

ARTIKEL TINJAUAN: METODE PENGAMBILAN SAMPEL DALAM VALIDASI PEMBERSIHAN

Een Herliani , Patihul Husni

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung, Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

Telp./Fax. (022) 779 6200

Email : eenherliani77@gmail.com

ABSTRAK

Validasi pembersihan adalah titik kritis dalam penjaminan mutu industri farmasi dan harus sesuai dengan CPOB/cGMP yang berlaku saat ini. Validasi pembersihan merupakan proses terdokumentasi yang membuktikan efektivitas dan konsistensi dalam membersihkan peralatan produksi farmasi (Galatowitsch, 2000). Metode pengambilan sampel yaitu dilakukan dengan cara usap (*swab*) dan dan cara bilas (*rinse*). Pencarian pustaka dilakukan secara *online* menggunakan Google dan *Schoolar Google*, menggunakan kata kunci terkait validasi pembersihan. Artikel tinjauan ini berisi informasi mengenai validasi pembersihan dan metode pengambilan sampel yang digunakan dalam validasi pembersihan.

Kata kunci: validasi pembersihan, metode cara usap , cara bilas , CPOB

ABSTRACT

Cleaning Validation is a critical point in the quality assurance of the pharmaceutical industry and must comply with CPOB / cGMP. Cleaning Validation is a documented process that proves the effectiveness and consistency in cleaning pharmaceutical production equipment (Galatowitsch, 2000). Sampling method is swab method and and rinse method. Library search is done online using Google and Schoolar Google, using keywords related to cleaning validation. This review article contains information on cleaning validation and sampling methods used in cleaning validation

Keywords: cleaning validation, swab method, rinse method, CPOB

Diserahkan: 13 Mei 2018, Diterima 10 Juni 2018

PENDAHULUAN

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 1010/ Menkes/ Per/ XI/ 2008 tentang Registrasi Obat, salah satu kriteria yang harus dipenuhi oleh obat yang memiliki izin edar adalah memiliki mutu yang memenuhi syarat yang dinilai dari proses produksi sesuai dengan Cara Pembuatan Obat Yang Baik (CPOB),

spesifikasi dan metode pengujian terhadap semua bahan yang digunakan serta produk jadi dengan bukti yang sah. CPOB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu. Salah satu bahasan dalam CPOB adalah validasi pembersihan.

Berdasarkan CPOB, validasi pembersihan adalah tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa prosedur yang disetujui akan menghasilkan

peralatan bersih yang sesuai dengan pengolahan obat. Validasi pembersihan ini digunakan untuk memastikan efektifitas prosedur yang digunakan untuk membersihkan peralatan produksi (Dong, 2006).

Tujuan dari validasi pembersihan yaitu untuk memberikan dokumentasi secara tertulis bahwa prosedur pembersihan yang berlaku dan digunakan sudah tepat dan dapat dilakukan berulang-ulang (*reliable* dan *reproducible*). Dengan divalidasinya proses pembersihan tersebut, diharapkan tidak akan mengontaminasi produksi berikutnya.

Parameter yang diawasi dalam validasi ini adalah sisa residu dan kadar kontaminan baik dari bakteri, jamur, maupun senyawa kimia lain. Untuk memastikan bahwa teknik sampling yang dipilih memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan, studi kelayakan prevalidasi dan pengembangan metode harus dilakukan.

Dua teknik pengambilan sampel yang tersedia untuk validasi pembersihan adalah cara usap (*swab*) dan cara bilas (*rinse*) (Chudzik, 1998).

Artikel tinjauan ini berisi informasi mengenai validasi pembersihan dan metode pengambilan sampel yang digunakan dalam validasi pembersihan.

METODE

Metode *review* yang digunakan yaitu studi pustaka, meliputi pustaka

primer dan pustaka sekunder. Pustaka primer mencakup jurnal-jurnal terkait serta pustaka sekunder sebagai pustaka pendukung yang didapat dari buku-buku acuan.

Pencarian pustaka dilakukan secara *online* menggunakan Google dan *Scholar Google*, menggunakan kata kunci validasi, validasi pembersihan, metode pengambilan sampel cara swab, metode pengambilan sampel cara bilas dan pencarian dengan kata kunci yang sama namun dalam Bahasa Inggris.. Pencarian fakta dan bahan referensi yang mendukung data diperoleh juga melalui sarana internet. Pustaka yang diinklusi adalah pustaka yang memiliki informasi tentang validasi pembersihan dan metode pengambilan sampel cara usap dan bilas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam beberapa tahun terakhir, pembersihan telah mencapai posisi yang semakin penting di industri farmasi. Hampir setiap aspek industri melibatkan pembersihan, dari tahap awal produksi hingga bentuk sediaan akhir untuk memastikan keamanan, identitas, kekuatan,

kualitas, atau kemurnian produk obat (Galatowitsch, 2000).

Industri Farmasi dalam seluruh aspek dan rangkaian kegiatan pembuatan obat dan/atau bahan obat wajib menerapkan Pedoman CPOB. Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) bertujuan untuk menjamin obat dibuat secara konsisten, memenuhi persyaratan yang ditetapkan dan sesuai dengan tujuan penggunaannya. CPOB mencakup seluruh aspek produksi dan pengendalian mutu. Salah satu aspek dalam CPOB yaitu validasi pembersihan.

