



Validasi Proses Produksi



@bp030271



priyambodobambang



Bambang Priyambodo



S bp030271

Validasi Proses Produksi

KETENTUAN UMUM :

- Validasi Proses Produksi adalah **BUKAN** merupakan bagian dari *Research & Development* (R&D), namun merupakan **PROSES PEMBUKTIAN** prosedur produksi yang telah disusun oleh R&D (Prosedur Produksi sudah ada).
- Validasi adalah **BUKAN** merupakan proses “**mencari**” namun Validasi adalah proses “**pembuktian**” bahwa proses/prosedur produksi yang digunakan akan menghasilkan produk yang memenuhi syarat (spesifikasi) produk yang telah ditetapkan secara terus-menerus (konsisten).

Validasi Proses Produksi

- Validasi Proses Produksi baru bisa dilakukan, jika hal – hal berikut sudah dilaksanakan :
 - **Kualifikasi mesin/peralatan produksi/sarana penunjang.**
 - **Validasi Metode Analisa.**
- Sebelum pelaksanaan Validasi Proses Produksi harus dibuat Protokol validasi yang sudah disetujui oleh QA Manager.

MANUFACTURING PROCESS ANTALGIN GENERIK

Hal : 5 / 24

Bentuk : Kaplet
 Kemasan : Dus isi 10 strip @ 10 kaplet
 Besar Batch : 162,400 kg = 280.000 kaplet

No. Batch :
No. MO :
Tgl. MO :

4B GRANULASI DENGAN KNEADING MIXER

Kneading Mixer

Bekas produk :	Dbersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Masukkan ke dalam Kneading Mixer :

3,500 kg	Cortisol
70,000 kg	Antalgin
1,790 kg	Lactose mesh 200

Jalankan kneading mixer selama 20 menit

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

Kemudian tambahkan sedikit demi sedikit :

8,730 kg	Massa 3
Jumlah =	84,020 kg

Tunggu ± 5 menit untuk penurunan berikutnya

Hentikan putaran setiap 20 menit untuk membersihkan massa yang melekat pada pisau dan dinding kneading. Setelah massa 3 habis, jalankan kneading kembali selama 30 menit sebelum diayak (massa 4)

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

No. Kode SFP:
121 - 11 - 1

Disusun (R&D)

Diperiksa (Prod.)

Disetujui (QA)

Catatan :

Bila perlu tambahkan Aquadem dingin (maks. 35°C) untuk mendapatkan massa granulat basah yang baik / kompak.
 Tambahan : Aquadem dingin = lt

Paraf Spv :

5 Oscillating Granulator, Ayakan mesh 12, Bowl FBD

Bekas produk :	Dbersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Ayak massa 4 melalui Oscillating Granulator dengan mesh 12 dan tampung ke dalam Bowl FBD (massa 5)

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

6 Fluid Bed Dryer (FBD)

Bekas produk :	Dbersihkan oleh :
Operator :	IPC :

Keringkan massa 5 dalam FBD pada kondisi suhu inlet 80 - 90 °C selama 45 - 90 menit atau hingga suhu outlet 60 - 65 °C. Cek kadar air granul dengan Infrared Moisture Balance (massa 6). Syarat kadar air massa granul : 40 - 50 %

Sebenarnya :

Suhu inlet	: °C
Suhu outlet	: °C
Lama pengeringan	: menit
Kadar air	: %

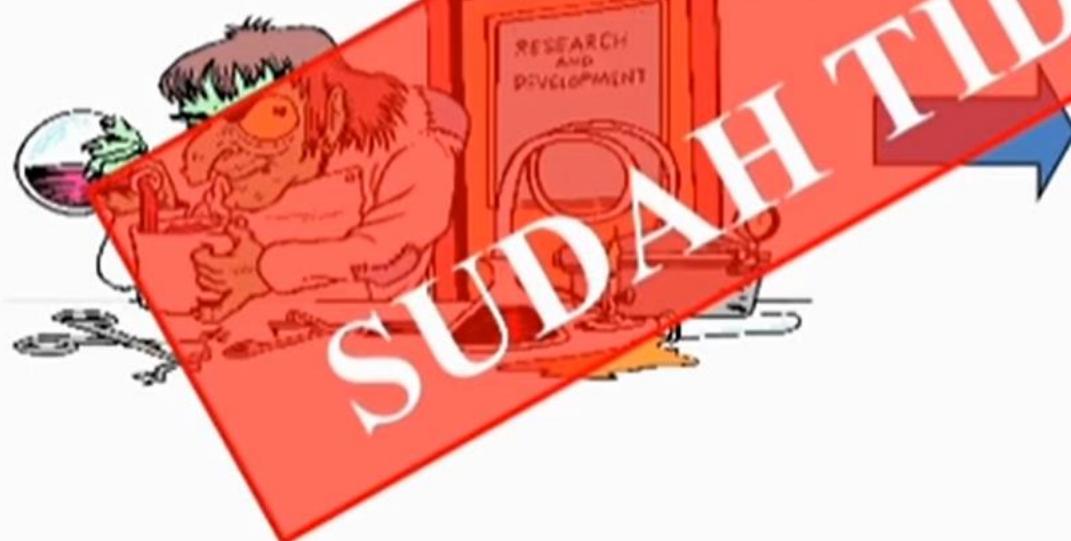
Paraf Spv :

Tanggal :	Mulai jam :	Selesai jam :	Paraf Opr :
-----------	-------------	---------------	-------------

Validasi Proses Produksi

Terdapat 3 Jenis Validasi Proses, yaitu :

1. Prospective Validation → Sebelum dipasarkan (proses rutin)
2. Concurrent Validation → Jika terjadi Perubahan
3. Retrospective Validation → x (Pengetahuan Mutu Produk/PMP)



CPOB: 2018
SUDAH TIDAK BERLAKU



Validasi Proses Produksi

Validasi Proses

- Validasi Prospektif
- Validasi Konkuren
- Validasi Retrospektif



Validasi Proses

- Validasi Konkuren (hanya jika disetujui Badan POM)
- **Validasi Proses Tradisional**
- **Verifikasi Proses Kontinyu**
- **Pendekatan Hibrida**
- Verifikasi Proses On-going selama Siklus Hidup Produk

Konsep 3 Batch berturut – turut :

MENGAPA harus 3 bat berturut-turut ??

1 bet dianggap "keberuntungan" enata (factor "luck").

2 bet dianggap "kebetulan" ("coincidence")

3 bet barulah dianggap teknologi dan evaluasi.

