

MODUL
MATERI UJIAN PERPINDAHAN JABATAN FUNGSIONAL
PENGAWAS FARMASI DAN MAKANAN TERAMPIL KE AHLI
PEGAWAI NEGERI SIPIL (PNS) BADAN POM RI



MATA PELAJARAN :
PEDOMAN CARA BERLABORATORIUM YANG BAIK

BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
2012

BAB I PENDAHULUAN

I.1. Deskripsi Singkat

Dalam Modul ini dibahas cara berlaboratorium yang baik berkaitan dengan proses pengorganisasian dan kondisi kegiatan laboratorium yang direncanakan, dilaksanakan, dipantau, direkam dan dilaporkan. “Good Laboratory Practice” atau GLP adalah suatu cara pengorganisasian laboratorium dalam proses pelaksanaan pengujian, fasilitas, tenaga kerja dan kondisi yang dapat menjamin agar pengujian dapat dilaksanakan, dimonitor, dicatat dan dilaporkan sesuai standar nasional/internasional serta memenuhi persyaratan keselamatan dan kesehatan.

I.2. Tujuan Pembelajaran Umum (TPU)

Setelah mempelajari modul ini para peserta diharapkan mampu menjawab dan mengaplikasikan hal-hal yang menyangkut tentang cara berlaboratorium yang baik. Penerapan GLP bertujuan untuk meyakinkan bahwa data hasil uji yang dihasilkan telah mempertimbangkan :

- Perencanaan dan pelaksanaan yang benar (*Good Planning and execution*)
- Praktek pengambilan sampel yang baik (*Good Sampling Practice*)
- Praktek melakukan analisa yang baik(*Good Analytical Practice*)
- Praktek melakukan pengukuran yang baik (*Good Measurement Practice*)
- Praktek mendokumentasikan hasil pengujian/data yang baik (*Good Documentation Practice*)
- Praktek menjaga akomodasi dan lingkungan kerja yang baik (*Good Housekeeping Practice*).

Laboratorium pengujian yang menerapkan GLP dapat menghindari kekeliruan atau kesalahan yang mungkin timbul, sehingga menghasilkan data yang tepat, akurat dan tak terbantahkan, yang pada akhirnya dapat dipertahankan secara ilmiah maupun secara hukum. Sebagai alat manajemen, GLP bukan merupakan bagian dari ilmu pengetahuan ilmiah namun hanya merupakan pelengkap dalam praktek berlaboratorium untuk mencapai mutu data hasil uji yang konsisten.

I.3. Tujuan Pembelajaran Khusus (TPK)

Setelah mempelajari modul ini, para peserta ujian diharapkan dapat menyelesaikan soal ujian yang berhubungan cara berlaboratorium yang baik mencakup pedoman, persyaratan teknis dan cara/prosedur pengelolaan laboratorium.

I.4. Materi Bahasan

Materi bahasan mata pelajaran ini terdiri dari 14 (empat belas) kategori pertanyaan yang meliputi:

- 1) Organisasi Laboratorium
- 2) Tenaga Kerja (Personel)
- 3) Keselamatan (*Safety*)
- 4) Sistem Mutu
- 5) Kondisi Akomodasi dan Lingkungan
- 6) Metode Pengujian Dan Kalibrasi Serta Validasi Metode
- 7) Peralatan, Instrumen, Pereaksi dan Perangkat Laboratorium Lainnya
- 8) Kontrak
- 9) Pengambilan Contoh (Sampling)

- 10) Penanganan Barang yang Diuji
- 11) Jaminan Mutu Hasil Pengujian
- 12) Pelaporan Hasil
- 13) Dokumentasi dan Rekaman
- 14) Inspeksi dan Assesmen

BAB II

Pedoman Cara Berlaboratorium yang Baik

Pengawasan Obat dan Makanan sebagai bagian integral dari pembangunan kesehatan dewasa ini dan di masa mendatang senantiasa menghadapi lingkungan strategis yang sangat dinamis. Globalisasi ekonomi, kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi serta kesepakatan-kesepakatan regional maupun internasional seperti harmonisasi ASEAN, ASEAN Free Trade Area (AFTA), ASEAN-China Free Trade Area (ACFTA) mempunyai konsekuensi dan implikasi yang signifikan pada Sistem Pengawasan Obat dan Makanan (SISPOM). Selain itu harmonisasi dalam standar yang diterapkan dalam praktek di laboratorium selalu berkembang dan perlu penyesuaian sehingga keabsahan hasil uji dapat terus dipertahankan dan memperoleh kepercayaan dari berbagai pihak.

Dalam mengantisipasi kondisi tersebut Badan POM menyusun Arah Kebijakan tahun 2010-2014, antara lain mewujudkan Laboratorium Badan POM yang handal. Selaras dengan arah kebijakan tersebut, strategi telah disusun yaitu salah satunya adalah penguatan sistem, sarana, dan prasarana laboratorium Obat dan Makanan, diselenggarakan melalui fokus prioritas :

- Pemantapan penerapan *Quality Management System* dan persyaratan *Good Laboratory practices* (GLP) terkini.
- Peningkatan sarana dan prasarana laboratorium di pusat dan daerah, sesuai dengan kemajuan IPTEK.
- Pemenuhan peralatan laboratorium sesuai standar GLP terkini.
- Peningkatan kompetensi SDM Laboratorium.

Pusat Pengujian Obat dan Makanan Nasional merupakan salah satu laboratorium di Badan POM yang menjadi pusat rujukan dari laboratorium di daerah (*Top Referral Laboratory*). Dalam melaksanakan tugas dan fungsinya, dan searah dengan arah kebijakan Badan POM, laboratorium menerapkan standar yang diakui secara internasional yaitu ISO/IEC 17025: 2005 (Standard kompetensi untuk akreditasi laboratorium pengujian dan kalibrasi). Disamping ISO/IEC 17025: 2005, diperlukan pula suatu pedoman yang secara rinci mengatur semua kegiatan dan persyaratan yang harus diterapkan di laboratorium sehingga dalam prakteknya dapat memenuhi persyaratan internasional.

Pedoman tersebut disusun dalam bentuk Pedoman Cara Berlaboratorium yang Baik, untuk diterapkan di Pusat Pengujian Obat dan Makanan Nasional, dan laboratorium di Badan Pengawas Obat dan Makanan yang berada diseluruh provinsi Republik Indonesia. Pedoman tersebut sebagian besar diadopsi dari "*WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories*". Sampai saat ini laboratorium Hewan Percobaan, Produk Biologi dan Bioteknologi selengkapnya berada di laboratorium Pusat Pengujian Obat dan Makanan Nasional, sebagian lagi sudah berada di Balai Besar Pengawas Obat dan Makanan, sehingga buku pedoman ini dilengkapi dengan suplemen agar dapat memenuhi kebutuhan penerapan Cara Berlaboratorium yang Baik di Pusat Pengujian Obat dan Makanan Nasional, yang terdiri dari :

- Suplemen 1 : Laboratorium Mikrobiologi dan Biologi
- Suplemen 2 : Laboratorium Bioteknologi
- Suplemen 3 : Laboratorium Hewan Percobaan

Beberapa persyaratan dalam pedoman ini juga dipersyaratkan dalam ISO/IEC 17025:2005, persyaratan ini diintegrasikan sedemikian rupa sehingga dapat saling melengkapi dan tidak bertentangan. Beberapa hal yang terdapat dalam pedoman tetapi tidak terdapat ISO/IEC 17025, misal tentang Kesehatan Lingkungan dan Keamanan Kerja, jika perlu dapat dimasukkan ke dalam Panduan Mutu Laboratorium dalam klausul tambahan. Pedoman ini

juga dilengkapi dengan dokumen tambahan terkait yang berupa prosedur operasional baku (POB) dan instruksi kerja (IK).

DAFTAR ISTILAH

Definisi di bawah ini dipakai sebagai istilah yang digunakan dalam pedoman ini. Istilah tersebut dapat mempunyai arti lain dalam konteks lain.

kriteria keberterimaan hasil analisis

Indikator yang telah ditetapkan sebelumnya dan didokumentasikan dimana hasil dinyatakan memenuhi atau tidak memenuhi batas yang ditunjukkan dalam spesifikasi.

akurasi

Tingkat kesepakatan hasil uji dengan nilai benar atau kedekatan hasil yang diperoleh terhadap nilai benar dengan menggunakan prosedur tertentu.

Catatan: biasanya ditetapkan terhadap sampel dari bahan yang diuji yang telah disiapkan untuk penetapan akurasi kuantitatif. Akurasi sebaiknya ditetapkan pada rentang tertentu dari prosedur analisis. Secara umum dapat diterima menggunakan "spiked" placebo yang berisi sejumlah atau konsentrasi baku pembandingan yang telah diketahui.

zat aktif farmasi (API)

Setiap bahan atau campuran bahan yang ditujukan untuk digunakan dalam produksi sediaan farmasi dan juga digunakan sebagai zat aktif dalam sediaan farmasi. Bahan tersebut ditujukan untuk memberikan aktifitas farmakologi atau efek langsung lain dalam diagnosa, penyembuhan, perbaikan, pengobatan, atau pencegahan penyakit atau untuk mempengaruhi struktur dan fungsi tubuh

laporan hasil analisis

Laporan hasil analisis umumnya termasuk uraian prosedur uji, hasil analisis, diskusi dan kesimpulan dan atau rekomendasi untuk satu atau lebih sampel yang dikirim untuk pengujian.

lembar kerja analisis

Formulir, buku kerja pengujian atau peralatan elektronik (*e-records*) untuk merekam informasi sampel, pereaksi dan pelarut yang digunakan, prosedur uji, perhitungan, hasil dan informasi atau komentar lain yang terkait (Lihat Bab 3, sub bab 15).

bets (atau lot)

Jumlah bahan awal yang ditetapkan, bahan pengemas atau produk yang diproses dalam proses tunggal atau proses berseri yang diharapkan homogen. Dimungkinkan untuk membagi satu bets menjadi sejumlah sub-bets yang kemudian akan membentuk bets akhir yang homogen. Dalam hal sterilisasi akhir ukuran bets ditetapkan sesuai kapasitas otoklaf. Dalam produksi yang berkelanjutan bets tersebut harus berhubungan dengan produksi yang ditetapkan, dikarakterisasi terhadap homogenitas yang diharapkan. Ukuran bets dapat ditetapkan sebagai jumlah yang pasti atau sebagai jumlah yang diproduksi dalam jangka waktu tertentu.

nomor bets (atau nomor lot)

Kombinasi nomor dan atau huruf pada label yang diidentifikasi secara unik, dapat membedakan suatu bets, catatan bets dan sertifikat analisis terkait dan lain lain (1)

kalibrasi

Serangkaian kegiatan yang menetapkan hubungan antara nilai yang dinyatakan oleh instrumen atau sistem pengukuran (terutama penimbangan), pencatatan dan pengendalian, atau nilai yang ditunjukkan oleh bahan ukur dan nilai yang diketahui sesuai dengan bahan pembandingan di bawah kondisi tertentu. Batas keberterimaan hasil pengukuran sebaiknya ditetapkan

sertifikat analisis

Daftar prosedur uji yang digunakan untuk sampel tertentu dengan hasil dan kriteria keberterimaan yang digunakan. Hal ini menunjukkan sampel sesuai atau tidak dengan spesifikasinya.

bahan pembanding bersertifikat

Bahan pembanding, yang dikarakterisasi dengan prosedur absah secara metrologi untuk satu atau lebih sifat tertentu, dilengkapi dengan sertifikat yang berisi informasi nilai sifat tertentu, nilai ketidakpastian yang menyertainya dan pernyataan ketertelusuran metrologi.

uji kesesuaian

Analisis zat aktif farmasi, bahan tambahan farmasi, bahan pengemas atau produk farmasi terhadap persyaratan monografi farmakope atau spesifikasi pemasaran yang disetujui

sampel kontrol

Sampel yang digunakan untuk lanjutan prosedur pengujian akurasi dan presisi. Sebaiknya mempunyai kesamaan matriks dengan sampel yang dianalisis. Sampel tersebut mempunyai nilai yang ditetapkan terkait dengan ketidakpastian

kualifikasi rancangan

Koleksi terdokumentasi dari kegiatan yang menetapkan spesifikasi fungsional dan operasional dari suatu instrumen dan kriteria untuk seleksi vendor, berdasarkan tujuan penggunaan instrument.

Catatan: seleksi dan pembelian instrumen baru sebaiknya mengikuti proses keputusan berdasarkan kebutuhan manajemen teknis. Ketika merancang fasilitas laboratorium baru, spesifikasi rancangan dan persyaratan pelayanan sebaiknya disetujui antara manajemen dan pemasok yang disetujui serta didokumentasikan.

cara produksi yang baik

Bagian dari jaminan mutu yang memastikan bahwa produk farmasi diproduksi secara konsisten dan dikendalikan terhadap acuan mutu yang sesuai dengan persyaratan otorisasi pemasaran. (1).

kualifikasi instalasi

Kinerja pengujian untuk memastikan bahwa penggunaan peralatan analisis dalam laboratorium telah dipilih dan dipasang dengan benar dan sesuai, serta dan berfungsi sesuai spesifikasi yang ditetapkan .

pabrik

perusahaan yang melakukan kegiatan seperti produksi, , pengemasan, pengujian, pengemasan kembali, pelabelan dan atau pelabelan kembali produk farmasi (1).

otorisasi pemasaran (lisensi produk, sertifikat registrasi)

dokumen resmi yang dikeluarkan oleh otoritas regulator obat yang kompeten, yang melakukan otorisasi pemasaran atau distribusi produk farmasi di beberapa negara tujuan setelah melalui evaluasi keamanan, efikasi dan mutu. Dalam batasan mutu, yang disepakati antar negara, berkaitan dengan komposisi dan formulasi rinci dari produk farmasi serta persyaratan mutu produk dan bahan pengisinya. Termasuk di dalamnya rincian pengemasan, pelabelan, kondisi penyimpanan, umur simpan dan kondisi penggunaan yang disetujui.

ketidakpastian pengukuran

Parameter non-negatif yang mengkarakterisasi sebaran nilai kuantitas yang diakui terhadap yang diukur (analit), berdasarkan informasi yang digunakan (4).

ketertelusuran metrologi

Sifat hasil pengukuran merupakan hasil yang berkaitan dengan suatu pembanding melalui

rantai kalibrasi yang tidak terputus, terdokumentasi dan masing-masing memberikan kontribusi terhadap ketidakpastian pengukuran.

