INSTRUKSI KERJA	Nomor: RND03-P007 Rev. 00		indofarma Member of Biofarma Group
Substitusi Bahan Awal			
Tgl. Berlaku: 26 FEB 2024	Tgl. Peninjauan: 26 FEB 2027	Paraf:	

A. PENGESAHAN

Keterangan	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
Disusun oleh	Asman R & D Formulation		20 Feb 2024
Diperiksa oleh	Manager R & D		20 Feb 2024
	Manager Research Support		21 Feb 2024
Disetujui oleh	General Manager R & D		22 Feb 2024
	General Manager Quality Assurance		26 Feb 2024

B. TINJAUAN-ULANG

No.	Parameter Tinjauan Ulang	Masih Sesuai/ Tidak Sesuai	Deskripsi Ketidaksesuaian
1	GMP terkini : ☐ CPOB, CPAKB, CPOTB ☐ ISO 9001 : 2015 ☐ Sistem Jaminan Halal ☐ HACCP ☐ Lainnya, sebutkan :		
2	Persyaratan lain yang relevan Sebutkan :		
3	Kondisi dan proses aktual di area kerja terkait :		

Kesimpulan : Beri tanda √ pada pilihan yang sesuai	☐ Dokumen masih sesuai, tidak perlu revisi ☐ Dokumen sudah tidak sesuai, harus direvisi sebelum jatuh tempo tinjauan ulang berikutnya ☐ Dokumen sudah tidak digunakan	
Ditinjau oleh : General Manager R & D General Manager Quality Control	Tanda tangan : Tanda tangan :	Tanggal : Tanggal :
Disetujui oleh : General Manager Quality Assurance	Tanda tangan :	Tanggal :
Keterangan :		
Tanggal dokumen tidak berlaku :		

INSTRUKSI KERJA	Nomor: RND03-P007 Rev. 00		indofarma Member of Biofarma Group
Substitusi Bahan Awal			
Tgl. Berlaku: 26 FEB 2024	Tgl. Peninjauan: 26 FEB 2027	Paraf:	

1 **Tujuan**

Ketentuan umum 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 Ketentuan Umum ini adalah GM 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: RND03-P007 Rev. 00		indofarma Member of Biofarma Group
Substitusi Bahan Awal			
Tgl. Berlaku: 26 FEB 2024	Tgl. Peninjauan: 26 FEB 2027	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 :

a. CoA

b. GMP

c. DMF (*open & close part*; atau dokumen lain yang setara)

d. MSDS, dan

e. - 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. RND-05. 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 Divisi R & D akan menerbitkan UP setelah diperoleh LHT stabilitas dipercepat (6 bulan) skala pilot untuk diajukan registrasi variasi oleh Divisi Regulatory Affair.

5.2.15 Jika registrasi variasi selesai, maka Divisi R & D akan menerbitkan DLT skala produksi (skala komersial) sesuai dengan perubahan / ketentuan yang telah disetujui oleh BPOM.

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

INSTRUKSI KERJA	Nomor: RND03-P007 Rev. 00		indofarma Member of Biofarma Group
Substitusi Bahan Awal			
Tgl. Berlaku: 26 FEB 2024	Tgl. Peninjauan: 26 FEB 2027	Paraf:	

6 **Tindak Lanjut**

Apabila terjadi penyimpangan hasil dari Ketentuan Umum 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	26 FEB 2024	1. Instruksi kerja ini merupakan terbitan pertama pengganti Ketentuan Umum Substitusi Bahan Awal XFP022 Rev. 03 2. Terdapat perubahan pada prosedur substitusi bahan penolong, penghilangan poin pengajuan UP kedua oleh Divisi Quality Assurance setelah pemenuhan data mutu skala komersial, serta penghilangan poin pelaksanaan registrasi variasi

9 **Tinjauan Ulang**

Ketentuan Umum ini akan ditinjau ulang setiap 2 tahun atau kurang jika diperlukan oleh GM R & D dan GM Quality Assurance.

10 **Distribusi**

10.1 Divisi Quality Assurance
10.2 Divisi R & D
10.3 Divisi Procurement
10.4 Divisi Quality Control
10.5 Divisi SCM
10.6 Divisi Production