

KUMPULAN PERTANYAAN DAN JAWABAN CPOB

#	PERTANYAAN	JAWABAN
I	MANAJEMEN MUTU	
1.	Apakah Annual Product Review (APR) merupakan validasi proses retrospektif?	APR tidak sama dengan Validasi Proses Retrospektif, tapi data APR dapat digunakan untuk validasi retrospektif, dengan ketentuan dapat “menjawab” semua parameter yang ditentukan dalam protokol validasi retrospektif. (Pedoman CPOB Edisi 2012 menggunakan istilah Product Quality Review (PQR)/ Pengkajian Mutu Produk (PMP) untuk APR).
2.	Bagaimana cara memantau suhu pada proses distribusi produk yang menggunakan jasa ekspedisi?	<p>a. Cara memantau suhu pada proses distribusi produk yang menggunakan jasa ekspedisi, antara lain dengan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • melakukan pemetaan suhu selama transportasi di dalam container pengiriman oleh jasa ekspedisi untuk menentukan posisi terburuk; • melakukan pemantauan suhu selama perjalanan di posisi terburuk; dengan memasang termometer pemantau/pencatat (<i>data logger</i>) atau termometer max-min. <p>b. Penggunaan jasa ekspedisi dapat dikategorikan dalam Kegiatan Kontrak (Pedoman CPOB Edisi 2012 Aneks 12) menyebutkan bahwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrak tersebut hendaklah menegaskan tanggung jawab masing-masing pihak, termasuk ketaatan terhadap prinsip-prinsip CPOB. • Tiap penerima kontrak hendaklah memenuhi ketentuan yang tercantum dalam Pedoman CPOB tersebut. • Penerima kontrak hendaklah diaudit secara berkala.

#	PERTANYAAN	JAWABAN
II	PERSONALIA	
1.	Apakah Penanggung Jawab Pengawasan Mutu harus seorang apoteker ?	<p>a. Menurut PP No. 51 Tahun 2009 Tentang Pekerjaan Kefarmasian Pasal 9 Ayat 1 Penanggung Jawab Pengawasan Mutu harus seorang apoteker.</p> <p>b. Pedoman CPOB Edisi 2012 menyebutkan bahwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kepala bagian Pengawasan Mutu hendaklah seorang apoteker terqualifikasi dan memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugasnya secara profesional.
2.	Apa yang dimaksud dengan kompetensi para Apoteker Penanggung Jawab di produksi sediaan farmasi?	Menurut PP No. 51 Tahun 2009 Tentang Pekerjaan Kefarmasian Pasal 37, apoteker harus memiliki sertifikat kompetensi profesi yang akan diatur dalam peraturan menteri. Namun, sementara belum ada peraturan yang dimaksud, industri farmasi dapat mengukur kompetensi dengan mengacu pada Pedoman CPOB Edisi 2012 Butir 2.5; 2.6 dan 2.7. Apoteker Penanggung Jawab hendaklah memperoleh pelatihan yang sesuai, memiliki pengalaman praktis yang memadai dan keterampilan manajerial sehingga memungkinkan untuk melaksanakan tugas secara profesional.