Kualifikasi Operasional (KO)

verifikasi yang terdokumentasi dimana peralatan analitik dapat berfungsi sesuai tujuan penggunaan pada semua rentang pengoperasian yang diantisipasi.

hasil Tidak Memenuhi Syarat (TMS)

Seluruh hasil uji yang berada di luar spesifikasi atau kriteria keberterimaan yang ditetapkan dalam produk dossier, dokumen induk, farmakope atau oleh pabrik (5).

bahan tambahan farmasi

Suatu zat, selain bahan farmasi aktif (API), yang telah tepat dievaluasi untuk keselamatan dan termasuk dalam sistem pengiriman obat untuk:

- membantu dalam pengolahan sistem pengiriman obat-obatan selama proses produksinya;
- melindungi, mendukung atau meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas atau penerimaan pasien;
- membantu identifikasi produk farmasi, atau
- meningkatkan setiap atribut lain dari keselamatan secara keseluruhan dan efektivitas obat selama masa penyimpanan atau penggunaan (6,7).

produk

farmasi

Setiap bahan atau produk yang dimaksudkan untuk digunakan manusia atau hewan, yang disajikan dalam bentuk sediaan jadi atau sebagai bahan awal untuk digunakan dalam bentuk sediaan tertentu, yang dikontrol oleh undang-undang farmasi di negara pengekspor dan / atau negara pengimpor (1).

kualifikasi unjuk kerja

Verifikasi terdokumentasi bahwa peralatan analisa secara konsisten memberikan hasil keberulangan sesuai spesifikasi dan parameter yang ditetapkan selama periode waktu kualifikasi unjuk kerja.

baku pembanding primer

Suatu zat yang secara luas diakui memiliki kualitas yang sesuai dalam konteks tertentu, dan kadar isi yang ditetapkan diterima tanpa memerlukan perbandingan dengan zat kimia lain (8).

Catatan: Baku pembanding kimia resmi (Farmakope) dianggap baku pembanding primer. Produsen, harus referensi utama. Produsen A, dengan tidak adanya zat referensi farmakope, harus membentuk suatu zat acuan utama.

kualifikasi

peralatan

Kegiatan dalam rangka pembuktian dan pendokumentasian bahwa setiap peralatan analisis sesuai dengan spesifikasi yang dibutuhkan dan berfungsi sesuai untuk tujuan yang telah ditetapkan. (lihat Bagian Dua, bagian 12).

sistem manajemen mutu

Infrastruktur yang sesuai, meliputi struktur organisasi, prosedur, proses dan sumber daya, dan tindakan sistematis yang diperlukan untuk menjamin dengan tingkat kepercayaan yang cukup bahwa suatu produk atau jasa memenuhi persyaratan kualitas yang diberikan (lihat Bagian Pertama, bagian 2).

kontrol

kualitas

Semua tindakan yang dilakukan, termasuk pengaturan spesifikasi, sampling, pengujian dan clearance analitis, untuk memastikan bahwa bahan baku, antara, bahan kemasan dan

produk jadi farmasi sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan untuk identitas, kekuatan, kemurnian dan karakteristik lain.

manual mutu

Buku pegangan yang menggambarkan berbagai unsur sistem manajemen mutu untuk menjamin mutu hasil uji yang dihasilkan oleh laboratorium (lihat Bagian Pertama, bagian 2,1-2,2).

kualitas unit (s)

Unit organisasi, independen terhadap produksi, yang memenuhi jaminan kualitas dan tanggung jawab pengendalian mutu. Hal ini bisa dalam bentuk jaminan kualitas dan kontrol kualitas yang terpisah atau bersifat individu atau kelompok, tergantung pada ukuran dan struktur organisasi.

baku pembanding

Bahan yang cukup homogen dan stabil terkait dengan satu atau lebih sifat tertentu, yang telah dibuat sesuai penggunaannya dalam proses pengukuran (4).

bahan pembanding (atau standar)

Bahan otentik, seragam yang dimaksudkan untuk digunakan dalam uji kimia dan fisika tertentu, dimana spesifikasinya dibandingkan dengan pengujian produk tertentu, dan memiliki tingkat kemurnian yang sesuai dengan penggunaannya (8).

baku pembanding sekunder

Suatu senyawa/bahan yang mempunyai karakteristik yang digunakan dan / atau dikalibrasi dibandingkan dengan baku pembanding primer. Tingkat karakterisasi dan pengujian baku pembanding sekunder mungkin lebih rendah dibanding baku pembanding primer (8). Catatan: Seringkali disebut sebagai baku kerja "in house".

tanda tangan (ditandatangani)

Rekaman individu yang melakukan tindakan atau pemeriksaan tertentu. Catatan ini dapat berupa inisial, tanda tangan lengkap, segel pribadi atau tanda tangan elektronik otentik dengan pengaman.

spesifikasi

Persyaratan rinci (kriteria keberterimaan dari suatu prosedur pengujian) bahan atau produk farmasi harus sesuai untuk memastikan kualitas yang sesuai.

Prosedur Operasional Baku (POB)

Prosedur tertulis yang berisi instruksi untuk melakukan kegiatan, baik umum maupun khusus.

ketidakpastian baku

Ketidakpastian hasil pengukuran yang dinyatakan sebagai simpangan baku (9).

uji kesesuaian sistem

Uji yang dilakukan untuk memastikan bahwa prosedur analisa telah memenuhi kriteria keberterimaan yang ditetapkan pada saat validasi metode. Uji ini dilakukan sebelum prosedur analisa digunakan dan harus diulang secara teratur, untuk memastikan bahwa kinerja sistem dapat diterima atau telah sesuai pada saat pengujian.

validasi prosedur analisis

Proses terdokumentasi yang menunjukkan suatu prosedur analisis(metode) telah sesuai

dengan tujuan penggunaannya.

verifikasi prosedur analisis

Proses yang menunjukkan bahwa metode resmi atau prosedur analisa tervalidasi yang dilakukan pertama kali menggunakan peralatan dan peraksi yang tersedia sesuai dengan tujuan penggunaannya.

verifikasi kinerja

Prosedur uji yang diterapkan secara teratur terhadap sistem (misalnya sistem kromatografi cair) untuk menunjukkan konsistensi respon.

Bagian I. Manajemen dan infrastruktur

1. Organisasi dan manajemen

- 1.1 Laboratorium merupakan bagian dari organisasi yang berwenang, berfungsi dan dapat diminta pertanggung jawaban secara legal.
- 1.2 Laboratorium harus diorganisir dan beroperasi sesuai dengan persyaratan yang diatur dalam pedoman ini.
- 1.3 Laboratorium harus:
 - a. memiliki personel manajerial dan teknis dengan wewenang dan sumber daya yang dibutuhkan untuk melaksanakan tugas dan untuk mengidentifikasi terjadinya penyimpangan dari sistem manajemen mutu atau prosedur untuk melakukan pengujian dan / atau kalibrasi, validasi dan verifikasi, dan untuk mengawasi tindakan pencegahan atau meminimalkan penyimpangan tersebut.
 - b. memiliki pengaturan untuk memastikan bahwa manajemen dan personel tidak terpengaruh pada tekanan komersial, politik, keuangan dan tekanan lainnya atau konflik kepentingan yang dapat mempengaruhi kualitas kerja mereka;
 - c. mempunyai kebijakan dan prosedur untuk memastikan kerahasiaan:
 - Informasi hasil pengujian dan tidak boleh ditujukan untuk kepentingan komersial
 - penyampaian hasil / laporan pengujian serta melindungi data dalam arsip (*print out* dan elektronik)
 - d. menetapkan organisasi dan struktur manajemen dengan bantuan bagan organisasi dan posisinya dalam organisasi induk serta hubungan antara manajemen, operasi teknis, layanan pendukung dan sistem manajemen mutu;
 - e. menetapkan tanggung jawab, wewenang dan hubungan timbal balik dari semua personel yang mengelola, melaksanakan atau memverifikasi pekerjaan yang mempengaruhi mutu pengujian dan / atau kalibrasi, validasi dan verifikasi metode dan alat;
 - f. memastikan penanggung jawab yang tepat, terutama penunjukan unit khusus untuk jenis obat tertentu;
 - g. menunjuk deputi sebagai personel pengganti untuk manajemen inti dan personel dengan keahlian khusus;
 - h. memberikan supervisi yang memadai untuk staf, termasuk peserta latih, oleh personel yang menguasai pengujian dan / atau kalibrasi, validasi dan verifikasi metode dan prosedur, termasuk tujuannya dan asesmen hasil uji;
 - i. memiliki manajemen yang bertanggung jawab menyeluruh untuk kegiatan teknis dan penyediaan sumber daya yang dibutuhkan agar terjamin mutu operasional laboratorium yang dipersyaratkan;

- j. menunjuk seorang anggota staf sebagai manajer mutu, yang disamping tugas lainnya, memastikan operasional laboratorium sesuai dengan sistem manajemen mutu. Manajer mutu yang ditunjuk harus mempunyai akses langsung ke manajemen tertinggi yang menetapkan kebijakan atau sumber daya laboratorium;
 - k. memastikan alur informasi yang memadai antara staf di semua tingkatan; staf harus menyadari relevansi dan pentingnya kegiatan mereka;
 - l. memastikan ketertelusuran penerimaan sampel, tahapan pengujian, serta penyelesaian laporan pengujian;
 - m. memelihara kemutakhiran kumpulan dari semua spesifikasi dan dokumen terkait (*print out* atau elektronik) yang digunakan di laboratorium; dan
 - n. memiliki prosedur keselamatan yang sesuai (lihat Bagian IV).
- 1.4 Laboratorium harus memelihara catatan yang terkait dengan fungsi-fungsi berikut:
- a. menerima, mendistribusikan dan mengawasi pengiriman sampel ke unit khusus; dan
 - b. menyimpan rekaman semua sampel yang masuk dan dokumen yang menyertainya.
- 1.5 Dalam laboratorium yang besar harus dijamin komunikasi dan koordinasi antara staf yang terlibat dalam pengujian sampel yang sama di unit yang berbeda.

2. Sistem manajemen mutu

- 5.1 Manajemen laboratorium harus menetapkan, menerapkan dan memelihara sistem manajemen mutu sesuai dengan ruang lingkup kegiatan laboratorium, termasuk jenis, rentang dan volume pengujian dan / atau kalibrasi, validasi dan verifikasi kegiatan yang dilakukan. Manajemen laboratorium harus memastikan bahwa kebijakan, sistem, program, prosedur dan instruksi yang dikembangkan sesuai kebutuhan agar laboratorium mampu menjamin mutu hasil pengujian secara terus-menerus. Dokumentasi yang digunakan dalam sistem manajemen mutu harus dikomunikasikan dan tersedia bagi, dipahami dan dilaksanakan oleh personel yang tepat.
- 5.2 Panduan mutu harus berisi minimal:
- a. pernyataan kebijakan mutu, termasuk paling sedikit hal berikut ini:
 - pernyataan manajemen laboratorium terkait dengan tujuan dari standar pelayanan yang akan diberikan;
 - komitmen untuk menetapkan, menerapkan dan memelihara sistem manajemen mutu yang efektif;
 - komitmen manajemen laboratorium pada praktek profesional yang baik dan pada mutu pengujian, kalibrasi, validasi dan verifikasi;
 - komitmen manajemen laboratorium untuk sesuai dengan pedoman ini;
 - persyaratan bahwa seluruh personel berkaitan dengan aktivitas pengujian dan kalibrasi dalam laboratorium memahami sistem dokumentasi mutu dan memahami kebijakan mutu dan menerapkan prosedur dalam pekerjaan mereka;
 - b. memasukkan struktur laboratorium (bagan organisasi);
 - c. kegiatan operasional dan fungsional untuk mempertahankan mutu, sehingga pengembangan dan batas tanggung jawab ditetapkan dengan jelas;

