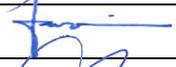


<b>INSTRUKSI KERJA</b>	<b>Nomor:</b> QUA06-P001 Rev.00	 <b>indofarma</b> <small>Member of Biofarma Group</small>
<b>Pelaksanaan Validasi</b>		
<b>Tgl. Berlaku:</b> 12 SEP 2024	<b>Tgl. Peninjauan:</b> 12 SEP 2027	

**A. PENGESAHAN**

Keterangan	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
Disusun Oleh	Asman Validation Specialist		12 Sept 2024
Diperiksa Oleh	Manager Quality Operation		12 Sept 2024
Disetujui Oleh	General Manager Quality Assurance		12 Sept 2024

**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 diarea 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:		Tanda tangan :	Tanggal :
Disetujui oleh: General Manager Quality Assurance		Tanda tangan :	Tanggal :
Keterangan:			
Tanggal dokumen tidak berlaku:			

<b>INSTRUKSI KERJA</b>	<b>Nomor:</b> QUA06–P001 Rev.00		 <b>indofarma</b> <small>Member of Biofarma Group</small>
<b>Pelaksanaan Validasi</b>			
<b>Tgl. Berlaku:</b> 12 SEP 2024	<b>Tgl. Peninjauan:</b> 12 SEP 2027	<b>Paraf:</b> ↓	

## 1 Tujuan

Instruksi kerja ini disusun sebagai panduan dalam pelaksanaan validasi proses, validasi pembersihan, validasi *media fill*, validasi sistem komputer, dan validasi filter sehingga dapat menjamin mutu produk yang dihasilkan.

## 2 Cakupan

Instruksi kerja ini berlaku untuk melakukan validasi proses, validasi pembersihan, validasi *media fill*, validasi sistem komputer, dan validasi filter yang ada di seluruh bidang di PT. Indofarma, Tbk.

## 3 Penanggung Jawab

- 3.1. Asisten Manager Validation Specialist
- 3.2. Manager Quality Operation

## 4 Definisi

- 4.1 Validasi adalah suatu tindakan pembuktian dengan cara yang sesuai dengan prinsip cara pembuatan obat yang baik, bahwa prosedur, proses, material kegiatan atau system, pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diharapkan.
- 4.2 Validasi proses adalah tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilaksanakan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat secara efektif dan berulang menghasilkan produk jadi yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang ditetapkan sebelumnya.
- 4.3 Validasi konkuren adalah validasi yang dilakukan pada kondisi di luar kebiasaan, dijustifikasi berdasar manfaat besar bagi pasien, dimana pelaksanaan protocol validasi dilakukan bersamaan dengan bets validasi yang akan dipasarkan.
- 4.4 Validasi prospektif adalah validasi yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin dari produk yang akan dipasarkan
- 4.5 Validasi pembersihan adalah tindakan pembuktian yang didokumentasikan untuk menghilangkan produk sebelumnya atau bahan pembersih yang dipakai pada peralatan sampai batas residu maksimum yang secara sains dianggap aman.
- 4.6 Validasi Metode Analisa Validasi Pembersihan merupakan istilah yang digunakan untuk tindakan pembuktian yang terdokumentasi mengenai reliabilitas dan keterulangan metode analisa sehingga metode yang digunakan sesuai dengan tujuan penggunaannya dan senantiasa memberikan hasil yang diinginkan secara konsisten.
- 4.7 Validasi *media fill* merupakan istilah yang digunakan untuk tindakan pembuktian yang terdokumentasi mengenai reliabilitas dan keterulangan proses produksi sediaan aseptis sehingga dapat menghasilkan produk steril yang memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan sebelumnya secara konsisten.

<b>INSTRUKSI KERJA</b>	Nomor: QUA06-P001 Rev.00	 indofarma Member of Biofarma Group
<b>Pelaksanaan Validasi</b>		
Tgl. Berlaku: <b>12 SEP 2024</b>	Tgl. Peninjauan: <b>12 SEP 2027</b>	

- 4.8 Validasi Filter adalah tindakan pembuktian yang terdokumentasi bahwa filter yang digunakan tidak memberikan dampak terhadap proses atau produk yang difilter serta sebaliknya produk atau proses filtrasi tidak mempengaruhi kondisi filter.
- 4.9 Validasi sistem komputer merupakan istilah yang digunakan untuk tindakan pembuktian yang terdokumentasi mengenai reliabilitas dan keterulangan pada sistem perangkat lunak yang digunakan dan berkaitan dengan CPOB serta mutu produk, sehingga produk yang dihasilkan senantiasa memberikan hasil yang diinginkan secara konsisten.