**SUDAH TIDAK
BERLAKU**

PEDOMAN CPOB 2018

PARADIGMA BARU DALAM VALIDASI PROSES

Validasi dengan tiga pendekataan

- 1) Validasi Prospektif
- 2) Validasi Konkuren
- 3) ~~Validasi Retrospektif~~

VALIDASI PROSES
TRADISIONAL

Validasi yang terdiri dari tiga tahapan:

- 1) Desain proses
- 2) Kualifikasi Proses
- 3) Verifikasi Proses Kontinu

VALIDASI PROSES
LIFE CYCLE

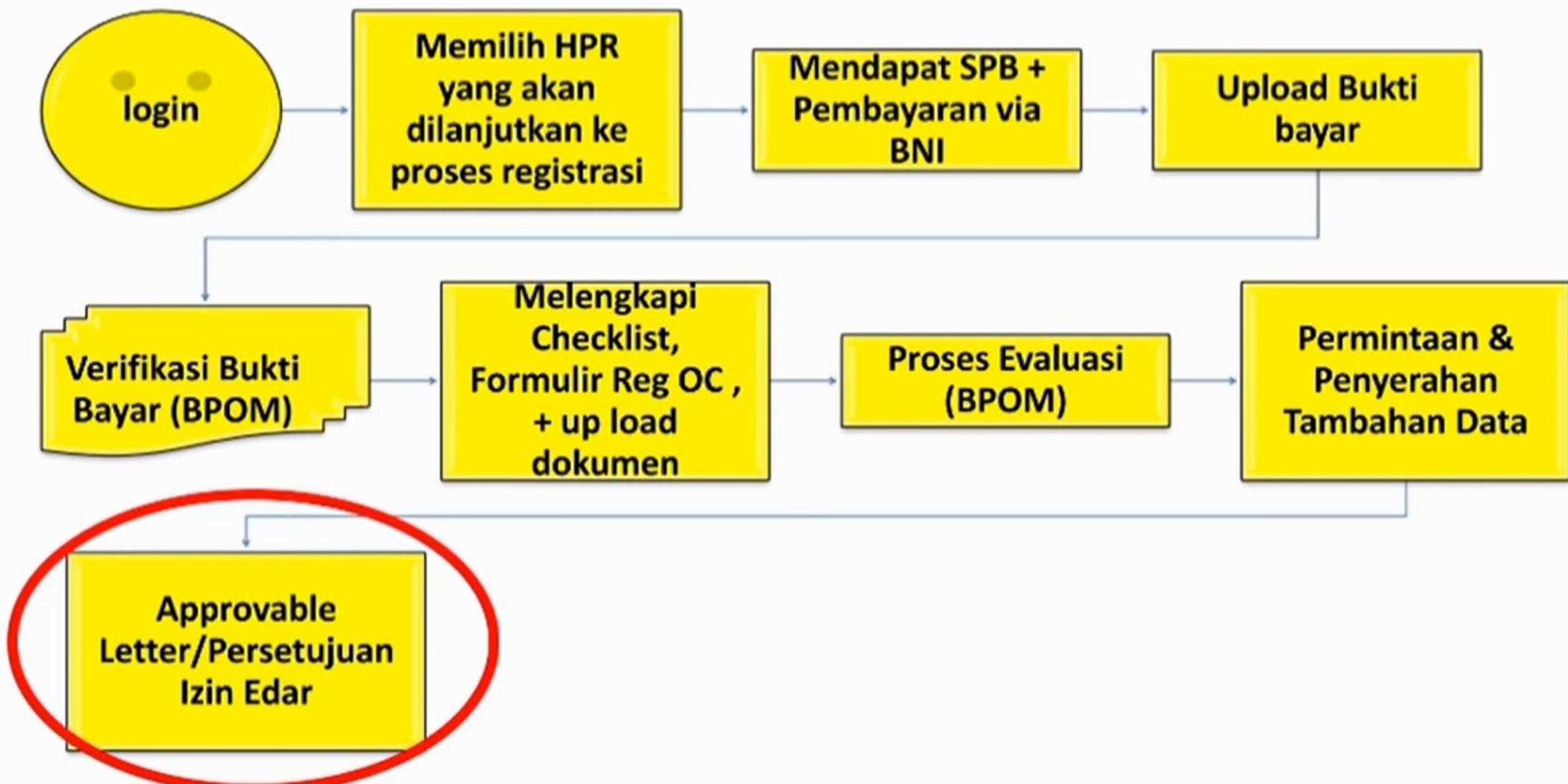
Gabungan antara pendekatan tradisional dan verifikasi proses kontinu (tahap ketiga dari validasi *proses life cycle*) apabila sudah diperoleh pengetahuan dan pemahaman yang komprehensif mengenai produk dan proses yang diperoleh dari pengalaman pembuatan dan data riwayat bets.

VALIDASI PROSES
HIBRIDA

Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi

- Validasi Proses Produksi mencakup **validasi awal dari proses baru, validasi bila terjadi perubahan proses, transfer lokasi pembuatan, dan verifikasi proses on-going.**
- Pedoman tentang Validasi Proses dimaksudkan untuk memberikan panduan mengenai informasi dan data yang diperlukan dalam **pengajuan izin ke regulator.** Namun, persyaratan CPOB untuk validasi proses berlanjut sepanjang siklus hidup produk.
- Pendekatan ini hendaklah diterapkan untuk **menautkan pengembangan produk dan proses.** Hal ini akan memastikan proses pembuatan skala komersial tervalidasi dan dijaga agar proses produksi skala komersial rutin selalu dalam keadaan terkendali.

ALUR Registrasi Obat Copy



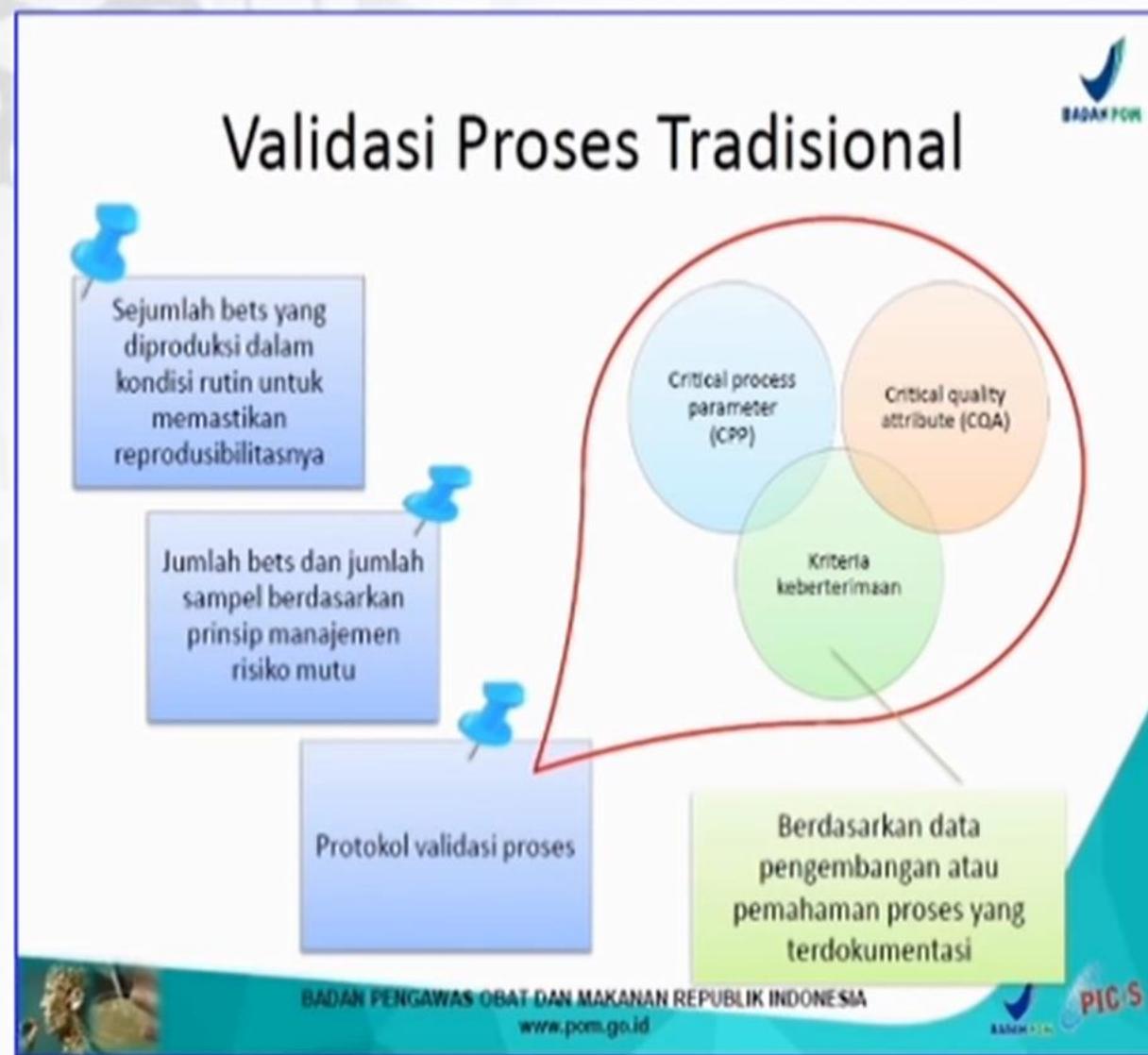
Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi

- Proses pembuatan dapat dikembangkan dengan **menggunakan pendekatan tradisional** atau **pendekatan verifikasi kontinu**.
- Namun, terlepas dari pendekatan apa pun yang digunakan, **harus dibuktikan ketangguhan proses** dan **memastikan mutu produk yang konsisten** sebelum produk diluluskan ke pasar.
- Bila memungkinkan, program **validasi prospektif** hendaklah diterapkan pada proses pembuatan yang menggunakan pendekatan tradisional sebelum mendapatkan Izin Edar.

Ketentuan Baru Validasi Proses Produksi

- **Validasi retrospektif merupakan pendekatan yang tidak lagi dapat diterima.**
- Pada umumnya bets yang diproduksi untuk validasi proses hendaklah berukuran sama dengan bets yang dimaksudkan untuk skala komersial dan penggunaan ukuran bets lain hendaklah dijustifikasi.
- **Validasi konkuren harus dijustifikasi dan disetujui oleh Badan POM** serta didokumentasikan secara jelas dalam RIV dan **disetujui oleh Kepala Pemastian Mutu.**

Validasi Proses Tradisional



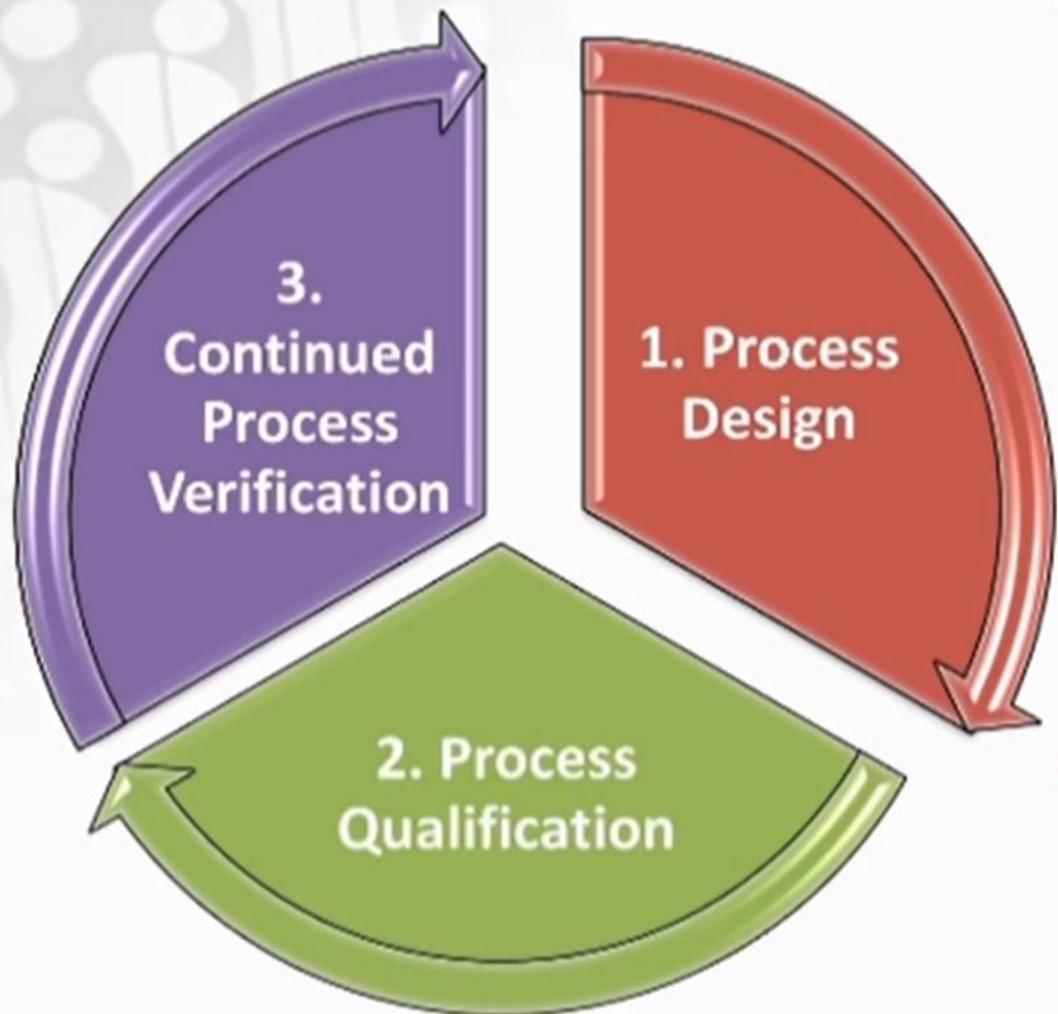
- Dalam pendekatan tradisional, sejumlah bets produk diproduksi dalam kondisi rutin untuk memastikan **reproduksibilitas**.
- Jumlah bets yang diproduksi** dan **jumlah sampel** yang diambil hendaklah didasarkan pada **prinsip manajemen risiko mutu**
- Setiap industri farmasi harus menentukan dan memberi **justifikasi** jumlah bets yang diperlukan untuk memberikan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.