- d. hirarki struktur dokumentasi yang digunakan dalam sistem manajemen mutu laboratorium;
 - e. prosedur umum jaminan mutu internal;
 - f. acuan untuk prosedur jaminan mutu yang spesifik untuk setiap pengujian;
 - g. informasi, kualifikasi yang sesuai, pengalaman dan kompetensi yang dibutuhkan;
 - h. informasi untuk pelatihan dasar sebelum dan pada saat bekerja;
 - i. kebijakan audit internal dan eksternal serta kaji ulang manajemen;
 - j. kebijakan dan prosedur yang diinformasikan kepada staf tentang tindakan perbaikan dan pencegahan sebagai konsekuensi dari penyimpangan yang terdeteksi;
 - k. kebijakan untuk menangani pengaduan;
 - l. kebijakan untuk memilih, menetapkan dan menyetujui prosedur pengujian;
 - m. kebijakan untuk penanganan hasil yang tidak memenuhi syarat;
 - n. kebijakan untuk menggunakan baku pembanding dan bahan pembanding yang sesuai;
 - o. kebijakan untuk berpartisipasi dalam skema uji profisiensi dan uji kolaborasi serta evaluasi kinerja;
 - p. kebijakan untuk memilih layanan jasa dan pemasok.
- 5.3 Laboratorium harus menetapkan, menerapkan dan memelihara prosedur operasional baku (POB) tertulis yang resmi, termasuk, tapi tidak terbatas pada operasi administrasi dan teknis, seperti:
- a. persyaratan personel, kualifikasi, pakaian, pelatihan, dan kebersihan;
 - b. pengendalian perubahan;
 - c. pembelian dan penerimaan bahan (misalnya sampel, pereaksi);
 - d. pengadaan, penyiapan dan pengendalian baku pembanding dan bahan pembanding (8);
 - e. pelabelan internal, karantina dan penyimpanan bahan;
 - f. kualifikasi peralatan (10);
 - g. kalibrasi peralatan;
 - h. pemeliharaan pencegahan dan verifikasi instrumen dan peralatan;
 - i. pengambilan sampel, jika dilakukan oleh laboratorium, dan pemeriksaan secara visual;
 - j. pengujian sampel dengan penjelasan dari metode dan peralatan yang digunakan;
 - k. hasil yang menyimpang dan tidak memenuhi syarat;
 - l. validasi prosedur pengujian;
 - m. verifikasi prosedur Farmakope atau prosedur pengujian yang tervalidasi;
 - n. pembersihan fasilitas laboratorium termasuk meja kerja, peralatan, tempat kerja, ruang bersih (aseptik), alat gelas;
 - o. pemantauan kondisi lingkungan, misalnya suhu dan kelembapan;
 - p. pemantauan suhu kondisi penyimpanan;

- q. pembuangan pereaksi, pelarut sampel;
 - r. tindakan keamanan.
- 5.4 Efektivitas sistem manajemen mutu harus dikaji ulang secara sistematis dan berkala (internal dan, apabila memungkinkan dengan audit/inspeksi eksternal) untuk memastikan kesesuaian yang berlanjut dengan persyaratan sistem dan untuk menerapkan tindakan perbaikan dan pencegahan yang diperlukan. Manajer mutu bertanggung jawab untuk perencanaan dan mengorganisir audit internal yang ditujukan kepada semua elemen sistem manajemen mutu. Kajian tersebut harus direkam dengan rinci termasuk setiap tindakan perbaikan dan pencegahan yang diambil.
- 5.5 Laporan kaji ulang manajemen mutu harus dilakukan secara teratur (setidaknya sekali setiap tahun), meliputi :
- a. laporan audit internal dan eksternal atau inspeksi dan setiap tindak lanjut yang diperlukan untuk memperbaiki setiap kekurangan;
 - b. hasil investigasi yang berasal dari hasil pengaduan yang diterima, hasil yang tidak memenuhi spesifikasi atau penyimpangan hasil yang dilaporkan dalam uji kolaborasi dan/atau uji profisiensi;
 - c. tindakan perbaikan dilaksanakan dan pencegahan dilakukan sebagai hasil dari investigasi tersebut.

3. Pengendalian dokumen

- 14.1 Dokumentasi merupakan bagian penting dari sistem manajemen mutu. Laboratorium harus menetapkan dan memelihara prosedur untuk mengawasi dan mengkaji semua dokumen (yang dibuat sendiri maupun dari luar) yang menjadi bagian dari dokumentasi mutu. Daftar induk (*master list*) yang menunjukkan status dokumen versi terkini dan distribusi dokumen harus ditetapkan dan selalu tersedia.
- 14.2 Prosedur harus menjamin bahwa:
- (a) setiap dokumen baik dokumen teknis maupun dokumen mutu harus memiliki identitas unik, penomoran dan tanggal ditetapkan;
 - (b) SOP resmi yang sesuai harus tersedia di tempat dimana dilakukan kegiatan, misal di dekat instrumen;
 - (c) dokumen harus dijaga selalu mutakhir dan dikaji ulang sesuai kebutuhan;
 - (d) dokumen yang tidak berlaku harus ditarik dan diganti dengan dokumen yang sudah direvisi dan disahkan;
 - (e) dokumen yang direvisi harus mengacu pada dokumen yang sebelumnya;
 - (f) SOP lama yang tidak berlaku harus diarsipkan untuk memastikan ketertelusuran perubahan prosedur, tetapi semua salinan harus dimusnahkan; dan
 - (g) semua personel terkait harus memahami SOP baru dan SOP hasil revisi yang telah ditetapkan.
- 14.3 Sistem pengendalian perubahan (*change control*) harus tersedia sebagai informasi bagi personel mengenai prosedur baru dan prosedur yang direvisi. Sistem tersebut harus menjamin :
- (a) dokumen hasil revisi harus dibuat oleh pembuat pertama (inisiator) atau personel yang melakukan fungsi yang sama, dikaji dan disahkan pada level yang sama sesuai dokumen asli yang selanjutnya diterbitkan oleh manajer mutu (bagian mutu);

- (b) staf terkait harus mengetahui adanya perubahan prosedur dan tanggal diberlakukannya yang dibuktikan dengan tanda tangan.

4. Rekaman

- a. Laboratorium harus menetapkan dan memelihara prosedur identifikasi, pengumpulan, penyusunan indeks, penelusuran, penyimpanan, pemeliharaan dan pemusnahan, serta akses pada semua rekaman mutu dan rekaman teknis/ilmiyah.
- b. Semua hasil pengamatan termasuk perhitungan dan data yang diperoleh, kalibrasi, rekaman validasi dan verifikasi, dan hasil akhir harus tersimpan dalam rekaman selama jangka waktu yang ditetapkan. Rekaman meliputi data yang dibuat oleh penguji pada lembar kerja, diberi nomor halaman berurutan sesuai lampiran seperti kromatogram, spektra, dan sebagainya. Rekaman setiap pengujian harus berisi informasi yang cukup sehingga jika diperlukan dapat dilakukan pengujian dan/atau hasilnya dapat dihitung kembali. Dalam rekaman harus tercantum identitas personel yang melakukan pengambilan, penyiapan dan pengujian sampel. Rekaman sampel yang digunakan untuk keperluan hukum harus disimpan khusus sesuai dengan peraturan hukum yang berlaku.
- c. Semua rekaman mutu dan rekaman teknis (termasuk laporan pengujian, sertifikat pengujian, lembar kerja) harus jelas, mudah didapatkan kembali, disimpan dalam tempat yang sesuai yang dapat mencegah terjadinya modifikasi, kerusakan atau perubahan dan/atau hilang. Kondisi penyimpanan semua rekaman asli harus dapat menjamin keamanan, kerahasiaan dan aksesnya hanya terbatas bagi personel yang ditetapkan. Tanda tangan dan penyimpanan secara elektronik dapat dilakukan, tetapi dengan akses yang terbatas dan sesuai dengan persyaratan untuk rekaman elektronik.
- d. Rekaman manajemen mutu harus meliputi laporan audit internal (dan eksternal jika ada) dan kaji ulang manajemen, serta rekaman dari semua pengaduan dan hasil investigasinya termasuk rekaman tindakan pencegahan dan perbaikan.

5. Peralatan pengolahan data

- 5.1 Rekomendasi peralatan pengolahan data tersedia pada *Appendix 5 to Annex 4 of the Fortieth report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems (11)*.
- 5.2 Laboratorium yang menggunakan komputer, peralatan otomatis untuk pengujian atau kalibrasi, pengumpulan, pengolahan, perekaman, pelaporan, penyimpanan atau pemanggilan kembali data uji dan/ atau kalibrasi harus memastikan:
 - a. perhitungan dan pemindahan data divalidasi atau diverifikasi secara sistematis;
 - b. perangkat lunak komputer yang dikembangkan oleh pengguna, didokumentasi secara lengkap dan divalidasi atau diverifikasi sesuai dengan fungsinya;
 - c. prosedur ditetapkan dan diimplementasikan untuk melindungi integritas data. Prosedur juga harus memastikan integritas dan kerahasiaan pemasukan atau pengumpulan data, serta penyimpanan, pemindahan dan pengolahan data, namun tidak terbatas pada hal-hal tersebut. Data elektronik harus dilindungi dari akses yang tidak bertanggung jawab dan amendemen tindak lanjut audit harus terjaga;
 - d. komputer dan peralatan otomatis harus dipelihara sesuai fungsinya, dan ditempatkan dalam lingkungan dan kondisi operasional yang diperlukan untuk memastikan integritas data pengujian dan kalibrasi;

- e. prosedur ditetapkan dan diimplementasikan untuk membuat, mendokumentasikan dan mengendalikan perubahan informasi yang disimpan dalam sistem komputerisasi;
- f. data elektronik harus dibuat cadangan secara periodik sesuai prosedur yang didokumentasikan. Data cadangan harus mudah didapatkan kembali dan disimpan dengan cara yang dapat mencegah kehilangan data.

Catatan: Pedoman validasi peralatan pengolahan data mengacu pada dokumen yang diterbitkan oleh the International Society for Pharmaceutical Engineering (12), U.S. Food and Drug Administration (13), European Commission (14), dan the Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe (15).

6. Personel

- 6.1 Laboratorium harus memiliki jumlah personel yang cukup dengan pendidikan yang sesuai, pelatihan, pengetahuan teknis dan pengalaman yang sesuai dengan fungsi yang telah ditetapkan.
- 6.2 Manajemen teknis harus memastikan kompetensi semua personel yang mengoperasikan peralatan tertentu, instrumen atau peralatan lain, melakukan pengujian dan atau kalibrasi, validasi atau verifikasi. Tanggung jawab ini termasuk juga personel yang mengevaluasi hasil, menandatangani laporan pengujian dan sertifikat pengujian.
- 6.3 Personel yang menjalani pelatihan harus disupervisi dan harus diasses pada akhir pelatihan. Personel yang melaksanakan tugas-tugas khusus harus memenuhi kualifikasi yang dipersyaratkan dalam hal pendidikan, pelatihan dan pengalaman.
- 6.4 Personel laboratorium harus merupakan karyawan tetap atau yang dikontrak. Laboratorium harus memastikan bahwa personel teknis tambahan dan personel tambahan untuk pendukung personel inti yang dikontrak, harus disupervisi dan kompeten, serta bekerja sesuai dengan sistem manajemen mutu laboratorium.
- 6.5 Laboratorium harus memelihara uraian tugas terkini untuk semua personel, termasuk pengujian dan/atau kalibrasi, validasi dan verifikasi. Laboratorium juga harus memelihara rekaman yang menjelaskan secara rinci kualifikasi, pelatihan dan pengalaman untuk semua personel teknis.
- 6.6 Laboratorium harus memiliki personel manajerial dan teknis sebagai berikut:
 - a. Kepala Laboratorium (supervisor), harus memiliki kualifikasi sesuai dengan tugas, dengan pengalaman yang luas dalam analisis obat dan makanan serta manajemen laboratorium dalam laboratorium pengawasan mutu obat dan makanan di sektor regulasi atau industri. Kepala Laboratorium bertanggung jawab atas isi dari sertifikat dan laporan pengujian. Selain itu, Kepala Laboratorium berfungsi juga memastikan bahwa:
 - semua personel inti laboratorium harus memiliki kompetensi khusus untuk fungsi yang dipersyaratkan dan tingkatan mereka mencerminkan tanggung jawabnya;
 - kecukupan susunan personel, manajemen dan prosedur pelatihan dikaji secara berkala;
 - manajemen teknis disupervisi secara memadai.
 - b. manajemen teknis mendelegasikan tugas berikut untuk memastikan:
 - pembuatan prosedur kalibrasi, verifikasi dan re-kualifikasi instrumen, tersedianya pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan serta dijalankan sesuai persyaratan;

- program pelatihan regular yang tersedia, diatur untuk memutakhirkan dan meningkatkan keterampilan personel profesional maupun teknisi;
 - pengamanan bahan apa saja yang terkena peraturan golongan bahan berbahaya atau bahan narkotika dan psiktropika yang penggunaannya dikendalikan (lihat Bagian I, seksi 7.12), disimpan di laboratorium dan disupervisi oleh personel yang berwenang;
 - laboratorium pengawasan mutu obat dan makanan secara berkala berpartisipasi dalam skema uji profisiensi yang sesuai dan uji kolaborasi untuk mengasses prosedur pengujian atau baku pembandingan.
- c. penguji, umumnya lulusan di bidang farmasi, kimia analitik, mikrobiologi atau bidang relevan lainnya dengan persyaratan pengetahuan, keterampilan dan kemampuan yang memadai untuk melaksanakan tugas yang ditetapkan oleh manajemen dan melakukan supervisi terhadap teknisi;
- d. Teknisi, harus mempunyai diploma dari sekolah teknik atau kejuruan yang relevan;
- e. Manajer mutu, disamping mempunyai tugas lain, harus memastikan kesesuaian dengan sistem manajemen mutu; mempunyai hubungan langsung dengan pimpinan tertinggi yang membuat kebijakan laboratorium dan penyediaan sumber daya.

Catatan: Semakin banyak pengujian rutin yang dilakukan, semakin banyak diperlukan personel teknis. Untuk pengujian bukan rutin, terutama pengujian dalam rangka investigasi, memerlukan lebih banyak tenaga spesialis yang terkuualifikasi. Perbandingan personel teknis dengan penguji untuk pengujian lingkungan secara rutin pada umumnya 3 : 1 dalam bidang kimia atau fisikokimia dan 5 : 2 untuk laboratorium biologi atau mikrobiologi.

