







INSTRUKSI KERJA	Nomor: LB-IK012 Rev. 00		 indofarma <small>Member of Biofarma Group</small>
Substitusi Bahan Awal			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

A. PENGESAHAN

Keterangan	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
Disusun Oleh	KaDep R & D		09 APR 2026
Disetujui Oleh	KaDiv Manufacture		10 APR 2026
	KaDep Quality Assurance		10 APR 2026

B. TINJAUAN ULANG

No.	Parameter Tinjauan Ulang	Masih Sesuai/ Tidak Sesuai	Deskripsi Ketidaksesuaian
1	GMP terkini : <input type="checkbox"/> CPOB, CPAKB, CPOTB <input type="checkbox"/> ISO 9001 : 2015 <input type="checkbox"/> Sistem Jaminan Halal <input type="checkbox"/> HACCP <input type="checkbox"/> Lainnya, sebutkan :		
2	Persyaratan lain yang relevan Sebutkan :		
3	Kondisi dan proses aktual di area kerja terkait :		
Kesimpulan : Beri tanda <input checked="" type="checkbox"/> pada pilihan yang sesuai		<input type="checkbox"/> Dokumen masih sesuai, tidak perlu revisi <input type="checkbox"/> Dokumen sudah tidak sesuai, harus direvisi sebelum jatuh tempo tinjauan ulang berikutnya <input type="checkbox"/> Dokumen sudah tidak digunakan	
Ditinjau oleh: KaDiv Manufacture		Tanda tangan :	Tanggal :
Disetujui oleh : KaDep Quality Assurance		Tanda tangan :	Tanggal :
Keterangan :			
Tanggal dokumen tidak berlaku :			

INSTRUKSI KERJA	Nomor: LB-IK012 Rev. 00		 indofarma <small>Member of Biofarma Group</small>
	Substitusi Bahan Awal		
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf:	

1 Tujuan

Instruksi kerja ini disusun sebagai panduan dalam penelitian substitusi bahan awal sebagai alternatif bahan baku aktif dan penolong eksisting yang sudah masuk DPR.

2 Cakupan

Substitusi Bahan Awal meliputi :

- 2.1 Produk yang prospektif, tetapi menggunakan bahan awal yang tidak memiliki sertifikat GMP
- 2.2 Produk yang prospektif, tetapi menggunakan bahan awal yang tidak *Pharmaceutical Grade*
- 2.3 Produk yang prospektif, tetapi memiliki masalah kualitas yang sudah teridentifikasi karena bahan awal
- 2.4 Produk yang berdasarkan *historical* memiliki penjualan yang besar, tetapi memiliki *margin* tipis terutama yang hanya memiliki satu *source (single source)*

3 Penanggung Jawab

Penanggung jawab instruksi kerja ini adalah KaDep R & D.

4 Definisi

New-AeRO-BPOM = Aplikasi e-Registrasi Obat - Badan Pengawas Obat dan Makanan (<https://new-aero.pom.go.id>)

Bahan Awal = Semua bahan, baik bahan baku aktif dan bahan baku penolong, yang berubah atau tidak berubah yang digunakan dalam pengolahan obat walaupun tidak semua bahan tersebut akan tertinggal dalam produk ruahan

BE = *Bioequivalence*

CoA = *Certificate of Analysis*

DPR = Daftar Produsen Resmi

DLI = Dokumen Litbang Induk

DLT = Dokumen Litbang *Trial*

DLP = Dokumen Litbang Pilot

DMF = *Drug Master File*

GMP = Sertifikat *Good Manufacturing Practice*

LHT = Laporan Hasil *Trial*

MSDS = *Material Safety Data Sheet*

Notifikasi = Persetujuan untuk perubahan minor notifikasi

PB I = Permintaan Bahan awal I

PB II = Permintaan Bahan awal II

UP = Usulan Perubahan

5 Prosedur



5.1 Penentuan jenis bahan awal alternatif dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

5.1.1 Bahan Baku Aktif


5.1.2 Bahan Baku Penolong

5.2 Proses penanganan uji *trial* substitusi bahan awal adalah sebagai berikut :

5.2.1 PB I diajukan untuk kebutuhan analisa bahan dan *trial* formulasi skala laboratorium ke Divisi Procurement.

INSTRUKSI KERJA		Nomor: LB-IK012 Rev. 00	 indofarma <small>Member of Biofarma Group</small>
Substitusi Bahan Awal			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: 	