Validasi Proses Tradisional

- Pada umumnya minimal produksi tiga bets berturut-turut dalam kondisi rutin dapat merupakan validasi proses.
- Data pelaksanaan validasi awal dengan tiga bets mungkin dapat ditambahkan pada data yang diperoleh dari bets berikutnya sebagai bagian dari pelaksanaan verifikasi *on-going*.
- Protokol validasi proses hendaklah disiapkan dengan menjelaskan parameter proses kritis/critical process parameter (CPP), atribut mutu kritis/critical quality attribute (CQA) dan kriteria keberterimaan terkait berdasarkan pada data pengembangan atau pemahaman proses yang terdokumentasi

~~1 batch – Luck~~
~~2 batches – Coincidence~~
~~3 batches – Confirmed and validated~~

Verifikasi Proses Kontinu



- Untuk produk yang dikembangkan berdasarkan pendekatan ***quality by design (QbD)***, selama proses pengembangan telah ditetapkan secara ilmiah, strategi pengendalian, yang memberikan tingkat kepastian mutu produk yang tinggi, maka **verifikasi proses secara kontinu** dapat dilakukan sebagai alternatif untuk validasi proses tradisional.
- **Strategi pengendalian proses berbasis sains** harus tersedia bagi atribut yang diperlukan untuk bahan-bahan yang diterima, *CQA*, dan *CPP* untuk mengonfirmasi realisasi produk.

Realisasi produk sesuai QbD

Tahap 1



Tahap 2



Tahap 3



Pendekatan keilmuan dan risiko pada semua tahapan

Verifikasi Proses Kontinu

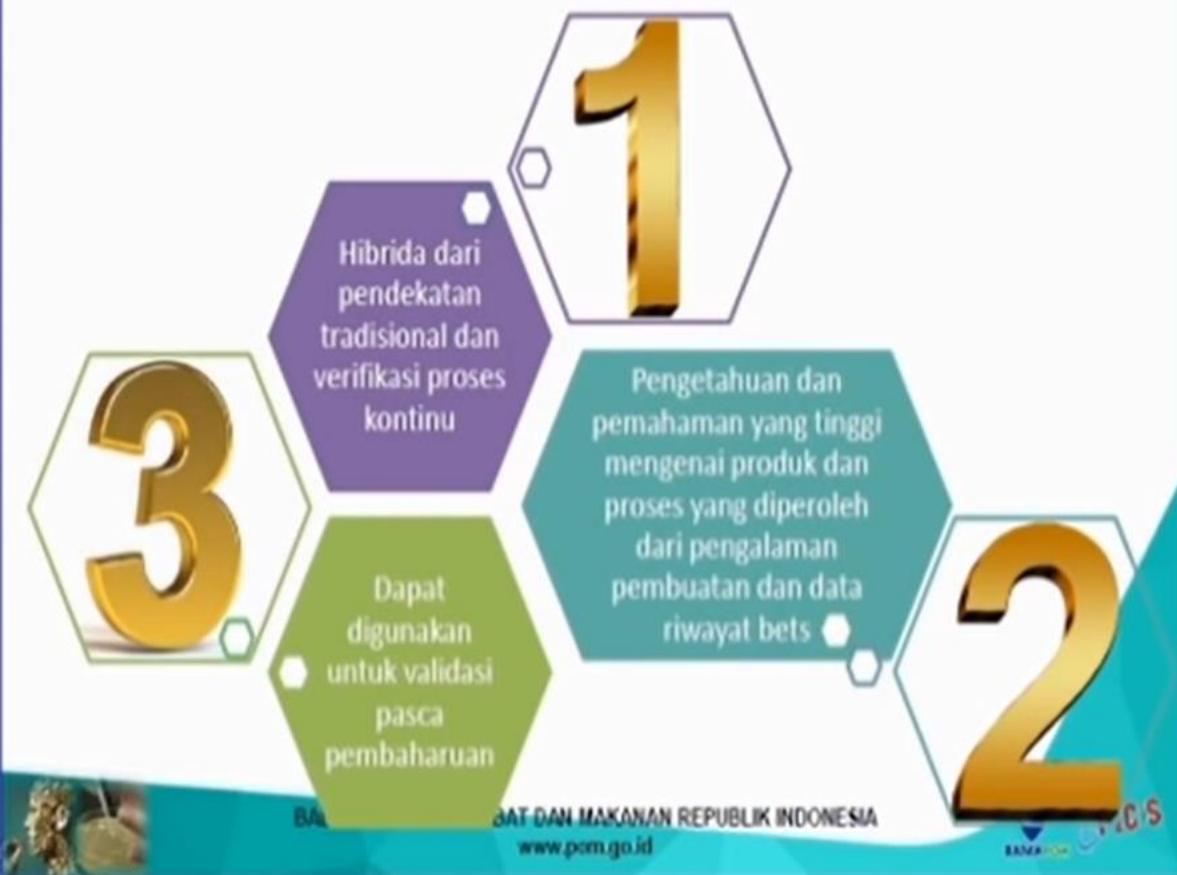


- Validasi Proses Kontinue juga mencakup **evaluasi strategi pengendalian proses secara reguler**.
- Perangkat **Process Analytical Technology (PAT)** dan pengendalian proses secara statistik *multivariate* dapat digunakan.
- Tiap industri farmasi harus **menentukan** dan **menjustifikasi jumlah bets** yang diperlukan untuk menunjukkan tingkat kepastian yang tinggi bahwa proses mampu menghasilkan produk yang bermutu secara konsisten.