7. Premises

- a. Fasilitas laboratorium mempunyai ukuran, konstruksi dan lokasi yang sesuai. Fasilitas ini dirancang untuk menyesuaikan fungsi dan kegiatan yang dilakukan. Ruang istirahat harus terpisah dari area laboratorium. Ruang ganti dan toilet harus mudah diakses dan sesuai jumlah personel.
- b. Fasilitas laboratorium harus mempunyai peralatan keamanan yang memadai berada di tempat yang sesuai dan terjangkau, harus ditempatkan untuk memastikan kerumahtangga yang baik. Setiap laboratorium dilengkapi dengan peralatan meja kerja yang cukup, ruang kerja, lemari asam dan lain-lain, serta instrumentasi / peralatan.
- c. Kondisi lingkungan, termasuk pencahayaan, sumber energi, suhu, kelembaban, tekanan udara dan lain-lain, disesuaikan dengan fungsi dan kegiatan yang dilakukan. Laboratorium harus memastikan bahwa kondisi lingkungan dimonitor, dikendalikan dan didokumentasikan serta tidak menyebabkan hasil yang tidak valid atau mempengaruhi mutu pengukuran.
- d. Pengecualian khusus harus diberikan dan jika perlu harus terpisah dan merupakan unit/peralatan tersendiri (sebagai sampel isolator, lemari aseptis) untuk menimbang dan menangani senyawa sangat toksik, termasuk senyawa genotoksik. Prosedur harus tersedia untuk mencegah paparan dan kontaminasi.
- e. Fasilitas arsip harus disediakan untuk menjamin penyimpanan yang aman dan mendapatkan kembali seluruh dokumen. Rancangan dan kondisi arsip harus dapat melindungi isi dari kerusakan. Akses terhadap arsip harus dibatasi untuk personel yang ditunjuk.

- f. Prosedur harus tersedia di lokasi bagi pembuangan yang aman untuk berbagai jenis limbah termasuk limbah toksik (kimia dan biologi), pereaksi, sampel, pelarut dan penyaring udara.
- g. Jika dilakukan Pengujian mikrobiologi harus dilaksanakan dalam laboratorium yang dirancang dan dibangun sesuai peruntukannya.
- h. Bila pengujian biologi secara *invivo* (misal uji pirogen dengan kelinci) termasuk dalam ruang lingkup laboratorium, maka ruang hewan uji harus di pisahkan dari area laboratorium lain dengan pintu masuk yang terpisah dan sistem pendingin ruangan(AC).

Fasilitas Penyimpanan di Laboratorium

- i. Fasilitas penyimpanan harus diatur dengan baik untuk penyimpanan sampel, pereaksi dan peralatan.
- j. Fasilitas penyimpanan terpisah harus dikelola untuk penyimpanan yang aman untuk sampel, arsip sampel, pereaksi dan perlengkapan laboratorium, baku dan bahan pembanding Fasilitas penyimpanan harus dilengkapi dengan peralatan untuk menyimpan bahan, jika perlu pada suhu lemari pendingin (2 s/d 8 °C) dan pembeku (-20 °C), serta dikunci. Akses harus terbatas bagi personel yang ditunjuk
- k. Prosedur keamanan yang sesuai harus dibuat dan diterapkan secara hati-hati bila pereaksi beracun dan mudah terbakar disimpan atau digunakan. Laboratorium harus menyediakan ruang atau area terpisah untuk menyimpan bahan mudah terbakar, asam dan basa pekat, asam dan basa pekat dan berasap, amin mudah menguap dan pereaksi lain seperti asam klorida asam nitrat, ammonia dan bromina. Bahan yang mudah terbakar sendiri seperti logam natrium dan kalium harus disimpan terpisah. Persediaan asam, basa dan pelarut dalam jumlah sedikit dapat disimpan di laboratorium, tetapi untuk persediaan utama dari bahan tersebut lebih baik disimpan terpisah dari gedung laboratorium.
- l. Pereaksi yang termasuk dalam peraturan bahan berbahaya atau penggunaannya diawasi seperti bahan narkotik dan psicotropika harus diberi tanda dengan jelas sesuai dengan persyaratan nasional. Bahan tersebut harus disimpan terpisah dari pereaksi lain dalam lemari terkunci. Personel yang bertanggung jawab harus memelihara daftar bahan ini. Kepala setiap unit harus menerima tanggung jawab untuk penyimpanan yang aman bagi pereaksi yang disimpan dalam tempat kerja.
- m. Gas juga harus disimpan dalam ruang tersendiri, jika mungkin terpisah dari bangunan utama. Jika memungkinkan botol gas dihindarkan dari laboratorium dan lebih baik distribusinya melalui penyimpanan gas eksternal. Jika botol gas berada dalam laboratorium, harus dipastikan aman.

Catatan: *Pertimbangan harus diberikan untuk instalasi generator gas.*

8. Peralatan, instrumen dan perangkat laboratorium lainnya

- 8.1 Peralatan, instrumen dan perangkat laboratorium lainnya harus dirancang, dikonstruksi, diadaptasi, ditempatkan, dikalibrasi, dikualifikasi, diverifikasi dan dipelihara sesuai persyaratan yang diberlakukan sesuai lingkungan setempat. Laboratorium harus membeli peralatan dari agen yang dapat memberikan dukungan teknis dan perawatan secara penuh apabila diperlukan.
- 8.2 Laboratorium harus memiliki peralatan pengujian, instrumen dan perangkat lainnya yang dipersyaratkan agar menghasilkan kinerja yang tepat dalam pengujian dan/atau kalibrasi, validasi dan verifikasi (termasuk dalam penyiapan sampel, proses dan analisis data pengujian dan/atau kalibrasi).

- 8.3 Peralatan, instrumen dan perangkat laboratorium lainnya, termasuk yang digunakan untuk pengambilan sampel, harus memenuhi persyaratan laboratorium dan sesuai dengan spesifikasi standar serta harus diverifikasi, dikualifikasi dan/atau dikalibrasi secara berkala (lihat Bagian II, seksi 12)

9. Kontrak

Pembelian Jasa dan Perbekalan

- 9.1 Laboratorium harus punya prosedur untuk pemilihan, pembelian jasa serta perbekalan yang dapat mempengaruhi mutu hasil pengujian.
- 9.2 Laboratorium harus mengevaluasi pemasok barang habis pakai yang kritis, perbekalan dan yang mempengaruhi mutu pengujian, memelihara rekaman hasil evaluasi dan daftar pemasok yang telah menunjukkan kesesuaian terhadap persyaratan laboratorium.

Subkontrak pengujian

- 9.3 Apabila laboratorium melakukan sub kontrak pengujian, termasuk pengujian khusus, subkontrak tersebut harus dilakukan oleh laboratorium yang telah disetujui terhadap lingkup pengujian yang diperlukan. Laboratorium bertanggung jawab melakukan asesmen kompetensi secara periodik terhadap laboratorium yang di kontrak tersebut.
- 9.4 Apabila laboratorium melakukan sub kontrak, maka harus memberitahukan kepada pelanggan secara tertulis bila perlu dimintakan tanda tangan.
- 9.5 Harus ada kontrak tertulis yang menyatakan secara jelas terhadap kewajiban dan tanggung jawab setiap pihak, menetapkan pekerjaan yang dikontrak dan pengaturan teknis ataupun yang berhubungan. Kontrak harus memungkinkan laboratorium untuk mengaudit fasilitas dan kompetensi serta pemberian akses terhadap rekaman laboratorium terkait arsip sampel.
- 9.6 Laboratorium yang dikontrak seharusnya tidak boleh memberikan setiap pengujian yang dipercayakan sesuai kontrak kepada pihak ketiga tanpa evaluasi sebelumnya dan persetujuan yang disepakati .
- 9.7 Laboratorium harus memelihara daftar dan rekaman hasil asesmen kompetensi subkontraktor.
- 9.8 Laboratorium harus bertanggung jawab terhadap semua hasil uji yang dilaporkan termasuk yang dilakukan oleh laboratorium sub kontrak.

Bab II. Bahan, peralatan, instrumen dan perangkat laboratorium lain

10. Pereaksi

- a. Semua pereaksi dan bahan kimia, termasuk pelarut dan bahan yang digunakan dalam pengujian harus sesuai kualitasnya.
- b. Pereaksi harus dibeli dari pemasok yang mempunyai reputasi yang baik, telah disetujui dan harus disertai dengan sertifikat analisis dan lembar data keamanan bahan (MSDS) jika diperlukan.
- c. Dalam penyiapan larutan pereaksi di laboratorium :
- a. Tanggung jawab untuk tugas ini harus secara jelas ditetapkan dalam uraian tugas dari orang yang ditugaskan untuk melaksanakannya, dan
- b. Prosedur tertentu yang digunakan harus sesuai dengan farmakope atau standar lain yang dipublikasikan, jika ada.

Rekaman hasil penyiapan dan standarisasi larutan volumetrik harus disimpan.

- d. Label dari semua pereaksi harus mencantumkan secara jelas:
 - a. isi;
 - b. pabrik;
 - c. tanggal diterima dan tanggal pembukaan wadah;
 - d. konsentrasi, jika ada;
 - e. kondisi penyimpanan, dan
 - f. tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang, seperti yang ditetapkan.
- e. Label larutan pereaksi yang disiapkan di laboratorium harus mencantumkan secara jelas:
 - a. nama;
 - b. tanggal penyiapan dan paraf teknisi/analisis; dan
 - c. tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang, seperti yang ditetapkan.
- f. Label larutan volumetrik yang disiapkan di laboratorium harus mencantumkan secara jelas :
 - a. nama;
 - b. faktor pembakuan.
 - c. tanggal penyiapan dan paraf teknisi/analisis;
 - d. tanggal pembakuan dan paraf teknisi/analisis; dan
 - e. molaritas (atau konsentrasi);
- g. Dalam pengiriman dan pembagian pereaksi:
 - a. jika memungkinkan, pereaksi harus dibawa dalam wadah aslinya; dan
 - b. jika perlu dibagi, harus menggunakan wadah bersih dan label yang sesuai.

Pemeriksaan visual

- h. Semua wadah pereaksi harus diperiksa secara visual untuk memastikan bahwa segel masih utuh, baik ketika dikirim ke gudang maupun ketika didistribusikan ke unit-unit.
- i. Pereaksi yang ditemukan telah berubah harus ditolak, kecuali jika identitas dan kemurnian pereaksi tersebut dapat dikonfirmasi dengan pengujian.

Air

- j. Air harus dianggap sebagai pereaksi. Grade yang tepat harus digunakan untuk pengujian yang spesifik seperti dijelaskan dalam farmakope atau pengujian yang disahkan, jika ada.
- k. Tindakan pencegahan harus diambil untuk menghindari kontaminasi selama pemasokan, penyimpanan dan distribusi.
- l. Kualitas air harus diverifikasi secara rutin untuk memastikan bahwa *grade* air memenuhi spesifikasi yang sesuai.

Penyimpanan

- m. Stok pereaksi harus disimpan dalam gudang di bawah kondisi penyimpanan yang sesuai (suhu kamar, suhu lemari pendingin atau suhu beku). Gudang harus mempunyai persediaan botol, vial, sendok, corong dan label yang bersih, seperti yang dipersyaratkan, untuk pengisian pereaksi dari wadah besar ke wadah yang

lebih kecil. Peralatan khusus mungkin diperlukan untuk memindahkan cairan korosif dengan volume yang lebih besar .

- n. Penanggung jawab gudang bertanggung jawab untuk merawat fasilitas penyimpanan dan inventaris, dan mencatat tanggal kedaluwarsa bahan kimia dan pereaksi. Pelatihan diperlukan untuk menangani bahan kimia dengan hati-hati dan aman.

11. Baku pembanding dan bahan pembanding

- 11.1. Baku pembanding (baku pembanding primer atau baku pembanding sekunder (8)) digunakan untuk pengujian sampel.

Catatan: Baku pembanding farmakope dapat digunakan bila tersedia dan sesuai untuk pengujian. Bila baku pembanding farmakope belum ditetapkan/dibuat maka pabrik harus menggunakan baku pembandingnya sendiri.

- 11.2. Bahan pembanding mungkin diperlukan untuk kalibrasi dan/atau kualifikasi peralatan, instrumen atau perangkat lainnya.

Pendaftaran dan pelabelan

- 11.3. Nomor identifikasi ditetapkan pada semua baku pembanding, kecuali untuk baku pembanding farmakope
- 11.4. Nomor identifikasi baru harus ditetapkan pada setiap betas baru.
- 11.5. Nomor ini harus dibubuhkan pada setiap vial baku pembanding
- 11.6. Nomor identifikasi dicatat pada lembar kerja pengujian setiap kali baku pembanding tersebut digunakan (lihat bab tiga, subbab 15.5). Dalam hal baku pembanding farmakope nomor betas dan/atau pernyataan keabsahannya dilampirkan pada lembar kerja.
- 11.7. Catatan untuk semua baku pembanding dan bahan pembanding dipelihara dan berisi informasi berikut:
- a. nomor identifikasi bahan/material;
 - b. deskripsi yang tepat dari bahan/material;
 - c. sumber/asal
 - d. tanggal penerimaan;
 - e. penandaan betas atau kode identifikasi lainnya;
 - f. tujuan penggunaan dari bahan/material (misalnya sebagai baku pembanding infra merah, sebagai baku pembanding cemaran untuk kromatografi lapis tipis, dsb).
 - g. tempat penyimpanan dalam laboratorium, dan kondisi penyimpanan khusus;
 - h. Setiap informasi lainnya yang diperlukan (misalnya hasil pemeriksaan visual);
 - i. tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang;
 - j. Sertifikat (pernyataan kebenaran betas) baku pembanding farmakope dan

bahan pembanding bersertifikat yang menunjukkan penggunaannya, penulisan jumlah isi, bila dapat diterapkan, dan statusnya (keabsahan). Baku pembanding sekunder disiapkan dan diedarkan oleh pabrik disertai sertifikat analisisnya.