#	PERTANYAAN	JAWABAN
III	BANGUNAN DAN FASILITAS	
1.	<ul style="list-style-type: none"> Berapa “nilai minimum standar” jumlah mikroba udara di ruangan yang boleh ditetapkan sendiri yakni Kelas E? Bagaimana jika industri farmasi menetapkan jumlah angka yang tinggi? 	<ul style="list-style-type: none"> “Nilai minimum standar” tidak ditetapkan karena tergantung jenis produk dan spesifikasi mikroba yang ditetapkan dalam masing-masing produk/ sediaan oleh industri sendiri. (Catatan: Di Amerika Serikat dan Eropa, persyaratan mikrobiologis untuk sediaan krim dan cairan sudah ditetapkan dalam farmakope). Di Indonesia ditetapkan diserahkan kepada masing-masing industri dengan ketentuan memenuhi spesifikasi mikrobiologis yang ditetapkan dalam masing-masing produk/ sediaan.
2.	Sistem tata udara dengan aliran udara manakah yang sesuai Pedoman CPOB 2012; apakah HVAC dengan sistem koridor bertekanan udara positif atau negatif?	Pedoman CPOB Edisi 2012 merekomendasikan sistem koridor bersih (untuk sediaan padat, nonsteril), di mana tekanan udara di koridor lebih tinggi daripada tekanan udara di ruang proses produksi, sehingga aliran udara terjadi dari koridor ke ruang produksi. Semua barang yang dibawa melalui koridor tetap dalam keadaan bersih / tidak terkontaminasi oleh (partikel) bahan/ produk dari ruang-ruang produksi. Untuk sediaan steril direkomendasikan koridor bertekanan udara negatif relatif terhadap ruang produksi demi perlindungan pada proses kritis yang sensitif terhadap kontaminan mikroorganisme.
3.	Bila industri farmasi yang sudah memiliki sistem HVAC namun <i>inlet</i> dan <i>outlet</i> -nya tidak sesuai Pedoman CPOB, apakah industri harus melakukan renovasi HVAC?	Apabila sistem HVAC tidak dapat memenuhi persyaratan parameter kualifikasi (perbedaan tekanan udara; frekuensi pertukaran udara; pola aliran udara, bila perlu; waktu <i>recovery</i> ; uji integritas filter HEPA), industri harus mempertimbangkan perubahan pada desain.
4.	Filter jenis apa yang harus digunakan pada sistem HVAC di fasilitas nonsteril, di mana terpasang 1 (satu) AHU yang digunakan untuk beberapa ruang produksi dengan multi produk?	Sistem HVAC yang menggunakan 1 AHU melayani beberapa ruang produksi: <ul style="list-style-type: none"> dengan udara yang diresirkulasi harus memasang HEPA filter H13 (efisiensi 99,95%) sebagai filter akhir; dengan udara yang dibuang 100 % (single pass) memasang F8 (EN 779 90 % ASHRAE 52/76) sampai dengan F9 (85 % EN 1822 atau 95 % ASHRAE 52/76).
5.	Bagaimanakah desain pintu darurat (<i>emergency door</i>) pada ruang aseptis?	Sama dengan pintu darurat lain, desain harus memastikan kerapatan pintu namun mudah terbuka apabila didorong dari dalam dan hanya dapat dibuka dari dalam.
6.	Apakah udara yang dipasok ke laboratorium mikrobiologi yang digunakan hanya untuk uji identifikasi (bukan uji sterilitas) harus melewati filter HEPA?	Direkomendasikan laboratorium mikrobiologi yang digunakan hanya untuk uji identifikasi dilengkapi unit LAF berlatar belakang ruang dengan minimal Kelas D.
7.	Apakah sediaan yang mengandung kortikosteroida sintesis berpotensi tinggi (misal metilprednisolon) boleh diproduksi di fasilitas nonhormon?	Dalam produksi sediaan yang mengandung kortikosteroida, fasilitas yang perlu dipisah dari fasilitas produksi nonhormon adalah unit untuk produksi hormon seks (hormon kelamin) seperti estrogen, progesteron dan turunannya. Namun perlu diberi perhatian pada pelaksanaan validasi pembersihan alat/mesin yang digunakan memproses kortikosteroid; pelaksanaan produksi secara <i>campaign</i> ; personil menggunakan APD yang sesuai.