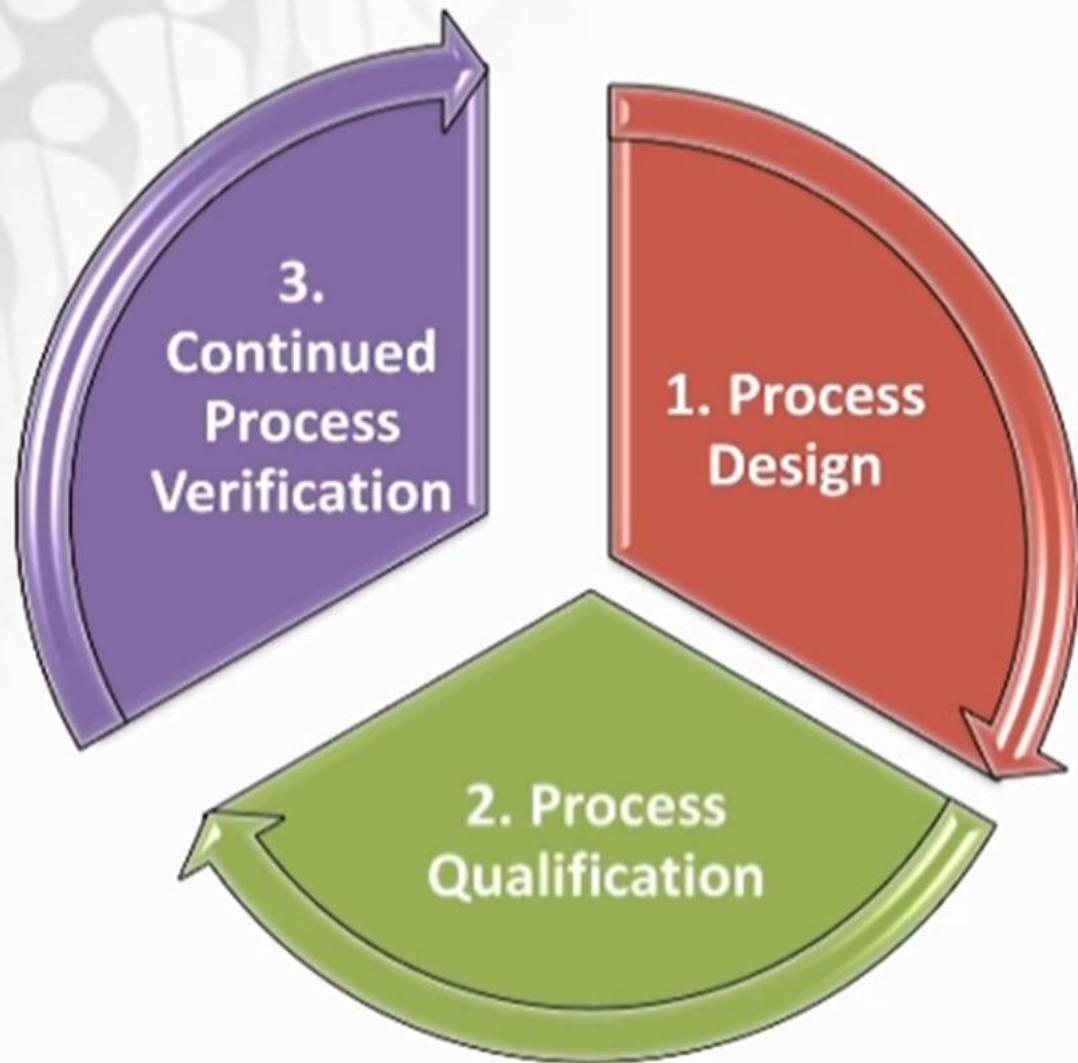
Pendekatan Hibrida

Pendekatan Hibrida



- **Hibrida** dari pendekatan tradisional dan **verifikasi proses kontinu** dapat digunakan bilamana sudah diperoleh pengetahuan dan pemahaman yang tinggi mengenai produk dan proses yang diperoleh dari pengalaman pembuatan dan data riwayat bets.
- Pendekatan ini juga **dapat digunakan untuk kegiatan validasi pascaperubahan** atau **selama verifikasi proses on-going** meskipun produk tersebut pada awalnya divalidasi dengan menggunakan pendekatan tradisional.

Verifikasi Proses *On-going* selama Siklus Hidup Produk



- Industri Farmasi hendaklah **memantau mutu produk** untuk memastikan bahwa keadaan terkendali **dipertahankan sepanjang siklus hidup produk** dengan evaluasi tren proses yang relevan.
- **Verifikasi proses *on-going*** hendaklah digunakan sepanjang siklus hidup produk untuk **mendukung status validasi produk** sebagaimana didokumentasikan dalam Pengkajian Mutu Produk.
- **Perubahan bertahap dari waktu ke waktu** hendaklah juga dipertimbangkan dan kebutuhan untuk tindakan tambahan apa pun hendaklah dinilai, misal pengambilan sampel yang diperbanyak.



Validasi Proses Pengemasan

Validasi Proses Pengemasan

Tujuan :

Untuk memberikan bukti tertulis dan terdokumentasi bahwa :

- **Proses pengemasan** yang dilakukan **telah sesuai** dengan Prosedur Tetap Proses Pengemasan yang telah ditentukan serta **memberikan hasil yang sesuai dengan persyaratan** (rekonsiliasi) yang telah ditentukan **secara terus menerus** (*reliable and reproducible*)
- **Operator/pelaksana** yang melakukan proses pengemasan **kompeten** serta **mengikuti prosedur pengemasan** dan **peralatan pengemasan** yang telah ditentukan
- Proses pengemasan yang dilakukan, **tidak terjadi peristiwa mix – up (campur baur)** antar product maupun antar batch

Validasi Proses Pengemasan



Mengapa harus dilakukan validasi pengemasan ??

- **Sebagian besar** kesalahan ada di bagian proses pengemasan
- Kesalahan di bagian pengemasan, **sangat sulit diditeksi**
- Ada anggapan bahwa proses pengemasan **BUKAN proses yang penting**, sehingga pengawasan sering diabaikan

Apa yang harus divalidasi ??

1. Kemasan Strip/Blister

- Jumlah tablet yg dikemas vs jumlah tablet yang dihasilkan
- Penandaan (No. Batch, Mfg. Date, Exp. Date) pada blister/strip, dus, karton
- Test Kebocoran strip/blister
- Jumlah tablet dalam strip/blister
- Jumlah strip/blister dalam dus
- Jumlah dus dalam karton
- Kelengkapan (etiket, brosur, penandaan)
- Kerapian
- Rekonsiliasi Bahan pengemas

2. Kemasan Botol (syrup, suspensi, other liquid)

- Jumlah botol yang dihasilkan vs jumlah cairan yg diproduksi
- Volume (isi) per botol
- Kebocoran (tutup)
- Jumlah botol dalam dus
- Jumlah dus dalam karton
- Kelengkapan (etiket, brosur, penandaan)
- Kerapian
- Rekonsiliasi Bahan pengemas



PACKAGING PROCESS ANTALGIN GENERIK

Hal : 19 /24

Bentuk : Kaplet
 Kemasan : Dus isi 10 strip @ 10 kaplet
 Besar Batch : 162,400 kg = 280.000 kaplet

No. Batch :
No. MO :
Tgl. MO :

STRIPPING

1 Ruang Stripping

Bekas Produk : Dibersihkan oleh :
 Operator : IPC :

Periksa kebersihan ruang pengemasan dan peralatan yang akan digunakan.
 Catat suhu dan RH ruangan.

Suhu : °C
 RH : %

Paraf IPC : Paraf Spv :

2 Stripping Machine

Bekas produk : Dibersihkan oleh :
 Operator : IPC :

Periksa kondisi dan kelengkapan mesin stripping, pasang Roll Set yang sesuai serta pasang No. Batch sesuai dengan No. Batch yang ada pada PR.

Paraf Opr : Paraf Spv :

No. Kode SFP,
 121 - 11 - 1

Disusun (R&D)

Diperiksa (Prod.)

Disetujui (QA)

Proses

1 Lakukan percobaan stripping tanpa kaplet dengan suhu roller 100 - 125 C dan potongan 1 strip @ 10 kaplet
 Catat suhu roller.
 Suhu Roller I : °C Suhu Roller II : °C
 Periksa hasil potongan strip dan penandaan no. batch ke petugas IPC

Paraf IPC:

2 Cantumkan 1 lembar contoh strip yang telah dparaf petugas IPC pada lembar dokumen ini

3 Isikan kaplet ke dalam hopper Mesin Stripping, jalankan mesin beberapa putaran. Periksa hasil stripping :

- Penandaan No. Batch
- Kebocoran strip
- Potongan strip

4 Setiap 30 menit selama proses stripping panggil petugas IPC untuk memeriksa kebocoran strip.

5 Ambil secara acak 100 strip, timbang dan tentukan rata-rata berat 1 strip.

6 Tampung hasil strip dalam kranjang plastik. Beri label pengenal pengolahan dan simpan di Ruang Produk Ruahan

7 Lakukan rekonsiliasi proses stripping dan rekonsiliasi batch

Paraf Opr	Paraf Spv
-----------	-----------

Interpretasi Hasil

- Masing-masing parameter uji dihitung:
 - Rata-rata % hasil uji (*Mean, x*), dan
 - Simpangan Baku Relatif (*Relatif Standard Deviation/RSD*)
- Hasil pengujian antar batch diuji secara statistik dengan menggunakan uji ANOVA atau (t- test)

Kriteria Penerimaan

Proses pengemasan dapat dinyatakan memenuhi persyaratan jika seluruh parameter uji memenuhi persyaratan yang telah ditentukan pada spesifikasi produk ybs dan secara statistik menunjukkan konsistensi hasil pada setiap batchnya.