- 11.8. Seseorang harus ditunjuk untuk bertanggung jawab terhadap baku pembanding dan bahan pembanding.
- 11.9. Bila suatu laboratorium pengawasan mutu farmasi nasional diminta untuk membuat baku pembanding untuk digunakan oleh institusi lain, maka harus diadakan suatu unit baku pembanding yang terpisah.
- 11.10. Sebagai tambahan suatu dokumen harus disimpan dimana di dalamnya tercantum semua informasi sifat-sifat dari setiap baku pembanding, termasuk lembar data keamanan bahan (MSDS).
- 11.11. Untuk baku pembanding yang disiapkan di laboratorium, dokumen harus berisi hasil dari semua pengujian dan verifikasi yang digunakan untuk memelihara baku pembanding dan waktu kedaluwarsa atau waktu uji ulang; yang harus diparaf oleh analis yang bertanggung jawab.

Pengujian ulang (monitoring)

- 11.12. Semua baku pembanding disiapkan di laboratorium atau diperoleh dari luar, kecuali baku pembanding farmakope, perhatikan uji ulang pada jangka waktu tertentu secara teratur untuk menjamin bahwa tidak terjadi penurunan kualitas dan kondisi penyimpanan yang sesuai untuk baku atau bahan.
- 11.13. Hasil dari semua pengujian harus direkam dan ditandatangani oleh analis yang bertanggung jawab.
- 11.14. Bila hasil uji ulang baku pembanding tidak memenuhi syarat, pengecekan kembali hasil pengujian yang menggunakan baku pembanding ini pada pengujian sebelumnya harus dilakukan. Sebagai evaluasi luaran hasil pengecekan kembali dan pertimbangan kemungkinan tindakan perbaikan, sebaiknya dilakukan analisis risiko.
- 11.15. Rincian lebih lanjut dalam penanganan dan penyimpanan baku pembanding tercantum dalam ketentuan umum untuk pembuatan, pemeliharaan dan distribusi baku pembanding kimia (8).

12. Kalibrasi, verifikasi kinerja dan kualifikasi peralatan, instrumen dan perangkat lainnya.

- 12.1. Setiap jenis peralatan, instrumen atau perangkat lain yang digunakan untuk pengujian, verifikasi dan / atau kalibrasi harus (bila memungkinkan) diidentifikasi secara unik.
- 12.2. Semua peralatan, instrumen dan perangkat lain yang membutuhkan kalibrasi harus diberi label, kode atau diidentifikasi untuk menunjukkan status kalibrasi dan tanggal saat kalibrasi ulang dilakukan.

- 12.3. Peralatan laboratorium harus dilakukan kualifikasi desain, kualifikasi instalasi, kualifikasi penggunaan dan kualifikasi kinerja (lihat definisi istilah-istilah dalam Daftar Istilah) (10).
- 12.4. Seperti yang berlaku, kinerja peralatan harus diverifikasi pada frekuensi yang tepat berdasarkan suatu rencana yang ditetapkan sebelumnya oleh laboratorium.
- 12.5. Peralatan pengukuran harus dikalibrasi secara teratur menurut rencana yang ditetapkan sebelumnya oleh laboratorium (10).
- 12.6. Prosedur khusus harus dibuat untuk setiap jenis peralatan pengukuran, dengan memperhatikan jenis alat, tingkat penggunaan dan rekomendasi pemasok. Sebagai sampel:
- pH meter diverifikasi dengan larutan dapar standar yang bersertifikat sebelum digunakan;
 - Timbangan harus diperiksa setiap hari menggunakan kalibrasi internal dan secara teratur menggunakan anak timbangan dengan bobot yang sesuai, dan kualifikasi ulang harus dilakukan setiap tahun dengan acuan bobot yang bersertifikat.
- 12.7. Hanya personel yang berwenang yang harus mengoperasikan peralatan, instrumen dan perangkat. Petunjuk terkini dalam penggunaan, pemeliharaan, verifikasi, kualifikasi dan kalibrasi peralatan, instrumen dan perangkat (termasuk setiap petunjuk penggunaan yang relevan yang disediakan oleh pabrik), harus tersedia untuk digunakan oleh personel laboratorium yang terkait bersama dengan jadwal verifikasi dan / atau kalibrasi.
- 12.8. 12.8 Rekaman setiap jenis peralatan, instrumen atau perangkat lain yang digunakan untuk melakukan pengujian, verifikasi dan / atau kalibrasi harus disimpan. Rekaman setidaknya terdiri dari:
- identitas peralatan, instrumen atau perangkat lain;
 - nama pabrik, model, nomor seri atau identifikasi unik lainnya;
 - kualifikasi, verifikasi dan / atau kalibrasi yang diperlukan;
 - lokasi terkini;
 - instruksi peralatan dari pabrik, jika tersedia, atau indikasi lokasinya;
 - tanggal, hasil dan salinan dari laporan, verifikasi dan sertifikat dari semua kalibrasi, pengaturan, kriteria penerimaan dan tanggal kualifikasi, verifikasi dan / atau kalibrasi berikutnya;
 - pemeliharaan yang dilakukan sampai saat ini dan rencana pemeliharaan;
 - riwayat kerusakan, kesalahan pemakaian, modifikasi atau perbaikan.
- Juga direkomendasikan bahwa rekaman harus disimpan dan pengamatan tambahan terhadap waktu penggunaan peralatan, instrumen atau perangkat.
- 12.9. Prosedur harus mencakup panduan untuk penanganan yang aman, pemindahan dan penyimpanan peralatan pengukuran. Pada instalasi ulang, kualifikasi ulang

peralatan diperlukan untuk memastikan bahwa peralatan berfungsi dengan benar pada waktu instalasi.

- 12.10. Prosedur pemeliharaan harus ditetapkan, misalnya pemeliharaan rutin harus dilakukan oleh tim khusus, baik internal maupun eksternal, diikuti dengan verifikasi kinerja.
- 12.11. Peralatan, instrumen dan perangkat lain, baik yang mengalami beban berlebih atau salah penanganan, maupun memberikan hasil yang meragukan, dan menunjukkan cacat atau hasil di luar spesifikasi, harus diperbaiki dan diberi label atau ditandai dengan jelas. Alat tersebut tidak boleh digunakan sampai diperbaiki dan dikualifikasi ulang.
- 12.12. Jika peralatan, instrumen dan perangkat lain berada di luar kontrol langsung dari laboratorium untuk jangka waktu tertentu atau telah mengalami perbaikan berat, laboratorium harus melakukan kualifikasi ulang untuk memastikan kesesuaian penggunaannya.

Catatan: Untuk panduan lebih lanjut mengenai kalibrasi, verifikasi kinerja dan kualifikasi peralatan mengacu kepada:

- a. Prosedur untuk memverifikasi dan kalibrasi refraktometer, termometer yang digunakan dalam penetapan titik leleh/lebur dan potensiometer untuk penetapan pH dan metode untuk verifikasi ketepatan skala pada spektrofotometer ultraviolet, inframerah dan spectrofluorometer dalam *International Pharmacopoeia (17)*;
- b. Pedoman khusus untuk kualifikasi peralatan dielaborasi oleh the *European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL) (18)*; dan
- c. bab umum dari *U.S. Pharmacopoeia on Analytical Instrument Qualification (19)*

13. Ketertelusuran

- Hasil analisis harus tertelusur terhadap baku pembanding primer
- Semua kalibrasi atau kualifikasi instrumen harus tertelusur terhadap bahan pembanding bersertifikat dan juga satuan SI (*ketertelusuran metrologi*)

BAB 3 : PROSEDUR KERJA

14. Sampel masuk

- 11.1. Sampel yang diterima oleh laboratorium dapat dibagi menjadi dua : untuk pengujian kesesuaian atau pengujian investigasi. Sampel untuk pengujian kesesuaian mencakup sampel rutin untuk kontrol, sampel yang diduga tidak sesuai dengan spesifikasi dan sampel yang berhubungan dengan proses *marketing authorization*. Kolaborasi dengan pemberi sampel adalah penting. Dalam hal tertentu, jumlah sampel harus mencukupi sehingga memungkinkan untuk dilakukan uji replikasi/pengulangan (lihat Bagian Tiga, sub bagian 14.5) dan untuk arsip sampel (lihat bab 3, sub bab 19).
- 11.2. Sampel untuk pengujian investigasi berasal dari berbagai sumber, misalnya bea cukai, kepolisian dan dari bagian pengawasan produk. Sampel ini meliputi sampel yang mencurigakan, ilegal atau palsu. Tujuan pengujian ini adalah untuk mengidentifikasi zat atau bahan dalam sampel, dan jika jumlah sampel cukup , maka dilakukan uji kemurnian. Prosedur *screening* harus terdokumentasi dengan baik dan digunakan sebagai konfirmasi jika prosedur analisis memberikan identifikasi yang positif. Penentuan kadar harus menggunakan prosedur analisis kuantitatif yang sesuai. Jika diperlukan, hasil yang dilaporkan disertai dengan nilai ketidakpastian pengukuran (lihat Bab 3, sub bab 18.10).
- 11.3. Umumnya sampel yang masuk dalam laboratorium akan dibagi menjadi 3:
 - a. Untuk pengujian.
 - b. Untuk uji konfirmasi jika diperlukan
 - c. Untuk arsip (dalam hal kasus sengketa)
- 11.4. Jika laboratorium bertanggung jawab untuk pengambilan sampel, bahan atau produk yang selanjutnya akan di uji maka laboratorium harus memiliki rencana pengambilan sampel, prosedur internal untuk sampling, dan tersedia untuk semua analis dan teknisi di laboratorium. Sampel harus mewakili tiap betas dan dalam pengambilan sampel harus terhindar dari kontaminasi dan efek samping lainnya terhadap kualitas sampel. Semua data yang terkait dengan pengambilan sampel harus direkam.

Catatan: Pedoman untuk pengambilan sampel produk farmasi dan bahan terkait telah diadopsi oleh *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* pada pertemuan ke-39 (20).

Uji permintaan

- 11.5. Formulir permintaan uji standar harus diisi dan disertakan pada setiap sampel yang masuk ke laboratorium. Untuk laboratorium pabrik farmasi persyaratan dapat diberikan dalam instruksi produksi utama.
- 11.6. Formulir permohonan pengujian harus menyediakan tempat untuk informasi:
 - a. Nama lembaga atau pengawas yang menyediakan sampel;

- b. Sumber bahan;
 - c. keterangan lengkap sampel, termasuk komposisi, International Nonproprietary Name (INN) (jika tersedia), nama merek (s);
 - d. Dosis dan konsentrasi atau kekuatan, produsen, nomor bets (jika tersedia) dan nomor izin edar;
 - e. Ukuran sampel;
 - f. Tujuan untuk pengujian
 - g. Tanggal pengambilan sampel;
 - h. Jumlah pengiriman dari tempat pengambilan, jika ada;
 - i. Tanggal kedaluwarsa (untuk produk farmasi) atau tanggal uji ulang (untuk API dan bahan tambahan farmasi);
 - j. Spesifikasi yang akan digunakan untuk pengujian;
 - k. Kondisi penyimpanan yang diperlukan.
 - l. Rekaman dari setiap komentar (misalnya ditemukannya perbedaan, bahaya terkait, dll);
- 11.7. Laboratorium harus mengkaji permintaan pengujian untuk memastikan bahwa:
- a. Permintaan dapat didefinisikan dan laboratorium memiliki kemampuan dan sumber daya untuk mengujinya;
 - b. Uji yang sesuai dan/atau metode yang dipilih dan mampu memenuhi permintaan konsumen.

Registrasi dan pelabelan

- 11.8. Semua sampel baru yang diserahkan dan dokumen yang menyertainya (misal: permintaan uji) harus diberi nomor pendaftaran. Nomor pendaftaran dipisahkan berdasarkan dua atau lebih produk, bentuk sediaan yang berbeda, atau bets yang berbeda untuk produk yang sama atau sumber berbeda dengan bets yang sama. Nomor pendaftaran yang unik juga harus diberlakukan pada sampel arsip (lihat Bagian Tiga, sub bagian 20).
- 11.9. Label yang memuat nomor pendaftaran harus ditempelkan pada setiap wadah sampel dengan tidak menutupi tanda atau informasi lain pada sampel.
- 11.10. Data pendaftaran harus disimpan dalam bentuk buku rekaman, kartu dokumen atau peralatan pengolahan data yang berisi:
- a. Nomor pendaftaran sampel;
 - b. Tanggal diterima;
 - c. Unit khusus tempat sampel tersebut diserahkan.

- 11.11. Sampel yang diterima harus diperiksa secara visual oleh staf laboratorium untuk memastikan bahwa label telah sesuai dengan informasi yang terdapat dalam permintaan uji. Temuan harus direkam, diberi tanggal dan ditandatangani. Jika ada perbedaan, atau kondisi sampel rusak, harus segera direkam pada formulir permintaan pengujian. Hal-hal yang meragukan harus segera dirujuk ke penyedia sampel.

Penyimpanan

- 11.12. Sampel sebelum diuji, sampel arsip (lihat Bagian Tiga, sub bagian 20) dan sampel sisa pengujian harus disimpan dengan aman pada kondisi yang sesuai (20,21)

Pengujian

- 11.13. Distribusi sampel ke unit tertentu untuk pengujian ditentukan oleh penanggungjawab.
- 11.14. Pengujian sampel tidak boleh dilakukan sebelum permintaan uji diterima.
- 11.15. Sampel harus tersimpan dengan baik sampai semua dokumen terkait telah diterima.
- 11.16. Permintaan analisis dapat diterima secara verbal (tidak tertulis) hanya dalam keadaan darurat. Semua rincian harus segera direkam sampai konfirmasi tertulis diterima.
- 11.17. Salinan atau duplikat dari semua dokumentasi harus menyertai tiap sampel bernomor ketika dikirim ke unit tertentu.
- 11.18. Pengujian harus dilakukan seperti yang dijelaskan dalam bab III, sub bab 17

15. Lembar kerja analisis

- 15.1. Lembar kerja analisis adalah dokumen internal untuk merekam informasi tentang sampel, prosedur pengujian, perhitungan dan hasil pengujian yang dilakukan oleh penguji. Lembar kerja analisis juga dilengkapi dengan data mentah yang diperoleh dalam analisis.