8.	Apakah ruang <i>sampling</i> harus dilengkapi dengan unit LAF?	<ul style="list-style-type: none"> Ruang <i>sampling</i> untuk pengambilan sampel bahan yang digunakan untuk produksi nonsteril harus memenuhi persyaratan kebersihan kelas E (seperti untuk fasilitas produksi); dan direkomendasikan Ruang Sampling dilengkapi dengan <i>sampling booth</i> (contoh desain lihat POP CPOB 2006, Lampiran 3.22 dan 3.32). Unit LAF atau <i>uni directional air flow</i> (UDAF) dari <i>sampling booth</i> berfungsi untuk menjamin perlindungan bahan terhadap risiko kontaminasi dan keamanan operator. Pengambilan sampel produk steril yang diproses secara aseptis hendaklah dilakukan di ruang kelas A/B. Pengambilan sampel bahan nonsteril untuk produksi produk steril yang diproses dengan sterilisasi akhir dapat dilakukan di ruang kelas D; pengambilan sampel bahan steril dilakukan di ruang Kelas C.
9.	Apa yang disebut <i>recovery time</i> ?	<p><i>Recovery time</i> adalah waktu yang diperlukan oleh suatu sistem HVAC untuk mencapai kembali kondisi at rest kelas kebersihan ruangan yang “dilayaninya” setelah ruangan terkait digunakan untuk proses produksi.</p> <p>Ruangan-ruangan yang memerlukan ketentuan <i>recovery time</i> adalah Ruang Sampling, Ruang Timbang, Ruang Pembuatan Produk Steril (A, B, C dan D).</p>
10.	Bagaimanakah cara menghitung jumlah partikel udara?	<p>Lihat Pedoman CPOB 2012 Aneks 1 Butir 6 dan 7 Untuk pengukuran rutin volume sampel total yang diambil tidak kurang dari 1 m³ untuk kelas A dan B dan dianjurkan juga untuk kelas C.</p> <p>Partikel udara diukur dengan alat khusus yang disebut (<i>airborne</i>) <i>particle counter</i>. Jumlah partikel <i>in-operation</i> pasti meningkat. Yang harus dilakukan adalah menghitung partikel pada periode <i>set up</i>, proses pengisian, dan <i>recovery time</i> sesudah <i>operation</i> (harus kembali pada posisi semula) .</p>
11.	Pelaksanaan kualifikasi sistem pengolahan air (SPA) terdiri dari 3 fase. Jika modifikasi dilakukan terhadap sistem (yang sudah dikualifikasi), apakah harus dilaksanakan kembali kualifikasi 3 fase tersebut?	<p>Pertanyaan tidak menjelaskan bagian apa saja dari sistem SPA yang dimodifikasi. Apabila keseluruhan sistem (unit pengolahan dan sistem distribusi air) yang dimodifikasi, maka kualifikasi 3 fase dilakukan. Apabila hanya sebagian sistem yang dimodifikasi, pelaksanaan kualifikasi dilakukan berdasarkan kajian risiko terhadap sistem. Requalifikasi dapat terdiri dari 3 fase (untuk modifikasi unit pengolahan saja) atau 1 fase (untuk modifikasi sistem distribusi saja), namun penetapannya didasarkan pada hasil pengkajian risiko.</p>

#	PERTANYAAN	JAWABAN
IV	PERALATAN	
1.	Bagaimanakah kualifikasi <i>air shower</i> ?	<p>Penggunaan / tujuan pemasangan <i>air shower</i> harus dipertimbangkan dan tidak dianjurkan untuk digunakan pada saat masuk ruangan tetapi bila mau keluar ruangan “berisiko”. Dalam rangka kualifikasi harus ditetapkan kriteria penerimaan (<i>acceptance criteria</i>) “kebersihan” pakaian setelah melewati proses “<i>air showering</i>”. Parameter kritis (yakni jumlah dan posisi <i>nozzle</i> penyembur serta kecepatan semburan/ tiupan dan tarikan/ hisapan udara) diukur dan ditetapkan untuk mencapai <i>acceptance kriteria</i> tsb.</p>