A photograph showing a worker in a white lab coat and a hairnet operating a large industrial cleaning machine, likely a steam autoclave. The worker is holding a long metal probe or tool inside the machine. To the left, there is a yellow control panel with several circular buttons in different colors (blue, red, green).

Validasi Pembersihan (Cleaning Validation)

Validasi Pembersihan

Tujuan :

Untuk **MEMBUKTIKAN** bahwa **prosedur** yang ditetapkan untuk membersihkan suatu peralatan pengolahan, hingga pengemasan primer mampu membersihkan sisa bahan aktif obat dan deterjen yang digunakan untuk proses pencucian dan juga dapat mengendalikan cemaran mikroba pada tingkat yang dapat diterima.

Tujuan Lain :

- Peralatan/mesin yang dibersihkan tidak terdapat pengaruh yang negatif karena efek pembersihan.
- Operator/pelaksana yang melakukan pembersihan kompeten, mengikuti prosedur pembersihan dan peralatan pembersihan yang telah ditentukan

Validasi Pembersihan



**Mengapa Prosedur
Pembersihan harus
divalidasi ??**

- Peralatan digunakan untuk bermacam produk
- Meningkatnya kontak permukaan antara bahan dgn alat/mesin
- Tuntutan c-GMP

Validasi Pembersihan

Prinsip dan Ruang Lingkup

Tersedianya prosedur pembersihan yang efektif untuk membersihkan peralatan pengolahan hingga pengemasan primer adalah penting untuk mencegah risiko kontaminasi silang terhadap produk berikutnya yang diproduksi di peralatan yang sama.

Kontaminasi dapat bersumber dari:

- bahan aktif obat dari produk sebelumnya
- bahan pembersih / deterjen
- mikroba dari lingkungan
- bahan lain (debu, pelumas)



Validasi Pembersihan

1. Pembersihan dilakukan setelah pembuatan ataupun pengemasan suatu produk.
2. Hasil pembersihan efektif akan menghilangkan sisa cemaran bahan aktif obat sisa deterjen maupun tingkat cemaran mikroba bila mengikuti prosedur yang telah divalidasi.
3. Setelah zat penanda (marker) ditetapkan sesuai tingkat kelarutan maupun toksisitasnya, maka prosedur penetapan kadar residu disiapkan dan divalidasi.

Pengamatan dan pengujian dilakukan terhadap:

- Pengamatan secara visual kebersihan permukaan alat yang kontak langsung dengan produk
- Kualitas air bilasan akhir
- Residu yang diambil secara usap dan / atau bilas
- Cemaran mikroba pada permukaan alat yang kontak dengan produk.

Validasi Pembersihan

Beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam pelaksanaan Validasi Pembersihan :

1. Penentuan batas kandungan residu suatu produk, bahan pembersih dan pencemaran mikroba, secara rasional hendaklah didasarkan pada bahan yang terkait dengan proses pembersihan. Batas tersebut hendaklah dapat dicapai dan diverifikasi
2. Harus tersedia METODE ANALISA TERVALIDASI yang memiliki kepekaan untuk mendeteksi residu atau cemaran. Batas deteksi masing-masing metode analisis hendaklah cukup peka untuk mendeteksi tingkat residu atau cemaran yang dapat diterima.
3. Hendaklah dipertimbangkan juga untuk bagian alat yang tidak bersentuhan langsung dengan produk.

Validasi Pembersihan

4. **Interval waktu** antara penggunaan alat dan pembersihan hendaklah divalidasi demikian juga antara pembersihan dan penggunaan kembali. Hendaklah ditentukan metode dan interval pembersihan
5. Untuk mesin yang sama (merek, jenis/type) hanya salah satu yang harus divalidasi. Jika dalam proses menggunakan rangkaian mesin yang berbeda secara berkelanjutan (*in line machine*), masing-masing mesin harus tetap divalidasi secara terpisah. Jika rangkaian mesin merupakan kombinasi mesin yang permanen, validasi bisa dilaksanakan bersama-sama.

Validasi Pembersihan

Penetapan “Senyawa Marker” (active substance) yang divalidasi

- Salah satu perubahan penting dalam CPOB 2018 adalah digunakannya pendekatan dengan **Manajemen Risiko Mutu (Quality Risk Management/QRM)**, termasuk dalam pelaksanaan Validasi Pembersihan.
- Dalam menentukan “senyawa marker” yang digunakan untuk pelaksanaan validasi pembersihan, harus dilakukan KAJIAN terhadap active substance yang digunakan berdasarkan NILAI RISIKO-nya.

Validasi Pembersihan

Contoh :

Kita akan melaksanakan Validasi Pembersihan terhadap Protap Pembersihan Mesin *Fluid Bed Dryer (FBD)* yang digunakan untuk mengeringkan granul dan film coating. Mesin ini digunakan untuk proses pengeringan produk A, B, C, D, dan E; serta proses film coating untuk produk A, C, dan E. Maka, langkah pertama yang harus kita lakukan adalah MEMILIH produk mana yang akan kita gunakan sebagai “marker” untuk menilai efektifitas prosedur pembersihan mesin FBD yang sudah ditetapkan

MATRIKS PENGELOMPOKAN VALIDASI PROSEDUR PEMBERSIHAN MENURUT NILAI RISIKO

Mesin Produksi	Produk	Zat aktif	Klarutan	Aktivitas Biologik (Dosis terapeutik terkecil) (X)	Toksisitas (LD ₅₀) (Y)	Tingkat Klarutan dalam air (mudah dibersihkan) *** (Z)		
						Pelarut A (Air)	Pelarut B (Etanol)	Pelarut C
Fluidized Bed Dryer 500 kg	A							
	B							
	C							
	D							
	E							
Mesin Salut	A							
	C							
	E							

Kesimpulan:

Dari matriks pengelompokan validasi prosedur pembersihan menurut nilai risiko diperoleh produk memiliki nilai RPN tertinggi dan akan digunakan sebagai produk uji untuk validasi proses pembersihan.

Keterangan	
Aktivitas Biologik (Dosis terapeutik terkecil) dan LD ₅₀	Dosis kecil (poten dan zat aktif dengan toksisitas tinggi (LD ₅₀ masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan rendah).
Klarutan zat aktif dalam air	Zat aktif yang paling kecil klarutannya dalam air masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan.
Klarutan zat aktif dalam alkohol	Bila zat kecil klarutannya dalam air dan paling kecil pula klarutannya dalam alkohol dijustifikasi suit dibersihkan dan masuk peringkat dalam pemilihan produk untuk validasi pembersihan.

* Beri angka penilaian Aktivitas Biologik : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih tinggi Aktivitas Biologiknya dari 2, dan seterusnya

** Beri angka penilaian Toksisitas : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih tinggi Toksisitasnya dari 2, dan seterusnya

*** Beri angka penilaian Klarutan : 1, 2, 3, 4
Nilai 1 lebih rendah Klarutannya dari 2 dalam Pelarut yang sama, dan seterusnya

Bagaimana Cara Pelaksanaan Validasi Pembersihan ??