Tujuan

- 15.2. Lembar kerja analisis berisi bukti dokumen :
- a. untuk mengkonfirmasi bahwa sampel yang diuji sesuai dengan persyaratan, atau
 - b. untuk melengkapi hasil yang berada di luar spesifikasi (lihat Bab III, sub bab 18.1-18.3).

Penggunaan

- 15.3. Lembar kerja analisis yang terpisah, harus digunakan untuk setiap sampel bernomor atau kelompok sampel.

- 15.4. Lembar kerja analisis dari unit yang berbeda terkait dengan sampel yang sama harus digabung.

Isi

- 15.5. Lembar kerja analisis harus menyediakan informasi berikut:
- a. nomor pendaftaran sampel (lihat Bab III, sub bab 14.9);
 - b. penomoran halaman, termasuk jumlah halaman (termasuk lampiran);
 - c. tanggal permintaan uji;
 - d. tanggal mulai dan selesai analisis;
 - e. nama dan tanda tangan penguji;
 - f. deskripsi sampel yang diterima;
 - g. referensi/pustaka untuk spesifikasi dan keterangan lengkap tentang metode uji, termasuk batasannya;
 - h. identitas peralatan pengujian yang digunakan (lihat Bab II, sub bab 12.1);
 - i. nomor identifikasi setiap baku pembanding yang digunakan (lihat Bab II, sub bab 11.5);
 - j. jika ada, hasil uji kesesuaian sistem;
 - k. identifikasi pereaksi dan pelarut yang digunakan;
 - l. hasil yang diperoleh;
 - m. interpretasi hasil dan kesimpulan akhir (apakah sampel sesuai dengan spesifikasi atau tidak), ditandatangani oleh masing-masing penguji yang terlibat, disetujui dan ditandatangani oleh penyelia;
 - n. setiap komentar lebih lanjut, misalnya, untuk informasi internal (lihat Bab III, sub bab 17.1) atau catatan rinci tentang spesifikasi yang dipilih dan metode penilaian yang digunakan (lihat Bab III, sub bab 15.9) atau setiap penyimpangan dari prosedur yang ditetapkan, yang harus disetujui dan dilaporkan, atau jika dan ketika bagian dari sampel itu diteruskan ke unit lain untuk uji khusus, dan tanggal pada saat hasil diterima.
- 15.6. Semua nilai yang diperoleh dari setiap pengujian, termasuk hasil blangko, harus segera dimasukkan dalam lembar kerja analisis dan semua data grafis (baik yang diperoleh dari instrumen perekam maupun diplot secara manual) harus dilampirkan atau dapat ditelusuri dalam rekaman elektronik atau dokumen dimana data tersedia.
- 15.7. Lembar kerja analisis yang lengkap harus ditandatangani oleh penguji yang bertanggung jawab, disetujui dan ditandatangani oleh penyelia.
- 15.8. Bila terjadi kesalahan dalam lembar kerja analisis atau ketika data atau teks perlu diubah, informasi lama harus dicoret menggunakan garis tunggal (tidak dihapus atau dibuat tidak terbaca) dan informasi baru ditambahkan di sampingnya. Semua perubahan tersebut harus ditandatangani oleh pengoreksi dan tanggal

perubahan dicantumkan. Alasan untuk perubahan juga harus dicantumkan pada lembar kerja (prosedur yang sesuai juga harus berada dalam lembar kerja elektronik).

Pemilihan spesifikasi yang digunakan

15.9. Spesifikasi diperlukan untuk menilai sampel yang diberikan dalam permintaan uji atau instruksi produksi induk (*master production instructions*). Jika tidak ada instruksi yang tepat diberikan, spesifikasi dalam farmakope nasional yang diakui secara resmi dapat digunakan atau, bila gagal, spesifikasi produsen yang secara resmi disetujui atau spesifikasi lain yang diakui secara nasional. Jika tidak ada metode yang sesuai :

- a. spesifikasi yang ada dalam izin edar (*marketing authorization*) / lisensi produk dapat diminta dari pemegang izin edar atau pabrik dan diverifikasi oleh laboratorium, atau
- b. persyaratan ditetapkan oleh laboratorium sendiri berdasarkan informasi yang dipublikasi dan setiap prosedur yang digunakan divalidasi oleh laboratorium pengujian (lihat Bab III, sub bab 16).

15.10. Untuk spesifikasi resmi, versi terbaru dari farmakope yang relevan harus tersedia.

Pengarsipan

15.11. Lembar kerja analisis harus disimpan dengan aman, bersama dengan lampiran, termasuk perhitungan dan rekaman analisis instrumen.

16. Validasi prosedur analisis

- a. Laboratorium harus memiliki bukti yang terdokumentasi dari prosedur analisis yang digunakan untuk pengujian yang sesuai dengan kondisi dan tujuan penggunaannya. Bukti tersebut diperoleh melalui validasi (22). Validasi juga menetapkan kriteria penerimaan untuk uji kesesuaian sistem.
- b. Validasi harus dilakukan berdasarkan protokol validasi, termasuk karakteristik kinerja analisis yang akan diverifikasi oleh beragam jenis prosedur analisis (lihat tabel 1). Hasilnya harus didokumentasikan dalam laporan validasi.

Tabel 1. Karakteristik yang harus dipertimbangkan pada validasi prosedur analisis

Jenis Analisis	Prosedur	Identifikasi	Uji Kemurnian		Penetapan
			Uji Kuantitatif	Uji Batas	
Karakteristik					<ul style="list-style-type: none"> • disolusi (hanya untuk penetapan) • kadar/potensi
Akurasi		-	+	-	+
Presisi					
Ripitabilitas		-	+	-	+
Presisi Antara ^a		-	+	-	+
Spesifisitas		+	+	+	+
Batas deteksi		-	- ^b	+	-
Batas Kuantitasi		-	+	-	-
Linieritas		-	+	-	+
Rentang		-	+	-	+

-Karakteristik tidak dievaluasi

+Karakteristik harus dievaluasi

^a Bila studi reproduibilitas telah dilakukan, maka presisi antara tidak perlu dilakukan

^b Mungkin dibutuhkan dalam beberapa kasus

- c. Metode farmakope atau metode analisis tervalidasi eksternal, menggunakan peralatan dan pereaksi yang tersedia, harus diverifikasi sesuai kondisi penggunaannya untuk menunjukkan kesesuaiannya dengan bahan atau produk yang diuji. Verifikasi yang lebih luas harus dijustifikasi berdasarkan prinsip manajemen resiko

Catatan : Verifikasi terdiri dari penilaian karakteristik terpilih, yang penting untuk prosedur, penggunaan dan sampel tertentu yang akan diuji.

Sebagai sampel, spesifisitas yang merupakan parameter kunci dalam verifikasi suatu prosedur farmakope sesuai untuk uji kemurnian dan penetapan kadar dari suatu bahan atau produk farmasi. Persyaratan resolusi kesesuaian sistem untuk metode kromatografi dapat diterima, namun untuk kasus suatu bahan atau

produk farmasi yang mengandung cemaran yang tidak disebutkan dalam prosedur farmakope, atau suatu produk farmasi mengandung bahan tambahan yang sangat mempengaruhi prosedur, penilaian yang lebih menyeluruh dari spesifisitas diperlukan. Karakteristik lain seperti batas deteksi atau kuantitasi dan presisi untuk senyawa sejenis diperlukan untuk menunjukkan kesesuaian prosedur farmakope dengan kondisi penggunaan sebenarnya.

Verifikasi tidak dipersyaratkan untuk metode farmakope dasar seperti (tapi tidak terbatas pada) pH, susut pengeringan, *wet chemical methods*.

- d. Uji kesesuaian sistem adalah suatu bagian integral dari sejumlah prosedur analisis. Pengujian dilakukan berdasarkan konsep bahwa peralatan, elektronik, proses analisis, dan sampel yang dianalisis adalah merupakan suatu kesatuan sistem yang dapat dievaluasi. Parameter uji kesesuaian sistem yang perlu ditetapkan untuk suatu prosedur tertentu tergantung pada jenis prosedur yang dievaluasi, sebagai sampel adalah uji resolusi pada prosedur kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).
- e. Suatu perubahan yang berarti dalam prosedur analisis, atau dalam komposisi dari pengujian produk, atau dalam sintesis dari bahan obat, membutuhkan revalidasi prosedur analisis.

Catatan: Petunjuk lebih lanjut pada validasi prosedur analisis:

- Pedoman yang dielaborasi oleh *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)* (23);
- Pedoman yang dielaborasi oleh *European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL)* (24);
- Bagian umum dari *U.S. Pharmacopeia on Validation of compendial procedures and on Verification of compendial procedures* (25).

17. Pengujian

- 17.1 Sampel harus diuji sesuai dengan rencana kerja laboratorium setelah selesai dilakukan uji pendahuluan. Bila tidak mungkin, alasannya harus dicatat, misalnya dalam lembar kerja analisis (lihat Bab tiga, subbab 15), dan sampel harus disimpan dalam tempat khusus yang terkunci (lihat Bab tiga, subbab 14.12).
- 17.2 Pengujian khusus yang diperlukan dapat dilakukan oleh bagian lain atau oleh suatu laboratorium eksternal (lihat Bab satu, subbab 9). Penanggung jawab harus menyiapkan permintaan dan mengatur jumlah unit (botol, vial, tablet) sampel yang diperlukan. Masing-masing unit tersebut harus diberi nomor registrasi. Bila laporan pengujian analisis berisi hasil yang dilakukan oleh subkontraktor maka hal ini harus ditandai.
- 17.3 Pedoman terperinci yang dipersyaratkan oleh farmakope resmi biasanya diberikan berupa catatan umum dan monografi khusus dari farmakope terkait. Prosedur uji harus menjelaskan secara rinci dan memberikan informasi yang cukup pada analis yang dilatih secara tepat untuk menghasilkan analisis yang dapat dipercaya. Bila ditetapkan kriteria kesesuaian sistem pada metode maka harus

dipenuhi. Adanya penyimpangan dari prosedur uji harus disahkan dan didokumentasikan.

18. Evaluasi hasil uji

- a. Hasil uji harus dikaji dan dievaluasi secara statistik setelah semua pengujian selesai untuk menentukan apakah hasil tersebut konsisten dan memenuhi spesifikasi yang digunakan. Evaluasi harus mempertimbangkan hasil dari semua uji (semua data uji). Bila terdapat keraguan terhadap hasil yang diperoleh maka harus diinvestigasi. Prosedur lengkap pengujian perlu diperiksa sesuai dengan sistem manajemen mutu internal (lihat juga bab 1, sub bab2)
- b. Jika teridentifikasi hasil uji yang meragukan (diduga di luar spesifikasi), dilakukan pengkajian oleh penyelia bersama analis/teknisi terhadap prosedur yang berbeda yang dilakukan selama proses pengujian, sebelum dilakukan pengujian ulang. Berikut ini yang harus dilakukan:
 - a. konfirmasi dengan analis / teknisi bahwa prosedur yang sesuai telah diterapkan dan diikuti dengan benar;
 - b. memeriksa data mentah untuk mengidentifikasi kemungkinan adanya perbedaan ;
 - c. memeriksa semua perhitungan;
 - d. memeriksa bahwa peralatan yang digunakan memenuhi kualifikasi, terkalibrasi dan uji kesesuaian sistem dilakukan dan dapat diterima;
 - e. memastikan bahwa pereaksi, pelarut dan baku pembanding yang digunakan sudah sesuai.
- c. Identifikasi kesalahan yang menyebabkan hasil yang menyimpang sehingga hasil tidak absah dan perlu dilakukan uji ulang sampel. Hasil yang meragukan dapat ditolak hanya jika secara jelas disebabkan oleh kesalahan yang teridentifikasi. Kadang-kadang hasil investigasi tidak meyakinkan - tidak teridentifikasi penyebab yang jelas - dalam hal ini harus dilakukan konfirmasi oleh penguji lain, setidaknya, yang memiliki pengalaman dan kompetensi yang sama dalam prosedur analisis dengan penguji yang pertama. Nilai yang sama akan membuktikan bahwa hasil di luar spesifikasi. Namun disarankan konfirmasi lebih lanjut menggunakan metode lain yang telah tervalidasi, jika ada.
- d. SOP harus tersedia untuk melakukan investigasi atas hasil uji diluar spesifikasi. SOP memberikan panduan yang jelas pada sejumlah uji ulang yang diperbolehkan (berdasarkan prinsip statistik). Semua investigasi dan kesimpulan harus direkam. Tindakan perbaikan terhadap kesalahan yang diambil dan tindakan pencegahan harus direkam dan dilaksanakan.
- e. Semua hasil uji (semua data uji) dengan kriteria penerimaan harus dilaporkan.
- f. Semua kesimpulan harus dimasukkan pada lembar kerja analisis (lihat Bab 3, sub bab 15) oleh penguji dan ditandatangani oleh penyelia.

Catatan: panduan lebih lanjut mengenai evaluasi dan pelaporan hasil uji:

- a. Pedoman dielaborasi oleh *U.S. Food and Drug Administration* (5)
- b. Pedoman dielaborasi oleh *European Network of Official Medicines Control Laboratories (OMCL)* (26).