## 5 Prosedur

- 5.1 Seluruh kegiatan validasi hendaklah direncanakan dan didokumentasikan di dalam Rencana Induk Validasi (RIV).
- 5.2 Protokol validasi dibuat untuk merinci langkah kritis dan kriteria penerimaan validasi yang dilakukan serta dikaji dan disetujui oleh Manajer Pemastian Mutu.
- 5.3 Laporan validasi dibuat dengan mengacu pada protokol validasi dan memuat ringkasan hasil validasi, pembahasan terhadap hasil validasi (termasuk identifikasi kemungkinan akar masalah), kesimpulan, dan saran. Tiap perubahan yang terjadi didokumentasikan dengan pertimbangan yang sesuai.
- 5.4 Pelaksanaan Validasi Proses:
- 5.4.1 Pelaksanaan validasi dilakukan secara terjadwal dan insidental.
- 5.4.2 Validasi terjadwal merupakan validasi yang dilakukan berdasarkan RIV, sedangkan validasi insidental merupakan validasi yang tidak tercantum dalam RIV, namun harus dilakukan, yang dapat disebabkan oleh :
- 5.4.2.1 Perubahan pada peralatan, proses, dan / bahan yang diajukan melalui Usulan Perubahan (UP) yang berisiko mempengaruhi kualitas produk.
- 5.4.2.2 Produk diproduksi di luar rencana yang telah ditetapkan. Untuk produk semacam ini, validasi dilakukan secara konkuren dengan prioritas pelaksanaannya didasarkan pada status validasi dan data *Annual Product Review* (APR) yang menunjukkan kapabilitas proses yang kurang baik.
- 5.4.3 Validasi proses konkuren dan prospektif dilakukan berdasarkan RIV sebanyak 3 bets berturut-turut, tetapi mungkin terdapat situasi dimana proses produksi tambahan diperlukan untuk menjamin pembuktian konsistensi proses.
- 5.4.4 Validasi proses konkuren dan prospektif dilaksanakan berdasarkan RIV dan disesuaikan dengan rencana produksi.
- 5.4.5 *Output* yang dihasilkan dari pelaksanaan validasi adalah pernyataan valid, valid dengan catatan, atau tidak valid. Untuk hasil yang valid dengan catatan atau tidak valid akan ditetapkan saran, memo, Usulan Perubahan (UP), atau Catatan Penyimpangan (CP).
- 5.4.6 Proses produksi dinyatakan valid apabila:
- 5.4.6.1 Kondisi ruangan produksi memenuhi persyaratan yang ditetapkan dalam Catatan Pengolahan Bets (CPB).

<b>INSTRUKSI KERJA</b>	Nomor: QUA06-P001 Rev.00		 <b>indofarma</b> <small>Member of Biofarma Group</small>
	<b>Pelaksanaan Validasi</b>		
Tgl. Berlaku: <b>12 SEP 2024</b>	Tgl. Peninjauan: <b>12 SEP 2027</b>	Paraf: <b>I</b>	