- 5.2.2 Ketersediaan sampel PB I hingga pengujian analisa bahan selesai dipenuhi dalam jangka waktu 4 bulan.
- 5.2.3 Sampel PB I yang datang harus disertai paling tidak berupa dokumen :
- CoA
 - GMP
 - DMF (*open & close part*; atau dokumen lain yang setara)
 - MSDS, dan
 - Sertifikat halal bahan / persetujuan LPPOM-MUI khusus untuk produk yang telah disertifikasi halal
 - Untuk bahan yang bersumber dari hewan, dibutuhkan dokumen sertifikat halal, sertifikat bebas BSE/TSE, serta informasi sumber hewan
- 5.2.4 Jika dokumen bahan lengkap dan hasil analisa sampel PB I memenuhi syarat, maka dapat dilanjutkan untuk trial skala laboratorium.
- 5.2.5 Untuk *trial* substitusi bahan baku aktif :
- 5.2.5.1 *Trial* dilakukan pada semua produk yang menggunakan bahan baku aktif yang akan disubstitusi.
- 5.2.5.2 Jika hasil *trial* skala laboratorium telah memenuhi syarat fisik dan kimia, maka dilakukan uji stabilitas dipercepat (selama 3 bulan, pada suhu 40°C) dalam kemasan primer yang sesuai dengan eksisting.
- 5.2.5.3 LHT skala laboratorium dibuat setelah *trial* skala laboratorium memenuhi syarat stabilitas dipercepat (selama 3 bulan pada suhu 40°C), untuk selanjutnya dibuat DLP dan dilakukan trial skala pilot.
- 5.2.6 Untuk *trial* substitusi bahan baku penolong :
- 5.2.6.1 *Trial* skala laboratorium dapat dimulai setelah terbit Usulan Perubahan (UP).
- 5.2.6.2 Cakupan *trial* (jenis produk, tahapan *trial*, data stabilitas, dll.) dilakukan berdasarkan rekomendasi UP.
- 5.2.7 PB II untuk kebutuhan trial skala pilot dapat dilakukan jika stabilitas dipercepat (3 bulan) trial skala laboratorium Memenuhi Syarat.
- 5.2.8 Ketersediaan sampel PB II hingga pengujian analisa bahan selesai dipenuhi dalam jangka waktu 2 bulan.
- 5.2.9 Persyaratan dokumen bahan untuk sampel PB II sama dengan PB I.
- 5.2.10 Jika dokumen bahan lengkap dan hasil analisa PB II memenuhi syarat, maka dilanjutkan untuk *trial* skala pilot.
- 5.2.11 Trial skala pilot dilaksanakan berdasarkan Prosedur *Scaling Up* No. LB-P005. Trial skala pilot dilakukan sejumlah 3 bets yang disertai dengan validasi proses.
- 5.2.12 Jika hasil trial skala pilot telah memenuhi syarat fisik dan kimia, maka dilakukan uji stabilitas dipercepat (6 bulan) dan stabilitas jangka panjang selama 2 tahun dalam kemasan primer yang sesuai dengan eksisting.
- 5.2.13 Jika hasil uji stabilitas dipercepat skala pilot selama 6 bulan memenuhi syarat dan laporan validasi proses trial skala pilot dinyatakan valid, maka dibuat LHT skala pilot.
- 5.2.14 Departemen R & D akan menerbitkan UP setelah diperoleh LHT stabilitas dipercepat (6 bulan) skala pilot untuk diajukan registrasi variasi oleh Regulatory Affair.
- 5.2.15 Jika registrasi variasi selesai, maka Departemen R & D akan menerbitkan DLT skala produksi (skala komersial) sesuai dengan perubahan / ketentuan yang telah disetujui oleh BPOM.

INSTRUKSI KERJA	Nomor: LB-IK012 Rev. 00		 indofarma <small>Member of Biofarma Group</small>
Substitusi Bahan Awal			
Tgl. Berlaku: 10 Apr 2026	Tgl. Peninjauan: 10 Apr 2029	Paraf: .	

5.2.16 Jika skala produksi (skala komersial) telah memenuhi syarat fisik dan kimia, maka dilakukan uji stabilitas jangka panjang (*real time study*) oleh Departemen Quality Assurance.

6 Tindak Lanjut

Apabila terjadi penyimpangan hasil dari Instruksi Kerja ini, maka akan dilakukan sosialisasi dan jika perlu dilakukan revisi.

7 Pustaka

POP CPOB tahun 2012, hal. 631

8 Catatan Perubahan

Revisi	Berlaku	Perubahan
Revisi 00	10 Apr 2026	Instruksi kerja ini merupakan terbitan pertama pengganti Instruksi Kerja Substitusi Bahan Awal RND03-P007 Rev. 00

9 Tinjauan Ulang

Instruksi kerja ini akan ditinjau ulang setiap 3 tahun (atau kurang jika perlu) oleh KaDiv Manufacture dan disetujui oleh KaDep Quality Assurance.

10 Distribusi

- 10.1 Departemen Quality Assurance
- 10.2 Departemen R & D
- 10.3 Departemen Procurement
- 10.4 Departemen Quality Control
- 10.5 Departemen PPIC
- 10.6 Departemen Production