
<https://www.youtube.com/watch?v=XqCk1JMBuJE>
 - The GMP of Cleaning & Disinfecting Cleanrooms:
<https://www.youtube.com/watch?v=MMHW61Mgcj4>
- Pembersihan mesin/instrumen:
 - Belimed Life Science - GMP-Compliant Container Cleaning in Pharmaceutical Production: <https://www.youtube.com/watch?v=74j-h8VGITY>
 - Pharmaceutical machinery high quality moveable Cleaning Station:
<https://www.youtube.com/watch?v=BglqXogtuBU>



MATA KULIAH VALIDASI **VERIFIKASI TRANSPORTASI**

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

PRODI SARJANA FARMASI
STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2021 - 2022

VERIFIKASI TRANSPORTASI



- Obat jadi, obat untuk uji klinik, produk ruahan, dan sampel hendaklah diangkut dari lokasi pabrik sesuai kondisi yang ditentukan dalam Izin Edar, label yang disetujui, spesifikasi produk, atau yang dapat dijustifikasi oleh Industri Farmasi.
 - Misal: kendali temperatur dalam transportasi, paparan cahaya, redaman benturan, dsb.
- Disadari bahwa verifikasi transportasi dapat menjadi tantangan dari berbagai faktor terkait. Meskipun demikian, jalur transportasi hendaklah ditetapkan dengan jelas. Variasi musim dan variasi lain hendaklah juga dipertimbangkan saat verifikasi transportasi.
- Karena kondisi variabel yang diperkirakan selama transportasi, hendaklah dilakukan pemantauan dan pencatatan terus-menerus kondisi lingkungan kritis yang terpapar terhadap produk, kecuali dijustifikasi lain.

REFERENSI



- Verifikasi produk pada distributor obat:
 - End-to-end verification in pharma logistics:
<https://www.youtube.com/watch?v=3nCOdrvqJVE>
- **Transportation and Shipping Container Validation:**
https://www.youtube.com/watch?v=Znt_-w75Qcl

THE END
thank you