- 5.4.6.2 Tidak terjadi perubahan terhadap alat, proses, bahan, dan / atau mesin yang digunakan untuk 3 bets berturut-turut.
- 5.4.6.3 Seluruh parameter pengujian, baik fisik, kimia, maupun mikrobiologi telah dilaksanakan.
- 5.4.6.4 Hasil pengujian fisik, kimia, dan mikrobiologi memenuhi spesifikasi.
- 5.4.7 Proses produksi dinyatakan valid dengan catatan apabila:
- 5.4.7.1 Kondisi ruangan produksi memenuhi persyaratan yang ditetapkan dalam CPB, kecuali jika bahan aktif yang sedang diproduksi bersifat stabil (tidak sensitif) dan / atau ketidaksesuaian kondisi ruangan tersebut tidak mempengaruhi kualitas produk
- 5.4.7.2 Seluruh parameter pengujian, baik fisik, kimia, maupun mikrobiologi telah dilaksanakan.
- 5.4.7.3 Hasil pengujian kimia dan mikrobiologi memenuhi spesifikasi.
- 5.4.7.4 Terjadi penyimpangan pada hasil pengujian fisik, namun tidak mempengaruhi kualitas secara umum dan proses selanjutnya.
- 5.4.7.5 Terjadi perubahan yang sama terhadap alat, proses, bahan, dan / atau mesin yang digunakan untuk 3 bets berturut-turut pada saat dilakukan validasi dan / atau sudah berlangsung sejak lama, memberikan hasil yang relatif stabil, dan perubahan tersebut bersifat tetap.
- 5.4.8 Proses produksi dinyatakan tidak valid apabila kriteria valid atau valid dengan catatan di atas tidak terpenuhi.
- 5.4.9 Validasi ulang dilakukan jika :
- 5.4.9.1 Validasi dinyatakan tidak valid dan telah dilakukan perbaikan terhadap proses dan / atau spesifikasi.
- 5.4.9.2 Terjadi perubahan signifikan terhadap fasilitas, peralatan, proses, dan / atau bahan yang dapat mempengaruhi kualitas produk.
- 5.4.9 Validasi keseluruhan proses: dilakukan mulai dari tahap *dispensing* hingga pengemasan sekunder.
- 5.4.10 Validasi sebagian proses / parsial : dilakukan pada tahapan tertentu dari proses produksi.
- 5.5 Pelaksanaan Validasi Pembersihan:
- 5.6.1 Validasi pembersihan terdiri dari:
- 5.6.1.1 Validasi Metode Analisa Validasi Pembersihan, meliputi :
- a. Residu Zat Aktif
  - b. Residu Mikrobiologi
- 5.6.1.2 Validasi Prosedur Pembersihan
- 5.6.2 Validasi dilakukan secara terjadwal berdasarkan RIV dengan disesuaikan dengan rencana produksi.

<b>INSTRUKSI KERJA</b>	Nomor: QUA06–P001 Rev.00		
	<b>Pelaksanaan Validasi</b>		
Tgl. Berlaku: <b>12 SEP 2024</b>	Tgl. Peninjauan: <b>12 SEP 2027</b>	Paraf: <b>I</b>	

- 5.6.3 Validasi pembersihan dilakukan pada :
- 5.6.3.1 Semua mesin dan peralatan yang bersentuhan langsung dengan bahan aktif yang digunakan pada proses produksi.
  - 5.6.3.2 Prosedur sanitasi Sistem Distribusi Air (DIW (*Deionized Water*) dan WFI (*Water For Injection*))
- 5.6.4 Validasi pembersihan dilakukan pada peralatan dalam rangkaian proses (equipment train) berdasarkan hasil analisa risiko terhadap produk marker yang akan menjadi acuan dalam validasi pembersihan. Rangkaian proses yang dimaksud adalah :
- 5.6.4.1 Proses dispensing
  - 5.6.4.2 Proses mixing
  - 5.6.4.3 Proses pencetakan / pengisian
  - 5.6.4.4 Proses pengemasan primer
- 5.6.5 Parameter penentuan produk marker : pemerian, kelarutan (air, etanol, dan pelarut lain), kemudahan pembersihan (kelarutan bahan pengikat/ soil yang digunakan), dosis maksimum per hari, dosis efektif minimum, besar bets / pemakaian, dan jumlah bets. Selain itu, dapat ditetapkan parameter tambahan, misal toksisitas (LD 50).
- 5.6.6 Untuk mesin dan peralatan dengan merek, jenis, kapasitas, dan material yang sama dapat dilakukan pengelompokan terhadap mesin dan produk yang diproduksi dengan mesin tersebut.
- 5.6.7 Sampling validasi pembersihan dilakukan sebanyak 3 kali berurutan dengan mempertimbangkan jumlah maksimum *champaign* bets produksi.
- 5.6.8 Prosedur pembersihan dinyatakan valid (dapat mengurangi residu sampai tingkat yang dapat diterima) dengan mempertimbangkan potensi efek kumulatif dari beberapa peralatan dalam rangkaian peralatan proses (equipment train) apabila :
- 5.6.8.1 Hasil pemeriksaan secara visual menunjukkan bahwa peralatan tersebut bersih dan tidak terdapat pengotor.
  - 5.6.8.2 Hasil pemeriksaan residu bahan aktif menunjukkan bahwa residu bahan aktif dari produk sebelumnya atau selanjutnya disebut *Maximum Allowable Carry Over* (MACO) ditetapkan berdasarkan batas paling ketat dari ketentuan berikut:

<b>INSTRUKSI KERJA</b>	<b>Nomor:</b> QUA06-P001 Rev.00		 Member of Biofarma Group
	<b>Pelaksanaan Validasi</b>		
<b>Tgl. Berlaku:</b> 12 SEP 2024	<b>Tgl. Peninjauan:</b> 12 SEP 2027	<b>Paraf:</b> !	

- a. *Permitted Daily Exposure (PDE) / Health Based Exposure Limit (HBELs)*  
 PDE merupakan parameter yang ditetapkan berdasarkan evaluasi secara saintifik yang terstruktur dari data farmakologi dan toksikologi. PDE dihitung berdasarkan data preklinik (study toksikologi pada hewan) dan data klinik (farmakologi dan *adverse effects*). MACO dihitung dengan rumus berikut :

$$MACO_p = \frac{PDE_{(x)} \times MBS \times 10^6}{SF \times TDD_{(y)}}$$

$$PDE = \frac{NOAEL \times \text{Weight Adjustment}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

MACO<sub>p</sub> = *Maximum Allowable Carry Over* dihitung pada dosis terapeutik (mg/kg)

MBS = *Minimum Batch Size* dari produk berikutnya (Y)

TDD = *Standart Therapeutic Daily Dose* (TDD) dari produk berikutnya (Y) (mg)

SF = *Safety Factor* (SF) sebagai penetapan batas keamanan

10<sup>6</sup> = Faktor konversi (mg ke kg)

NOAEL = dosis terkecil yang tidak memberikan *adversed effect* (Non Observed Adverse Effect) (mg/kg/day)

Weight Adjustment = (Penyesuaian berat badan: 50 kg)

F1 = Faktor (antara 2 sampai 12) konversi antar spesies

F2 = Faktor untuk menjelaskan variabilitas antar individu (nilai = 10)

F3 = Sebuah faktor variabel untuk menjelaskan durasi studi toksisitas

F4 = Faktor variabel berdasarkan efek/respon yang dijadikan parameter toksisitas

F5 = Faktor variabel berdasarkan jenis dosis literatur yang digunakan

Bentuk Sediaan	<i>Safety Factor</i>
Topikal	10 - 100
Oral	100 - 1,000
Injeksi / Optalmik	1,000 - 10,000

<b>INSTRUKSI KERJA</b>	<b>Nomor:</b> QUA06-P001 Rev.00		 indofarma Member of Biofarma Group
	<b>Pelaksanaan Validasi</b>		
<b>Tgl. Berlaku:</b> 12 SEP 2024	<b>Tgl. Peninjauan:</b> 12 SEP 2027	<b>Paraf:</b> I	

## b. Dosis terapeutik harian

Bila dosis per hari dari produk yang akan dibuat berikutnya dan produk yang telah dibuat sebelumnya diketahui, maka perhitungan MACO dihitung dengan rumus berikut :

$$MACO_T = \frac{MSD_{(X)} \times MBS \times 10^6}{SF \times MDD_{(Y)}}$$

$MACO_T$  = *Maximum Allowable Carry Over* dihitung pada dosis terapeutik (mg/kg)

$MSD$  = *Minimum Single Dose* ( $MSD$ ) dari produk ( $X$ ) yang harus dihilangkan

$MBS$  = *Minimum Batch Size* dari produk berikutnya ( $Y$ )

$MDD$  = *Maximum Daily Dose* ( $MDD$ ) dari produk berikutnya ( $Y$ ) (mg)

$SF$  = *Safety Factor* ( $SF$ ) sebagai penetapan batas keamanan

$10^6$  = Faktor konversi (mg ke kg)

Bentuk Sediaan	<i>Safety Factor</i>
Topikal	10 - 100
Oral	100 - 1,000
Injeksi / Optalmik	1,000 - 10,000

## c. Data toksisitas

Catatan umum : perhitungan ini akan menghasilkan angka *carry over* yang sangat tinggi dan tidak dapat diterima sehingga MACO dibatasi pada 1000 mg/kg.