#	PERTANYAAN	JAWABAN
V	SANITASI DAN HIGIENE	
1.	Bagaimana cara sterilisasi larutan desinfektan?	Sterilisasi larutan desinfektan dilakukan biasanya dengan filtrasi melalui filter steril (<i>sterilising filter</i>) berpori 0,22 μ atau bila memungkinkan sterilisasi cara panas basah (<i>sterilisation by moist heat</i>) menggunakan otoklaf, tergantung sifat/ jenis desinfektan.
2.	Bagaimanakah metode pengujian residu deterjen yang digunakan dalam proses pembersihan?	Residu deterjen diuji melalui antara lain: 1. analisis kimia yang spesifik terhadap zat kimia deterjen dalam jumlah yang sangat kecil atau; 2. metode <i>Total Organic Carbon (TOC)</i> ; 3. "Uji Busa" (<i>Foam Test</i>); 4. spektrofotometri.

#	PERTANYAAN	JAWABAN
VII	PENGAWASAN MUTU	
1.	Apakah pola <i>sampling</i> (pengambilan sampel) bahan awal hanya berlaku untuk produk nonsteril dan <i>supplier</i> baru? Bagaimana pola <i>sampling</i> bahan awal untuk produk steril?	Pola <i>sampling</i> yang sama berlaku untuk semua bahan awal nonsteril dan steril.
2.	Metode apa saja yang boleh digunakan untuk pengujian?	Metode yang diaplikasikan minimal ekuivalen dengan metode resmi yakni metode dari Farmakope Indonesia, USP, BP, EP, JP terbaru atau bila bukan dari kompendial resmi harus divalidasi secara komprehensif.
3.	Apakah alat yang digunakan untuk pelaksanaan uji endotoksin harus didepirogenisasi?	Ya. Karena bila alat berkaitan tidak didepirogenisasi tentu ada risiko bahwa hasil pengujian menunjukkan <i>false endotoxine-positive</i> akibat zat endotoxin yang berasal dari alat tersebut, bukan dari larutan uji.

#	PERTANYAAN	JAWABAN
VIII	INSPEKSI DIRI, AUDIT MUTU DAN AUDIT & PERSETUJUAN PEMASOK	
1.	Pada audit eksternal terhadap vendor, apakah pemasok perlu diberi sosialisasi sehingga tidak menolak untuk diinspeksi?	Biasanya pemasok bahan (yang berniat baik) sudah mengerti dan tidak menolak untuk diaudit. Adalah tugas dan tanggung jawab calon pembeli – bukan Pemerintah /BPOM - untuk memberi penerangan ("sosialisasi"), bila perlu, agar <i>vendor audit/ inspeksi</i> tidak ditolak.
2.	Beberapa industri penerima tol tidak bersedia untuk diaudit. Bagaimana menyikapi hal ini?	Penerima Kontrak harus bersedia diaudit oleh Pemberi Kontrak baik dalam rangka penunjukan maupun secara rutin pasca penunjukan (yang harus tercakup dalam Surat Kontrak) yang antara lain untuk menentukan apakah (calon) Penerima Kontrak memiliki kapasitas (penyimpanan, produksi dll.) dan kompeten melakukan proses pembuatan produk sesuai CPOB dan standar Pemberi Kontrak. Ingat bahwa yang bertanggung jawab terhadap mutu produk adalah tetap

		Pemberi Kontrak. Jadi apabila calon Penerima Kontrak tidak bersedia diaudit, Pemberi Kontrak seharusnya tidak menunjuk/mengikat perjanjian kontrak dengan perusahaan tersebut.
--	--	--

#	PERTANYAAN	JAWABAN
XI	PEMBUATAN DAN ANALISIS KONTRAK	
1.	Apa ada persyaratan bagi penerima analisis berdasarkan kontrak (<i>contract analysis</i>)?	Penerima Kontrak harus memiliki Sertifikat CPOB atau akreditasi dari lembaga akreditasi nasional yang mencakup ruang lingkup pengujian dan bersedia diaudit oleh Pemberi Kontrak baik dalam rangka penunjukan maupun secara rutin pasca penunjukan (tercakup dalam Surat Kontrak) yang antara lain untuk menentukan apakah kompeten melakukan analisis/pengujian terkait. Yang bertanggung jawab terhadap mutu produk (yang diuji berdasarkan kontrak) tetap Pemberi Kontrak.