1. Pemilihan prosedur (Protap) Sanitasi yang Diuji
2. Pembuatan Protokol Validasi
3. Penetapan Metode Pengambilan sampel
4. Pembuatan lembar kerja (*worksheet*) validasi
5. Pelaksanaan validasi
6. Pengujian sampel
7. Penentuan Kriteria (Batas) Penerimaan
8. Membuat Kesimpulan
9. Pembuatan Laporan Validasi



**Penetapan Prosedur Pembersihan (bekas product/active substance)
yang divalidasi :**

- Bahan-bahan yang sulit dibersihkan (dari pengalaman)
- Product-product yg memiliki tingkat kelarutan yang jelek
- Product-product yg mengandung bahan yang sangat toxic, carcinogenic, mutagenic, teratogenic
- Untuk bahan yg sama, dipilih yang memiliki dosis yg lebih tinggi

Kriteria Alat/Mesin yg divalidasi

- Peralatan/mesin baru
- Untuk mesin yang sama (merek, jenis/type) hanya salah satu yang harus divalidasi
- Jika dalam proses menggunakan rangkaian mesin yang berbeda secara berkelanjutan (*in line machine*), masing-masing mesin harus tetap divalidasi secara terpisah
- Jika rangkaian mesin merupakan kombinasi mesin yang permanen, validasi bisa dilaksanakan bersama-sama

Hal-hal lain yang perlu diperhatikan :

- Design peralatan (apakah banyak pipa-pipa, apakah ada kesulitan untuk melakukan sampling, lekukan-lekukan dsb.)
- Teknik sampling (metode pengambilan sampel) : Swab test, Rinse sampling atau Placebo sampling
- Jumlah titik sampling, lokasi sampling, contaminasi sampel, dll
- Formulasi : Cairan, powder, aseptic, sterile, excipients, etc.

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

1. Metode Apus (*Swab Sampling Method*)

Pengambilan contoh dengan cara apus, umumnya menggunakan bahan apus (swab material) yang dibasahi dengan pelarut yg langsung dapat menyerap residu dari permukaan alat.

- Bahan yang digunakan untuk sampling (swab material) harus :
 - Compatible dgn solvent dan metode analisanya
 - Tidak ada sisa – sisa serat yg mengganggu analisa
 - Ukuran harus disesuaikan dengan area samplingnya
- Solvent (pelarut) harus :
 - Disesuaikan dengan spesifikasi bahan yang diperiksa
 - Tidak mempengaruhi stabilitas bahan yang diuji
 - Sebelum dilakukan validasi, harus dilakukan pemeriksaan/uji penemuan kembali (recovery test) dengan larutan yang diketahui kadarnya

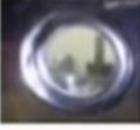
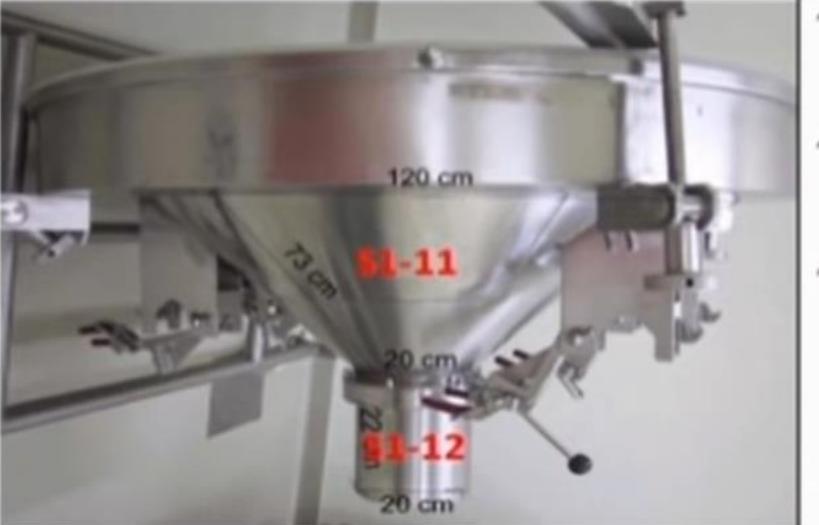


Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

Formulir Pengambilan Sampel dengan Cara Usap

Nama Peralatan	Gambar	Area Permukaan Alat	Area Total (cm ²)	Pengambilan Sampel		
				metode	kode	area (cm ²)
FBD Indo 240 (Drum s/s 312)		$ \begin{aligned} &= \{2(\pi \times r^2) + \pi d \times h\} \times 2 \\ &= \{2(\pi \times 27.75^2) + \\ &\quad \pi \times 55.5 \times 87\} \times 2 \\ &= (4838.4 + 15169.2) \times 2 \\ &= 40015.2 \text{ cm}^2 \end{aligned} $	40015.2	usap	S1-1	
FDI (Wadah Produk)		$ \begin{aligned} &= \pi \cdot (r1 + r2) \cdot a \\ &= \pi \cdot (60 + 36.5) \times 60 \\ &= 18189.8 \text{ cm}^2 \end{aligned} $	18189.8	usap	S1-2	

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

Nama Peralatan	Gambar	Area Permukaan Alat	Area Total (cm ²)	Pengambilan Sampel		
				metode	kode	area (cm ²)
		<p>(transduser tekanan pengamanan) $r = 10$</p> <p>Area sampling transduser tekanan pengamanan:</p> $= \pi r^2$ $= \pi 10^2$ $= 314.2 \text{ cm}^2$		usap	S1-8	
		<p>(gelas pemeriksa) $d_1 = 24 \text{ cm}$ $d_2 = 18 \text{ cm}$</p> <p>Area sampling gelas pemeriksa:</p> $= \pi (r_1^2 - r_2^2)$ $= \pi (12^2 - 9^2)$ $= 197.9 \text{ cm}^2$		usap	S1-9	
		<p>(kaca lampu) $d_1 = 14 \text{ cm}$ $d_2 = 8 \text{ cm}$</p> <p>Area sampling kaca lampu:</p> $= \pi (r_1^2 - r_2^2)$ $= \pi (7^2 - 4^2)$ $= 103.7 \text{ cm}^2$		usap	S1-10	
FBD Indo MN 7111 (corong, klep dasar dan silinder dasar)		<p>Area corong:</p> $A = \pi (r_1+r_2) a$ $= \pi \times (10+60) \times 73$ $= 16053.5 \text{ cm}^2$ <p>Area klep dasar:</p> $B = \pi r^2$ $= \pi \times 10^2$ $= 314.2 \text{ cm}^2$ <p>Area silinder dasar:</p> $C = \pi d h$ $= \pi \times 20 \times 22$ $= 1382.3 \text{ cm}^2$	17750.0	usap	S1-11	
				usap	S1-12	

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

2. Metode Pembilasan Akhir (*Rinse Sampling Method*)

- Umumnya dilakukan untuk alat mesin yang sulit dijangkau dengan cara apus (banyak pipa-pipa, lekukan, dll)
- Pelarut (bilasan akhir) dapat digunakan pelarut organik (methanol, alkohol) atau hanya aquademineralisata, pelarut kemudian ditampung dan dianalisa
- Kelebihan : jika dilakukan dengan benar, hasil pemeriksaan mencerminkan kondisi seluruh permukaan alat
- Kekurangan : ada kemungkinan tidak seluruh sisa bahan (residu) larut dalam bahan pelarut sehingga residu tidak bisa terdeteksi