Data toksisitas dapat digunakan untuk menghitung MACO jika dosis terapeutik tidak tersedia (misal untuk bahan antara atau prekursor) dan dihitung dengan rumus berikut :

$$MACO_{TOX} = \frac{ADI_{(X)} \times 10^6}{MDD_{(Y)}}$$

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

$ADI$  = *Acceptable Daily Intake* dari produk ( $X$ ) yang akan dihilangkan (mg)

$NOEL$  = *No Observable Effect Level* (mg)

<b>INSTRUKSI KERJA</b>	Nomor: QUA06-P001 Rev.00		 indofarma Member of Biofarma Group
	<b>Pelaksanaan Validasi</b>		
Tgl. Berlaku: 12 SEP 2024	Tgl. Peninjauan: 12 SEP 2027	Paraf: !	

d. Batas umum 10 ppm

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

e. Batas visual

Batas visual ditetapkan 100 µg/25 cm<sup>2</sup>.

f. Batas bahan pembersih (jika ada)

Batas residu deterjen ditetapkan dengan cara berikut :

- i. Jika LD50 dari deterjen diketahui dan *maximum daily dose* dari produk berikutnya tersedia, MACO dapat dihitung dengan perhitungan NOEL dan ADI seperti penjelasan pada perhitungan data toksisitas.
- ii. Jika tidak ada data untuk *maximum daily dose* dari produk berikutnya, MACO dari deterjen dibatasi menjadi 10 mg/kg.
- iii. Jika deterjen yang digunakan merupakan bahan penolong farmasi, penentuan residu deterjen dapat dilakukan dengan menilai kualitas air bilasan akhir.

5.6.8.3 Hasil pemeriksaan kontaminan mikroba atau selanjutnya disebut *Maximum Allowable Microbial Limits* (MAML) menunjukkan bahwa :

- a. Total *viable aerobic counts* : ≤ 50 cfu/25 cm<sup>2</sup>
- b. Jamur & kapang : ≤ 10 cfu/25 cm<sup>2</sup>
- c. Tidak terdapat mikroorganisme patogen (*E. coli*, *Salmonella* sp., *S. aureus*, *P. aeruginosa*)

5.6.9 Metode yang digunakan untuk menganalisa residu produk marker harus tervalidasi melalui Validasi Metode Analisa Residu Zat Aktif dan Residu Mikrobiologi.

5.6.10 Validasi Metode Analisa Residu Zat Aktif dan Residu Mikrobiologi dinyatakan valid apabila seluruh parameter pengujian memenuhi persyaratan pengujiannya.

5.6.11 *Output* yang dihasilkan dari pelaksanaan validasi adalah pernyataan valid atau tidak valid. Untuk hasil yang tidak valid akan ditetapkan saran, memo atau UP.

5.6.12 Validasi ulang dilakukan jika :

5.6.12.1 Terjadi perubahan prosedur / proses termasuk alat dan bahan desinfektan yang digunakan yang dapat mempengaruhi kualitas hasil pembersihan.

5.6.12.2 Terjadi penambahan jenis item produk yang setelah dilakukan analisa risiko ternyata memberikan skor yang lebih besar sehingga menjadi produk marker pada mesin atau peralatan yang bersangkutan.

<b>INSTRUKSI KERJA</b>	Nomor: QUA06-P001 Rev.00		 indofarma Member of Biofarma Group
<b>Pelaksanaan Validasi</b>			
Tgl. Berlaku: 12 SEP 2024	Tgl. Peninjauan: 12 SEP 2027	Paraf: I	