#	PERTANYAAN	JAWABAN
XII	KUALIFIKASI DAN VALIDASI	
1.	Apa prasyarat untuk melakukan validasi proses?	Semua bahan (bahan awal, bahan pengemas), alat (mesin-mesin produksi, alat-alat ukur), sistem-sistem (HVAC, pengolahan air dan uap bersih serta udara bertekanan, bila bersentuhan dengan produk) dan metode pengujian yang digunakan dalam proses pembuatan yang akan divalidasi harus dikualifikasi dan/ atau divalidasi lebih dahulu; bila tidak, langkah validasi proses tidak valid.
2.	Berapa bets sebaiknya yang digunakan untuk melakukan validasi retrospektif?	Validasi proses retrospektif: 10-30 bets berurutan.
3.	Apakah setelah dilakukan <i>media fill</i> untuk produk aseptis, tidak perlu lagi dilakukan validasi proses?	Kita harus memisahkan arti <i>media fill</i> dari validasi proses: <i>Media fill</i> adalah validasi proses aseptis untuk membuktikan bahwa prosedur dan semua langkah proses yang dilakukan memberikan " <i>sterility assurance</i> "; sedangkan validasi proses adalah untuk membuktikan kehandalan proses dan kinerja mesin untuk masing-masing produk terkait.
4.	Apakah validasi uji sterilitas perlu dilakukan untuk tiap produk steril atau hanya untuk yang dianggap <i>worst case</i> saja?	Validasi uji sterilitas harus dilakukan untuk tiap produk steril dan masing-masing kekuatan dengan pertimbangan bahwa penetapan <i>worst case</i> sulit.
5.	Bagaimanakah ketentuan validasi pembersihan <i>bag filter</i> untuk <i>fluid bed drier</i> ?	Ketentuan validasi pembersihan <i>bag filter</i> sama dengan ketentuan validasi pembersihan mesin/peralatan yang lain. Namun pengambilan sampel tidak bisa dengan cara apus tetapi dengan cara bilas.

		Pembersihan <i>filter bag</i> yang digunakan untuk lebih dari satu produk (<i>multy purpose</i>) harus divalidasi. <i>Bag filter</i> yang " <i>product dedicated</i> " tidak memerlukan validasi pembersihan (yang memastikan pengeliminasian <i>cross-contamination</i>). Sedangkan produk toksis harus menggunakan <i>dedicated bag filter</i> .
--	--	---