Laporan pengujian Analisis

- g. Laporan pengujian analisis adalah kompilasi dari hasil dan kesimpulan dari pemeriksaan sampel. Ini harus:
 - a. dikeluarkan oleh laboratorium;
 - b. berdasarkan lembar kerja analisis (lihat Bab 3, sub bab 15).
- h. Setiap amandemen laporan pengujian analisis diperlukan penerbitan dokumen baru yang telah dikoreksi
- i. Batas kandungan dalam Farmakope ditetapkan, dengan mempertimbangkan ketidakpastian pengukuran, kemampuan produksi dan kriteria penerimaan untuk hasil analisis harus ditetapkan sebelumnya. Saat ini diterapkan peraturan bahwa baik farmakope maupun NMRA membutuhkan nilai yang dinyatakan dengan ketidakpastian terkait untuk pemenuhan pengujian. Pada saat melaporkan hasil pengujian investigasi, meskipun tujuan utama adalah untuk mengidentifikasi zat dalam sampel, penetapan konsentrasi juga diperlukan nilai estimasi ketidakpastiannya.
- j. Ketidakpastian pengukuran dapat diestimasi dalam beberapa cara, misalnya
 - a. dengan menyusun budget ketidakpastian untuk setiap komponen ketidakpastian yang diidentifikasi dalam prosedur analisis (pendekatan bottom-up);
 - b. dari data validasi dan control charts (27);
 - c. dari data yang diperoleh dari uji profisiensi atau uji kolaborasi (pendekatan top-down).

Catatan: panduan lebih lanjut dapat ditemukan di berbagai pedoman (9,28,29).

Isi laporan pengujian analisis

- k. Laporan pengujian analisis harus memberikan informasi berikut:
 - a. nomor pendaftaran sampel laboratorium;
 - b. nomor laporan pengujian laboratorium;
 - c. nama dan alamat laboratorium pengujian sampel;
 - d. nama dan alamat pihak yang meminta analisis;
 - e. nama, uraian dan nomor bets dari sampel, bila ada;
 - f. latar belakang dan tujuan investigasi;
 - g. referensi/pustaka untuk spesifikasi yang digunakan untuk menguji sampel atau deskripsi rinci tentang prosedur yang digunakan (sampel untuk pengujian investigasi), termasuk batas;
 - h. hasil dari semua uji yang dilakukan atau hasil numerik dengan standar deviasi dari semua uji yang dilakukan (jika berlaku);

- i. pembahasan hasil yang diperoleh;
- j. kesimpulan apakah sampel berada dalam batas-batas spesifikasi yang digunakan atau tidak, atau untuk sampel pada pengujian investigasi, bahan atau komposisi teridentifikasi;
- k. tanggal selesai pengujian
- l. tanda tangan kepala laboratorium atau personel yang berwenang;
- m. nama dan alamat pabrik dan, jika ada, pihak pengemas kembali dan / atau pedagang;
- n. apakah sampel sesuai dengan persyaratan atau tidak;
- o. tanggal penerimaan sampel;
- p. tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang, jika ada;
- q. pernyataan yang menunjukkan bahwa laporan pengujian analisis, atau bagiannya, tidak dapat diperbanyak tanpa seizin laboratorium.

19. Sertifikat Analisis

- 19.1. Sertifikat analisis yang disiapkan untuk setiap betas dari zat atau produk, berisi informasi:
 - a. Nomor pendaftaran sampel;
 - b. Tanggal diterima;
 - c. Nama dan alamat laboratorium pengujian sampel;
 - d. Nama dan alamat *customer*;
 - e. Nama dan deskripsi serta nomor betas dari sampel, bila diperlukan;
 - f. Nama dan alamat pabrik dan, jika ada, pengemas ulang dan/atau pedagang;
 - g. Referensi/pustaka untuk spesifikasi yang digunakan pada pengujian sampel;
 - h. Hasil dari semua pengujian yang dilakukan (rerata dan simpangan baku) dengan batas yang ditentukan;
 - i. Kesimpulan apakah sampel dalam batas spesifikasi atau tidak;
 - j. Tanggal kedaluwarsa atau tanggal uji ulang, jika ada;
 - k. Tanggal selesai pengujian;
 - l. Tanda tangan kepala laboratorium atau personel yang berwenang.

Catatan: Pedoman untuk model sertifikat analisis telah diadopsi oleh *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* pada pertemuan ke-36 (3).

20. Sampel Arsip

- 20.1. Sampel harus diarsipkan sesuai dengan peraturan atau berdasarkan permintaan *customer*. Jumlah sampel arsip harus mencukupi setidaknya dua kali pengujian ulang. Sampel arsip harus disimpan dalam kemasan akhir.

21. Keselamatan

General rules (Aturan umum)

- 21.1. Instruksi keselamatan yang umum dan khusus yang mencerminkan risiko teridentifikasi, harus tersedia untuk setiap personel dan dilengkapi secara rutin (misalnya berupa materi tertulis, poster, bahan audiovisual dan seminar).
- 21.2. Aturan umum untuk bekerja secara aman sesuai peraturan nasional dan SOP biasanya terdiri dari persyaratan berikut:
- a. Lembar data keselamatan harus tersedia bagi personel sebelum pengujian dilakukan;
 - b. Merokok, makan dan minum dalam laboratorium dilarang;
 - c. Personel harus mengenal cara penggunaan APAR, termasuk alat pemadam api, selimut pelindung api dan masker pelindung gas;
 - d. Personel harus memakai jas laboratorium atau pakaian pelindung lainnya, termasuk pelindung mata;
 - e. Perhatian khusus harus dilakukan pada penanganan, sebagai sampel, bahan berbahaya, bahan yang dapat menginfeksi atau mudah menguap;
 - f. Sampel yang sangat toksik dan/atau genotoksik harus ditangani dalam suatu fasilitas yang dirancang khusus untuk menghindari risiko kontaminasi;
 - g. Semua wadah bahan kimia harus berlabel lengkap dan termasuk peringatan yang jelas (misalnya "Beracun", "Mudah terbakar", "Bahan Radiasi", dsb.) bila diperlukan;
 - h. Insulasi yang memadai dan penahan percikan harus disediakan untuk pemasangan kawat listrik dan peralatan termasuk lemari pendingin;
 - i. Aturan keselamatan dalam penanganan tabung gas bertekanan harus diobservasi dan personel harus terbiasa dengan kode identifikasi warna yang terkait;
 - j. Personel harus diberitahu agar menghindari bekerja sendiri di laboratorium;
 - k. Bahan pertolongan pertama harus disediakan dan personel dilatih teknik pertolongan pertama, penanganan darurat dan penggunaan antidotum.
- 21.3. Pakaian pelindung harus tersedia, termasuk pelindung mata, masker dan sarung tangan. *Water shower* harus dipasang. Personel harus diinstruksikan mengenai penanganan yang aman dari alat-alat gelas, pereaksi dan pelarut yang korosif dan terutama dalam penggunaan wadah atau keranjang yang aman untuk menghindari terjadinya tumpah dari wadah. Peringatan, tindakan pencegahan dan instruksi harus diberikan pada saat bekerja dengan reaksi hebat, tidak terkendali atau reaksi berbahaya ketika menangani pereaksi spesifik (seperti pencampuran air dan asam, atau aseton – kloroform dan amonia), produk mudah

terbakar, pengoksidasi atau bahan radioaktif dan khususnya bahan biologi seperti bahan infeksius. Harus digunakan pelarut bebas peroksida. Personel harus mengetahui metode untuk pembuangan yang aman dari produk korosif dan berbahaya yang tidak diperlukan dengan netralisasi atau deaktivasi dan demi keselamatan dan pembuangan sempurna dari raksa dan garamnya.

- 21.4. Produk beracun dan berbahaya harus dipisahkan dan diberi label dengan tepat, namun hal ini tidak menjamin bahwa semua bahan kimia dan biologi yang lain adalah aman. Harus dihindari kontak yang tidak perlu dengan pereaksi, terutama pelarut dan uapnya. Penggunaan pereaksi yang diketahui karsinogenik dan mutagenik harus dibatasi atau tidak digunakan sama sekali jika dipersyaratkan oleh peraturan setempat. Penggantian pereaksi dan pelarut beracun dengan bahan yang kurang beracun atau pengurangan penggunaannya harus selalu diusahakan, terutama ketika dikembangkan metode baru.

Daftar Pustaka

References

1. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2, 2nd updated edition. Good manufacturing practices and inspection.* Geneva, World Health Organization, 2007.
2. International Organization for Standardization. *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.* ISO/IEC 17025:2005.
3. Model certificate of analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report.* Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 902).
4. *International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms. VIM 3rd ed.,* Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM) 200:2008 (http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf).
5. *Guidance for industry — Investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production.* US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2006 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceCompliance/RegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf>).
6. Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).
7. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 885).
8. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report.* Geneva, World Health Organization, 2007, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 943).

9. International Organization for Standardization. *Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation*. 2004 (ISO Guide 21748).
10. International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission. *Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement* (GUM:1995) 2008 (ISO/IEC Guide 98-3).
11. *Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).
12. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 885).
13. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report*. Geneva, World Health Organization, 2007, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 943).
14. International Organization for Standardization. *Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation*. 2004 (ISO Guide 21748).
15. International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission. *Uncertainty of measurement — Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement* (GUM:1995) 2008 (ISO/IEC Guide 98-3).
16. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Qualification of systems and equipment. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 6 (WHO Technical Report Series, No. 937).
17. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 5 (WHO Technical Report Series, No. 937).
18. *Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Validation of laboratory computerized systems*. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2005.
19. *Good automated manufacturing practice (GAMP) Good Practice Guides: Electronic data archiving*. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), 2007.
20. *Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11): Electronic records; electronic signatures*. US Food and Drug Administration. The current status of 21 CFR Part 11 Guidance is located under Regulations and Guidance at: <http://www.fda.gov/cder/gmp/index.htm> — see background: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4312.pdf>
21. Computerised systems. In: *The rules governing medicinal products in the European Union. Vol. 4. Good manufacturing practice (GMP) guidelines*. Annex 11 (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx11en.pdf>).

22. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (08) 69 3R — *Validation of computerised systems* — *coredocument*(http://www.edqm.eu/site/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Documentpdf-en-8390-2.html) and its annexes:
- PA/PH/OMCL (08) 87 2R — Annex 1: Validation of computerised calculation systems: example of validation of in-house software (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculationpdf-en-8391-2.html),
 - PA/PH/OMCL (08) 88 R — Annex 2: Validation of Databases (DB), Laboratory Information Management Systems (LIMS) and Electronic Laboratory Notebooks (ELN) (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_pdf-en-8392-2.html),
 - PA/PH/OMCL (08) 89 R — Annex 3: Validation of computers as part of test equipment (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tespdf-en-8393-2.html).
23. *Guidelines for good laboratory practice and guidelines for the testing of chemicals*. Organisation for Economic Co-operation and Development(OECD), Environment Directorate, Chemical Safety. (http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html).
24. *The International Pharmacopoeia*, Fourth Edition (including First Supplement). Vol. 2. Methods of analysis. Geneva, World Health Organization, 2008 (<http://www.who.int/phint>).
25. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents:
- PA/PH/OMCL (08) 73 — Qualification of equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Qualification_of_equipment_core_document.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 17 DEF –Annex 1: Qualification of HPLC equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_1_Qualification_of_HPLC_Equipment.pdf),
 - PA/PH/OMCL (06) 86 DEF — Annex 2: Qualification of GC Equipment(http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_2_Qualification_of_GC_equipment.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 11 DEF CORR — Annex 3: Qualification of UV-visible spectrophotometers (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_3_Qualification_of_UV_Visible_spectrophotometers.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 12 DEF CORR - Annex 4: Qualification of IR spectrophotometers (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_4_Qualification_of_IR_spectrophotometers.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 108 3R — Annex 5: Qualification of automatic titrators (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_5_Qualification_of_Automatic_Titrators.pdf).

26. *US Pharmacopeia*, 32nd ed. General chapters: <1058> Analytical instrument qualification. Rockville, MD, 2009.
27. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report*. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 929).
28. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report*. Geneva, World Health Organization, 2009, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 953).
29. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Analytical method validation. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 4 (WHO Technical Report Series, No. 937).
30. Guideline of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)Q2(R1): Validation of analytical procedures: text and methodology (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>).
31. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (05) 47 DEF — Validation of analytical procedures (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Analytical_Procedures.pdf).
32. *The US Pharmacopeia*, 32nd ed. General chapters: <1225> Validation of compendial procedures and <1226> Verification of compendial procedures. Rockville, MD, 2009.
33. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (07) 28 DEF CORR —Evaluation and reporting of results (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Evaluation_Reporting_of_Results.pdf).
34. *Shewhart control charts*. International Organization for Standardization, 1991 (ISO 8258).
35. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents:— PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR — Uncertainty of measurement — Part1: General OMCL policy for implementation of measurement uncertainty in compliance testing (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_I_Compliance_testing.pdf),
— PA/PH/OMCL (07) 106 DEF — Uncertainty of measurement — Part2: OMCL policy on the estimation and application of uncertainty in analytical measurement (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_II_Other_than_compliance_testing.pdf).
36. EURACHEM/Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Quantifying uncertainty in analytical measurement*, 2nd ed, EURACHEM/CITAC, 2000.
37. EURACHEM/ Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC) Guides. *Use of uncertainty information in compliance assessment*, EURACHEM/CITAC, 2007 (<http://www.measurementuncertainty.org/>).

38. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, Second updated edition. Good manufacturing practices and inspection.* Geneva, World Health Organization, 2007.
39. International Organization for Standardization. General requirements for the competence of testing and Working document QAS/09.296 Rev.1 page 29 calibration laboratories ISO/IEC 17025:2005.
40. Model certificate of analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report.* Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 902).
41. International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms. *VIM 3rd Edition, JCGM 200:2008* (http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf).
42. Guidance for Industry - Investigating out-of-specification test results for pharmaceutical production. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), October 2006 (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070287.pdf>).
43. Guidelines for inspection of drug distribution channels. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 6 (WHO Technical Report Series, No. 885).
44. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report.* Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 885).
45. General guidelines for the establishment, maintenance and distribution of chemical reference substances. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-first report.* Geneva, World Health Organization, 2007, Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 943).
46. International Organization for Standardization: Guidance for the Use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation. 2004, ISO Guide 21748,
 - Uncertainty of measurement - Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM:1995). 2008, ISO/IEC Guide 98-3.
47. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Qualification of Systems and Equipment. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 6 (WHO Technical Report Series, No. 937).
48. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Validation of computerized systems. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report.* Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 5 (Technical Report Series, No. 937).
49. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) - Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) Good Practice Guides:

- Validation of Laboratory Computerized Systems, April 2005,
 - Electronic Data Archiving, July 2007.
50. Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11): Electronic Records; Electronic Signatures, U.S. Food and Drug Administration (The current status of 21 CFR Part 11 Guidance is located under Regulations and Guidance at:
- <http://www.fda.gov/cder/gmp/index.htm> - see background:
- <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/03-4312.pdf>).
51. Annex 11 to EU Good Manufacturing Practice Guide: Computerised Systems (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx11en.pdf>).
52. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (08) 69 3R - Validation of Computerised Systems - Core Document (http://www.edqm.eu/site/Validation_of_Computerised_Systems_Core_Documentpdf-en-8390-2.html) and its annexes: Working document QAS/09.296 Rev.1 page 30
- PA/PH/OMCL (08) 87 2R - Annex 1: Validation of computerised calculation systems: example of
 - validation of in-house software (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculationpdf-en-8391-2.html),
 - PA/PH/OMCL (08) 88 R - Annex 2: Validation of Databases (DB), Laboratory Information Management Systems (LIMS) and Electronic Laboratory Notebooks (ELN) (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_2_Validation_of_Databases_DB_Laboratory_pdf-en-8392-2.html),
 - PA/PH/OMCL (08) 89 R - Annex 3: Validation of computers as part of test equipment (http://www.edqm.eu/site/NEW_Annex_3_Validation_of_computers_as_part_of_tespdf-en-8393-2.html).
53. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Environment Directorate, Chemical Safety. Guidelines for Good Laboratory Practice and Guidelines for the Testing of Chemicals (http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,00.html).
54. *The International Pharmacopoeia*. Fourth Edition (including First Supplement, Volume 2. Methods of analysis. Geneva, World Health Organization, 2008 (<http://www.who.int/phint>).
55. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents:
- PA/PH/OMCL (08) 73 - Qualification of Equipment (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Qualification_of_equipment_core_document.pdf)

- PA/PH/OMCL (07) 17 DEF - ANNEX 1: Qualification of HPLC Equipment
(http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_1_Qualification_of_HPLC_Equipment.pdf),
 - PA/PH/OMCL (06) 86 DEF - Annex 2: Qualification of GC Equipment
(http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_2_Qualification_of_GC_equipment.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 11 DEF CORR - Annex 3: Qualification of UV-Visible spectrophotometers
(http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_3_Qualification_of_UV_Visible_spectrophotometers.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 12 DEF CORR - Annex 4: Qualification of IR spectrophotometers
(http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Annex_4_Qualification_of_IR_spectrophotometers.pdf),
 - PA/PH/OMCL (07) 108 3R - Annex 5: Qualification of Automatic Titrators
(http://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_5_Qualification_of_Automatic_Titrators.pdf).
56. The U.S. Pharmacopoeia, 32 edition. General chapters: <1058> Analytical Instrument Qualification, 2009.
57. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-ninth report*. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 929).
58. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty-third report*. Geneva, World Health Organization, 2009, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 953).
59. Supplementary guidelines in good manufacturing practice: validation. Analytical method validation. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006, Annex 4, Appendix 4 (WHO Technical Report Series, No. 937).
60. Guideline of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA417.pdf>).
61. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance Documents: PA/PH/OMCL (05) 47 DEF - Validation of Analytical Procedures (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Validation_of_Analytical_Procedures.pdf).
62. The U.S. Pharmacopoeia, 32 edition. General chapters: <1225> Validation of compendial procedures, and <1226> Verification of compendial procedures, 2009. Working document QAS/09.296 Rev.1 page 31
63. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance

Documents: PA/PH/OMCL (07) 28 DEF CORR - Evaluation and reporting of results (http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Evaluation_Reporting_of_Results.pdf).

64. International Organization for Standardization. Shewhart control charts. 1991, ISO 8258.

65. Official Medicines Control Laboratories Network of the Council of Europe, Quality Assurance

Documents:

- PA/PH/OMCL (05) 49 DEF CORR - Uncertainty of Measurement - Part 1: General OMCL Policy for

implementation of Measurement Uncertainty in Compliance Testing

(http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_I_Compliance_testing.pdf),

- PA/PH/OMCL (07) 106 DEF - Uncertainty of Measurement - Part 2: OMCL Policy on the Estimation and Application of Uncertainty in Analytical Measurement

(http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Uncertainty_of_Measurements_Part_II_Other_than_compliance_testing.pdf).

66. EURACHEM / CITAC Guides:

- Quantifying uncertainty in analytical measurement, 2nd edition, 2000,

- Use of uncertainty information in compliance assessment, 2007

(<http://www.measurementuncertainty.org/>).

Lampiran

Peralatan untuk Laboratorium Pengendalian Mutu Farmasi Tahap Pertama dan Menengah

Di bawah ini adalah daftar peralatan yang memadai yang disarankan oleh Komite untuk digunakan oleh laboratorium pengendalian mutu farmasi tahap pertama atau menengah. Untuk laboratorium ukuran sedang/menengah disediakan unit khusus yaitu unit mikrobiologi dan farmakognosi/unit fitokimia. Untuk laboratorium pengujian obat tradisional tahap pertama terdapat peralatan tambahan dalam tabel khusus.

Daftar peralatan tersebut bukan merupakan persyaratan yang harus dipenuhi sesuai pedoman. NMRAs atau laboratorium dapat mempertimbangkan daftar berikut dalam pendirian atau peningkatan fasilitas pengujiannya. Dalam hal anggaran selain biaya peralatan, perlu mempertimbangkan biaya bahan referensi, pereaksi, pelarut, gelas, komoditas laboratorium lain dan biaya personel. Pengalaman menunjukkan bahwa untuk keberlangsungan kegiatannya, laboratorium sebaiknya menyediakan margin sebesar 10-15% per tahun dari biaya pembelian peralatan untuk menutupi biaya pemeliharaan.

Tabel

Peralatan untuk laboratorium pengendalian mutu farmasi tahap pertama atau menengah

Laboratorium tahap pertama	
Peralatan dan instrument utama	Jumlah
Timbangan <i>top-loading</i>	1
Timbangan analitik (5 digit)	1 atau 2
Alat pengukur titik leleh	1
pH meter (dengan berbagai macam elektroda)	1
Mikroskop	1
Polarimeter	1
Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dengan detektor ultraviolet	2
Spektrofotometer ultraviolet/visibel	1
Spektrofotometer inframerah dengan <i>pellet press</i>	1
<i>Karl Fischer titrator</i> (penetapan kadar air semi mikro)	1
Mortar	1
Alat untuk Kromatografi Lapis Tipis	1

<i>Spotter</i> Kromatografi Lapis Tipis	1
<i>Developing chambers</i>	6 + 1 ^a
<i>Atomizers</i>	6
<i>Ultraviolet viewing lamp</i>	1
<i>Disintegration test equipment (1 basket for 6 tablets)</i>	1
Alat disolusi	1
Alat ekstraksi <i>Soxhlet</i> (60 mL)	3 + 1 ^a
Jangka mikro	1
Piknometer	2
Buret/pipet (10 mL dan 25 mL/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 mL)	Masing-masing 3
Desikator	1 + 1 ^a
Sentrifus (<i>table-top model, 4-place swing rotor</i>)	1
Penangas air (20 liter)	1
<i>Hot plate</i> dengan <i>magnetic stirrers</i>	3
Pompa vakum (<i>rotary, minyak</i>)	1
Oven kering (60 liter)	1
Oven vakum (17 liter)	1
Tanur	1
Kulkas (anti ledakan)	1
Alat destilasi air (8 liter/jam)	1
<i>Water deionizer</i> (10 liter/jam)	1
<i>Dehumidifier</i>	1
Lemari asam	1
Optional items	
Timbangan mikro	1
<i>Flame photometer</i> (termasuk kompresor udara)	1
Refraktoneter	1
Viskometer	1

<i>Vortex mixer</i>	1
<i>Shaker (wrist-action)</i>	1
Pencuci pipet	1
Penangas air dengan suhu konstan	1
<i>Ultrasonic cleaner</i> (5 liter)	1
Laboratorium tahap menengah	
Peralatan dan instrument utama	
Timbangan <i>top-loading</i>	1 atau 2
Timbangan analitik (5 digit)	2
Timbangan mikro	1
Mikroskop	1 atau 2
Alat untuk Kromatografi Lapis Tipis	1
<i>Multispotter</i> Kromatografi Lapis Tipis	1
<i>Developing chambers</i>	6
<i>Atomizers</i>	6
<i>Ultraviolet viewing lamp</i>	1
<i>Potentiometric titrimeter</i>	1
Alat <i>Micro-Kjeldahl</i> (termasuk labu digesti)	1
Alat ekstraksi <i>Soxhlet</i> (60 mL)	3
Piknometer	2
Buret/pipet (10 mL dan 25 mL/1, 2, 5, 10, 20, 25, 50 mL)	Masing-masing 3
<i>Micrometer callipers</i>	1
Mantel pemanas untuk labu ukuran 50, 200 dan 2000 mL	6
Ayakan (berbagai macam ukuran)	1 set
Sentrifus (<i>floor model</i>)	1
<i>Shaker (wrist-action)</i>	1
<i>Vortex mixer</i>	2
Penangas air (elektrik, 20 liter)	2 atau 3

<i>Hot plate</i> dengan <i>magnetic stirrers</i>	3 atau 4
Pompa vakum (<i>rotary</i> , minyak)	2
<i>Vacuum rotary evaporator</i>	1
Oven kering (60 liter)	2 atau 3
Tanur (23 liter)	1
Oven vakum (17 liter)	1
Desikator	2
Kulkas (anti ledakan)	2
<i>Freezer</i>	1
<i>Ultrasonic cleaner</i> (5 liter)	2
Mesin pencuci alat gelas	1
Alat destilasi air (8 liter/jam)	1
<i>Water deionizing equipment</i> (10 liter/jam)	1
Lemari asam	2
Alat pengukur titik leleh	1
Polarimeter	1
pH meter (dengan berbagai macam elektroda)	2
Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dengan detektor ultraviolet/visibel	3 atau 4
Spektrofotometer ultraviolet/visibel, <i>double-beam</i>	1
Spektrofotometer inframerah dengan <i>pellet press</i>	1
Mortar	1
Kromatografi Gas (<i>flame ionization, direct and static head space injection</i>)	1
Refraktometer	1
<i>Karl Fischer titrators</i> (1 semi mikro dan 1 kolorimetri untuk penetapan kadar air mikro)	2
<i>Oxygen flask combustion apparatus</i>	1
<i>Disintegration test equipment</i> (1 basket for 6 tablets)	1
Alat uji disolusi (untuk 6 tablet/kapsul)	1

Optional items	
Spektrofotometer Serapan Atom	1
Spektrofluorometer	1
Kromatografi Cair Kinerja Tinggi dengan detektor:	
- Fluoresen	1
- <i>Diode-array</i>	1
- Indeks refraksi	1
- <i>Evaporative light scattering (ELSD)</i>	1
- <i>Charged aerosol (CAD)</i>	1
- <i>Mass spectrometric (MS)</i>	1
Kromatografi Gas dengan detektor:	
- Konduktivitas	1
- Nitrogen/Fosfor (NPD)	1
- <i>Mass spectrometric (MS)</i>	1
Alat elektroforesis kapiler	1
<i>Scanner</i> Kromatografi Lapis Tipis	1
<i>Crushing strength tester</i>	1
<i>Friability tester</i>	1
Viskometer	1
<i>Ice machine</i>	1
<i>Solvent-recovery apparatus</i>	1
Peralatan untuk unit mikrobiologi	
pH meter	1
Spektrofotometer ultraviolet/visibel, <i>single-beam</i>	1
Mikroskop (untuk bakteriologi)	2
<i>Membrane filter assembly</i> untuk tes sterilitas	1
<i>Colony counter with magnifier</i>	1
<i>Laminar air flow</i>	1

<i>Hot-air sterilizer</i>	1
Inkubator, 60 liter	2 atau 3
<i>Anaerobic jar</i>	1
<i>Zone reader</i>	1
Sentrifus	1
Penangas air (<i>thermostatically controlled</i>)	2
Otoklaf (100 liter, <i>top-loading</i>)	2
Kulkas (340 liter)	2
<i>Deep freeze</i>	1
Mesin pencuci alat gelas	1
Peralatan untuk unit farmakognosi/fitokimia	
<i>Grinder/mill</i> (untuk preparasi sampel berbahan herbal)	1
Timbangan <i>top-loading</i>	1
Ayakan	1 set
Mikroskop ^b	1
Alat ekstraksi <i>Soxhlet</i>	2 atau 3
Penangas air	1
Mantel pemanas untuk labu	1 atau 2
<i>Hot plate</i> dengan pengaduk magnetik	2
Peralatan untuk Kromatografi Lapis Tipis	1 atau 2
<i>Developing chambers</i>	3 atau 4
Desikator	2
Alat <i>rotary vacuum</i>	1
Alat destilasi	1
<i>Conical percolators</i>	2 atau 3
Alat untuk penetapan kadar air dengan metode <i>azeotropic</i> ^b	1
Alat untuk penetapan kadar minyak atsiri ^b	1
Alat untuk penetapan kadar uji batas arsen ^c	1

^a Diperlukan jika ada pengujian obat herbal

^b Quality control methods for medicinal plant materials. Geneva, World Health Organization, 1998.

^c WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. Geneva, World Health Organization, 2006.