#### 5.7 Pelaksanaan Validasi *Media fill*:

- 5.7.1 Validasi *media fill* merupakan validasi proses aseptis yang mencakup uji simulasi proses menggunakan media pertumbuhan.
- 5.7.2 Validasi dilakukan secara terjadwal berdasarkan RIV dan disesuaikan dengan rencana produksi.
- 5.7.3 Validasi *media fill* awal dilakukan sebanyak 3 kali uji simulasi berturut-turut yang berhasil per shift, dan diulangi setiap 6 bulan sekali sebanyak 1 kali uji simulasi untuk tiap shift dan proses jika tidak ada perubahan signifikan pada system tata udara, peralatan, proses dan jumlah shift.
- 5.7.4 Validasi *media fill* ulang sebanyak 3 kali uji simulasi berturut-turut, dilakukan jika :
  - 5.7.3.1 Validasi dinyatakan Tidak Valid dan telah dilakukan perbaikan terhadap proses.
  - 5.7.3.2 Terjadi perubahan signifikan pada fasilitas, peralatan, proses, dan / atau bahan, yang dapat mempengaruhi kualitas proses produksi atau produk.
  - 5.7.3.3 Pelaksanaan validasi *media fill* tidak sesuai jadwal pengulangan tiap 6 bulan sekali
- 5.7.5 Validasi dilakukan semirip mungkin dengan proses rutin produksi aseptis dan mencakup semua langkah kritis pada tahap pembuatan dengan menambahkan komparasi kondisi rutin dan intervensi non rutin termasuk komparasi kesesuaian besar bets, kecepatan mesin pada dokumen pelaksanaan validasi *media fill*.
- 5.7.6 Pelaksanaan validasi *media fill* harus menggunakan Catatan Pengolahan Bets *Media fill*.
- 5.7.7 Validasi *media fill* dinyatakan valid dengan ketentuan:
  - 5.7.5.1 Bila mengisi kurang dari 5.000 unit, tidak boleh ditemukan unit tercemar;
  - 5.7.5.2 Bila mengisi 5.000 sampai dengan 10.000 unit :
    - a. Satu (1) unit tercemar hendaklah diikuti dengan investigasi dan pertimbangan untuk mengulang *media fill*
    - b. Dua (2) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi
  - 5.7.5.3 Bila mengisikan lebih dari 10.000 unit :
    - a. satu (1) unit tercemar hendaklah dinvestigasi
    - b. Dua (2) unit tercemar merupakan pertimbangan untuk dilakukan validasi ulang setelah investigasi
- 5.7.8 Apabila pelaksanaan validasi *media fill* tidak sesuai jadwal pengulangan 6 bulan sekali maka harus dibuatkan Catatan Penyimpangan (CP).

<b>INSTRUKSI KERJA</b>		Nomor: QUA06-P001 Rev.00	 <b>indofarma</b> <small>Member of Biofarma Group</small>
<b>Pelaksanaan Validasi</b>			
Tgl. Berlaku: <b>12 SEP 2024</b>	Tgl. Peninjauan: <b>12 SEP 2027</b>	Paraf: <b>!</b>	

5.8 Pelaksanaan Validasi Sistem Komputer:

- 5.8.1 Validasi dilakukan secara terjadwal berdasarkan RIV dengan analisa risiko mutu terlebih dahulu.
- 5.8.2 Validasi sistem komputer dilakukan pada seluruh perangkat lunak serta perangkat keras terutama yang terkait dengan CPOB dan Kualitas Mutu Produk.

5.9 Pelaksanaan Validasi Filter:

- 5.9.1 Validasi filter dilakukan pada saat pengembangan produk.
- 5.9.2 Validasi ulang dilakukan apabila terdapat perubahan formula.

**6 Pustaka**

- 6.1 Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2024. **Cara Pembuatan Obat yang Baik Edisi 2024**, Jakarta : Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- 6.2 Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2020. **Q & A Implementasi Pedoman CPOB 2018**, Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- 6.3 Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, 2013. **Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik 2012**, Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia

**7 Catatan Perubahan**

Revisi	Tanggal Berlaku	Perubahan
00	<b>12 SEP 2024</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Perubahan tatacara penomoran dokumen dari No. XKV01 menjadi QUA06 – P001</li> <li>2. Perubahan logo perusahaan</li> <li>3. Penyesuaian struktur organisasi perusahaan</li> <li>4. Perubahan Pustaka CPOB 2018 menjadi CPOB 2024</li> </ol>

**8 Tinjauan Ulang**

Instruksi kerja ini akan ditinjau ulang setiap 3 tahun sekali atau kurang jika diperlukan oleh General Manager Quality Assurance.

**9 Distribusi**

Salinan ketentuan umum ini secara umum didistribusikan ke Divisi Quality Assurance.