#	PERTANYAAN	JAWABAN
XIII	PEMBUATAN PRODUK STERIL	
1.	Bagaimana persyaratan pakaian dan personil pada validasi proses aseptik / <i>media fill</i> ?	Karena validasi dengan <i>media fill</i> adalah "menyimulasi" proses aseptik yang reguler, semua kondisi operasional – termasuk persyaratan pakaian dan personil - harus identis dengan kondisi proses aseptik "reguler". Lihat Pedoman CPOB Edisi 2012 dan Petunjuk Operasional Penerapan CPOB Edisi 2006 Aneks 1 Butir 41 - 47.
2.	Apakah personil harus mandi setelah keluar dari area produksi?	Tidak diharuskan personil mandi setelah keluar dari area produksi, kecuali bila meninggalkan area pembuatan produk yang mengandung antibiotika tertentu (misal betalaktam), hormon seks dan zat berpotensi sangat tinggi yang lain.
3.	Apakah ruang kelas A dan B harus kedap udara?	Tidak. Kita harus menjaga agar personil termasuk yang bekerja di ruang-ruang kelas A dan B tetap bisa bernafas / mendapat cukup oksigen, jadi perlu udara masuk dan keluar. Kedap udara berarti tidak ada udara masuk dan tidak ada udara keluar.
4.	Bagaimana persyaratan pertukaran udara untuk kelas B? Karena pada saat pemasangan HVAC, kontraktor mengusulkan 100 kali/ jam (mengingat semakin besar frekuensi pertukaran udara, semakin banyak partikel terlepas dari dinding, lantai)	Kelas B → direkomendasikan minimal 40-60 kali/jam. Perlu dikaji dasar yang dirujuk kontraktor tersebut untuk menetapkan persyaratan 100 kali/jam. Nilai pertukaran udara 20 kali/jam adalah acuan minimal, dan tidak mungkin dapat dicapai kebersihan kelas B apabila hanya 20 kali/jam. Pada revisi Pedoman dan POP CPOB 2006, lampiran 3.5a angka 20 kali akan diganti.
5.	Berapa batas jumlah partikel udara dalam area untuk pembuatan/ pengisian <i>dry injections</i> ?	Sudah ditetapkan di Pedoman CPOB. Pengisian pada pembuatan <i>dry injection</i> dilakukan di area kelas kebersihan A dengan latar belakang kelas B. Pengujian dilakukan pada saat " <i>at rest</i> " dan saat operasional yaitu pada saat mesin <i>set up</i> (belum menggunakan produk). Waktu proses <i>removal</i> dari partikel (<i>recovery/clean-up time</i>), sehingga setelah penghentian operasi dalam waktu tertentu jumlah partikel segera kembali ke kondisi " <i>at rest</i> ", harus ditentukan.
6.	Dalam pembuatan injeksi cair nonbetalaktam secara aseptis apakah pencampuran/pemrosesan bahan tambahan (eksipien) dan zat aktif dilakukan di kelas A atau C?	Preparasi (penambahan/pencampuran dan pelarutan dilakukan di kelas C. Pengisian ke dalam wadah akhir (<i>filling</i>) di kelas A berlatar belakang kelas B.
7.	Pada saat validasi <i>media fill</i> , hasil menunjukkan memenuhi syarat tapi setelah 6 bulan (revalidasi),	Pada simulasi yg tidak memenuhi syarat harus dilakukan investigasi untuk menemukan akar penyebab masalah TMS. Hasil investigasi akan menentukan tindak lanjut yang diambil termasuk pengulangan simulasi bila perlu atau penanganan