3. Metode dgn Menggunakan Placebo

- Dilakukan dengan cara pengolahan produk yang bersangkutan tanpa bahan aktif dengan peralatan yang sudah dibersihkan kemudian dianalisa
- Tidak disarankan karena tidak reproducible

Metode Analisa (Pemeriksaan)

- Metode Analisa yg digunakan untuk pemeriksaan sisa residu HARUS **sudah divalidasi**
- Spesific untuk bahan yang diperiksa
- Cukup sensitif untuk mendeteksi sisa residu
- Alat yang dipakai: HPLC (disarankan, tetapi biaya pemeriksaan mahal); Spektro UV/Vis dan KLT (biaya lebih murah)
- Periksaan lain : pH, Konduktifitas, Kejernihan, sisa deterjen

Penentuan Total Residu :

- Dengan cara menjumlahkan sisa residu dari semua bagian
- Mengkonversikan jumlah total residu dari sisa residu yg disampel
- Jika tidak ada residu yg terdeteksi, perhitungan sisa residu menggunakan *limit of detection*

Acceptance Criteria

Penentuan resiko terjadinya kontaminasi silang (*cross-contamination*) dengan “worst case scenario” :

- Seluruh sisa residu akan diterima (tercampur) oleh product berikutnya
- Sisa residu akan tercampur secara homogen pada product selanjutnya
- **TIEL** (*Toxicological Insignificant Exposure Level*) atau dosis terurapetic terkecil per hari sebagai bahan perhitungan

Acceptance Criteria

Kriteria Keberterimaan

Kriteria keberterimaan ditetapkan secara rasional berdasarkan risiko terbawanya sisa bahan aktif obat ke produk lain berikutnya serta risiko cemaran mikroba.

1. Kebersihan secara visual

Kriteria: tidak tampak sisa pengotor di permukaan peralatan setelah pembersihan yang mungkin mencemari produk berikutnya.

2. Tingkat cemaran bahan aktif obat

Bila lebih dari satu produk diproses dengan peralatan yang sama, Batas ditetapkan sebagai **Maximum Allowable Carryover (MACO)** untuk penetapan residu bahan aktif obat.

3. Penetapan Batas Cemaran

Batas paling ketat diambil berdasarkan ketentuan:

Acceptance Criteria

- Dosis terapeutik harian

Bila dosis perhari dari produk yang dibuat berikutnya dan produk yang dibuat sebelum pencucian alat diketahui, maka perhitungan **MACO** diperhitungkan sebagai bagian dari **Minimum Single Dose (MSD)** dari produk (X) yang akan dihilangkan dalam **Maximum Daily Dose (MDD)** dari produk berikutnya (Y):

$$MACO_T = \frac{1}{SF} \frac{MSD(X) \times 10^6 \text{ mg}}{MDD(Y) \text{ kg}}$$

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

MSD : Minimum Single Dose (MSD) dari produk (X) yang harus dihilangkan

MDD : Maximum daily Dose (MDD) dari produk berikutnya (Y) x berat unit dosis dalam mg

SF : Safety Factor (SF), sebagai penetapan batas keamanan yang tepat (lihat tabel di bawah).

10^6 : Faktor konversi (mg → kg)

Bentuk Sediaan	Safety Factor
Topikal	10 - 100
Oral	100 – 1.000
Injeksi / ophthalmic / Inhalasi	1.000 – 10.000

Acceptance Criteria

- **Data toksisitas**

Catatan Umum: menghasilkan angka carry over yang sangat tinggi dan tidak dapat diterima, MACO dibatasi pada 1.000 mg/kg.

Data toksisitas dapat digunakan untuk menghitung MACO jika dosis terapeutik tidak tersedia (misal untuk bahan antara atau prekursor).

Dihitung dengan persamaan berikut:

$$MACO_{Tox} = \frac{ADI(X) \times 10^6}{MDD(Y)} \frac{mg}{kg}$$

$$ADI = \frac{1}{SF} \times NOEL \text{ (mg)}$$

ADI : *: Acceptable Daily Intake dari produk (X) yang akan dihilangkan (mg)*
NOEL *: No Observable Effect Level (mg)*

Acceptance Criteria

Batas Umum 10 ppm

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

Batas visual

Batas visual ditetapkan 100 µg/ 25 cm².

Deterjen

Gunakan deterjen dengan komposisi yang diketahui. Bila tidak diketahui, deterjen food grade dipilih yang diketahui tingkat toksitasnya.

Batas residu deterjen adalah sebagai berikut:

- Jika LD50 dari deterjen diketahui dan maximum daily dose dari produk berikutnya tersedia, MACO dapat dihitung dengan perhitungan NOEL dan ADI seperti penjelasan pada butir 2 di atas (data toksitas).
- Jika tidak ada data untuk maximum daily dose dari produk berikutnya, MACO dari deterjen *food grade* dibatasi menjadi 10 mg/kg (produksi produk jadi dan API tanpa tahap pemurnian selanjutnya) atau 100 mg/kg (produksi API).

Acceptance Criteria

- Batas Cemaran Mikroba (MAML : Maximum Allowable Microbial Limits)

Batas Cemaran Mikroba dihitung dengan mengacu pada ukuran Contoh seluas 25 cm^2 .
Batas berikut dipakai sebagai acuan:

Produk	Cawan Kontak atau Cara Usap	Air Bilasan
Oral	<p>Secara umum:</p> <p>a. $\leq 10\%$ dari batas mikroba tertentu dari produk benikutnya, dihitung untuk ukuran bets minimum dan total luas permukaan dari alat (MAML, lihat 6.3)</p> <p>b. Namun dalam kasus jika lebih dari :</p> <ul style="list-style-type: none">• Total viable aerobic counts : $\leq 50 \text{ cfu}/25 \text{ cm}^2$• Jamur & Kapang : $\leq 10 \text{ cfu}/25 \text{ cm}^2$• Mikroorganisme tertentu: tidak ada <i>E. coli</i>, <i>Salmonella</i>, <i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>	Tidak melewati batas kualitas air yang digunakan untuk pembilasan (air murni)



Verifikasi Transportasi

VERIFIKASI TRANSPORTASI

- Obat jadi, obat untuk uji klinik, produk ruahan, dan sampel hendaklah diangkut dari lokasi pabrik sesuai kondisi yang ditentukan dalam Izin Edar, label yang disetujui, spesifikasi produk, atau yang dapat dijustifikasi oleh Industri Farmasi.
- Disadari bahwa verifikasi transportasi dapat menjadi tantangan dari berbagai faktor terkait. Meskipun demikian, jalur transportasi hendaklah ditetapkan dengan jelas. Variasi musim dan variasi lain hendaklah juga dipertimbangkan saat verifikasi transportasi.
- Karena kondisi variabel yang diperkirakan selama transportasi, hendaklah dilakukan pemantauan dan pencatatan terus-menerus kondisi lingkungan kritis yang terpapar terhadap produk, kecuali dijustifikasi lain.