	diperoleh hasil tidak memenuhi syarat. Bagaimana penanganan produk yang ada?	terhadap bets/produk yang dihasilkan sebelum pelaksanaan <i>media fill</i> yang gagal. Bila semua hasil pemantauan mikroba terhadap udara ruang produksi (<i>air sampler</i> dan cawan papir), personil yang bekerja, pemantauan proses sterilisasi dan uji sterilitas menunjukkan hasil yang bagus, produk dapat diluluskan apabila: <ul style="list-style-type: none"> • hasil investigasi di atas menyatakan penyebab kegagalan <i>media fill</i> tidak berkaitan dengan proses (<i>non-process related</i>) dan hasil pengulangan <i>media fill</i> dinyatakan lulus; dan • hasil pengujian ulang (dua kali pengujian normal) terhadap produk yang diproduksi pada kurun waktu tersebut dinyatakan lulus. Selama belum ada pembuktian tersebut, produk yang diproduksi sejak validasi terakhir yang memenuhi syarat sampai dengan validasi yang tidak memenuhi syarat termasuk yang di pasar dikarantina.
8.	Pada saat penimbangan bahan baku steril apakah diperlukan <i>dust collector</i> ?	Tergantung desain unit <i>LAF</i> yang dipasang. Apabila unit <i>LAF</i> telah didesain sedemikian rupa sehingga debu yang tercipta diarahkan ke bagian unit <i>LAF</i> yang berfungsi menghisap/mengumpulkan debu, maka <i>dust collector</i> tidak diperlukan.
9.	Apakah di dalam ruang kelas kebersihan A boleh ada interkom?	Tidak boleh ada interkom karena konstruksinya mengandung risiko menampung / menyimpan debu dan kuman; dan belum ada cara pembersihan dan sanitasi yang tepat untuk interkom. Namun suatu <i>voice of communicator</i> yang dilengkapi selaput tembus suara tapi tidak tembus partikel dapat dipasang sebagai alternatif.
10.	Untuk produksi hanya satu jenis produk, bagaimana cara / frekuensi pembersihan peralatan / mesin?	Harus ditentukan batas sampai setelah berapa bets peralatan tersebut harus dibersihkan; penentuan ini harus ditunjang dengan bukti/validasi.
11.	Apakah alat dan mesin <i>mixing</i> harus disterilkan untuk produk dengan sterilisasi akhir?	Alat mixing untuk pembuatan produk dengan sterilisasi akhir tidak perlu disterilkan, namun harus dicuci kemudian dibilas akhir dengan WFI. Prosedur pembersihan harus divalidasi dan dibuktikan bahwa kandungan mikroba yang terdeteksi pada permukaan alat tidak melebihi jumlah tertentu (mis. 25 CFU/25cm ²); namun demikian disarankan bahwa semua peralatan yang akan digunakan untuk memproses produk, meskipun disterilasi akhir, disterilkan sebelum digunakan untuk menekan <i>bioburden</i> ; dengan demikian proses sterilisasi akhir produk (yang telah divalidasi) tidak akan "dibebani" oleh <i>bioburden</i> peralatan yang dapat bervariasi.
12.	Pada proses sterilisasi infus, apakah harus menggunakan suhu 121°C selama 15 menit?	Sesuai monografi farmakope, produk (termasuk bahan pengemasnya) yang stabil-panas (<i>heat stable</i>) harus disterilasi pada suhu 121°C selama 15 menit. Produk (termasuk bahan pengemasnya) yang panas-labil (<i>heat labil</i>) dapat disterilkan pada suhu lebih rendah yang setara untuk memberikan minimal F ₀ =8 menit dan SAL (Sterility Assurance Level) 10 ⁻⁶ .
13.	Bagaimana memastikan bahwa bioindikator yang digunakan tidak memberikan hasil "false positive"?	Jumlah mikroba yang terkandung dalam bioindikator yang digunakan harus diketahui.

14.	Sediaan tetes mata tidak memerlukan pemeriksaan endotoksin; apakah pada air yang digunakan untuk proses produksi harus diperiksa endotoksin?	Untuk sediaan tetes mata air murni yang digunakan minimal adalah Purified Water - PW (Air Murni) yang disaring melalui 0,2µm filter, dan persyaratan endotoksin tidak relevan untuk obat tetes mata. Tapi, jika air yang digunakan untuk sediaan tetes mata tersebut diklaim sebagai <i>WFI</i> maka pemeriksaan yang dilakukan pada air harus sesuai dengan spesifikasinya; jadi termasuk pemeriksaan endotoksin.
15.	Bagaimana cara penyaringan produk yang akan diisikan secara aseptis?	Direkomendasikan melakukan filtrasi serial (seri, bukan paralel) melalui filter 0,2µm kemudian lakukan uji keutuhan (<i>integrity test</i>) terhadap filter.
16.	Untuk produk steril antibiotika, jika validasi media fill sudah memenuhi syarat, apakah tetap harus dilakukan uji sterilitas?	Ya, keduanya harus dilakukan sebagai bagian dari CPOB.

#	PERTANYAAN	JAWABAN
XVIII	PEMBUATAN OBAT INVESTIGASI UNTUK UJI KLINIS	
1.	Apakah ada fasilitas untuk produk obat investigasi	Produksi obat/sediaan jenis apapun yang akan dikonsumsi harus dilakukan dalam fasilitas sesuai Sertifikat CPOB; dalam hal ini fasilitas untuk produksi obat investigasi harus yang sudah disertifikasi untuk sediaan terkait.