Validasi pembersihan adalah proses terdokumentasi yang membuktikan efektivitas dan konsistensi dalam membersihkan peralatan produksi farmasi (Galatowitsch, 2000). Berdasarkan CPOB validasi pembersihan dilakukan untuk mengkonfirmasi efektivitas prosedur pembersihan.

Berdasarkan WHO (2016) validasi pembersihan adalah suatu bukti terdokumentasi untuk menetapkan prosedur pembersihan dapat menghilangkan residu sesuai dengan tingkat yang telah ditentukan, sesuai akseptabilitas dengan mempertimbangkan faktor-faktor seperti ukuran batch, dosis, toksikologi dan ukuran peralatan.

Tujuan validasi pembersihan adalah untuk mencegah kontaminasi dan kontaminasi silang dalam bentuk sediaan farmasi. Produsen farmasi harus mereproduksi secara konsisten kualitas

produk yang diinginkan. Peraturan praktik manufaktur yang baik saat ini menyatakan bahwa kontaminasi dan kontaminasi silang produk farmasi tidak boleh terjadi. Kontrol kontaminasi silang memainkan peran yang sangat penting dalam menjaga kualitas produk (Sanjay dan Anindya, 2010).

Kontaminasi dapat bersumber dari bahan aktif obat produk sebelumnya, mikroba, bahan deterjen, dan kontaminasi material lainnya yang tidak diinginkan. Sehingga diperlukan tersediannya prosedur yang efektif untuk membersihkan mesin/ peralatan sampling, penimbangan, pengolahan, hingga pengemasan primer untuk mencegah resiko kontaminasi silang terhadap produk berikutnya yang diproduksi di mesin/ peralatan yang sama.

Pembersihan dilakukan setelah pembuatan ataupun pengemasan suatu produk. Hasil pembersihan efektif akan menghilangkan sisa residu bahan aktif obat, sisa detergen maupun tingkat cemaran mikroba.

Validasi pembersihan dilakukan jika terdapat prosedur pembersihan baru, mesin baru dengan multi produk, terdapat perubahan produk marker dan terjadi perubahan bahan pembersih (*cleaning agent*) (Kumar dan Sanjeev, 2012).

Parameter kritis pembersihan merupakan parameter-parameter kritis yang harus dipenuhi dari proses pembersihan dan merupakan parameter yang memastikan bahwa seluruh kegiatan

berada dalam batas-batas yang termonitor dan terkontrol, contoh; waktu pembersihan, suhu air, volume bilasan dan lain-lain

Testing point validasi merupakan pengujian-pengujian yang dilakukan untuk memastikan bahwa pembersihan yang dilakukan senantiasa memenuhi spesifikasi, konsisten dan reproduibel. Contohnya kadar residu zat aktif, kadar TOC, ph ,konduktifitas , dan jumlah mikro (Kumar dan Sanjeev, 2012)

Validasi pembersihan biasanya dilakukan untuk permukaan alat yang bersentuhan langsung dengan produk. Hendaklah dipertimbangkan juga untuk bagian alat yang tidak bersentuhan langsung dengan produk. Interval waktu antara penggunaan alat dan pembersihan hendaklah divalidasi demikian juga antara pembersihan dan penggunaan kembali. Hendaklah ditentukan metode dan interval pembersihan (BPOM,2012).

Untuk memastikan bahwa teknik sampling yang dipilih memenuhi yang ditetapkan penerimaan kriteria, studi kelayakan prevalidasi dan pengembangan metode harus dilakukan. Dua metode utama pengambilan sampel yang tersedia untuk validasi pembersihan adalah metode usap dan metode bilas. FDA cenderung untuk menggunakan metode pengambilan cara usap terlebih dahulu, dan jika tidak

memungkinkan baru menggunakan metode cara bilas (Shifflet dan Shapiro,2002)

Metode pengambilan sampel yang digunakan hendaklah mampu secara kuantitatif mengukur tingkat residu yang tertinggal pada permukaan peralatan setelah pembersihan.

Metode pengambilan sampel untuk validasi pembersihan yaitu

1. Cara usap (*Swab*)

Pada metode pengambilan sampel dengan cara usap dilakukan dengan mengusap peralatan produksi pada area tertentu yang diketahui luasnya untuk mendapatkan residu bahan aktif (Kaiser,2003).

Area sampel ditentukan secara seksama, untuk mewakili seluruh permukaan alat. Pengambilan sampel dengan cara usap menggunakan batang usap yang dibasahi pelarut secara langsung dan dapat menyerap residu dari permukaan alat. Jenis pelarut yang digunakan tergantung dari sifat fisik dan kimia residu. Pelarut yang sering digunakan antara lain air, etanol dan heksan. Sebelum mengambil sampel secara usap dilakukan uji perolehan kembali (*recovery*) dengan larutan yang telah diketahui kadarnya dan dikeringkan pada sebidang area seluas 5 x 5 cm². Setelah diambil secara usap, sampel diperiksa menggunakan metode

analisis yang telah ditetapkan (BPOM,2013).

Berdasarkan CPOB pengambilan sampel dengan cara usap tidak dapat dilakukan jika permukaan yang kontak dengan produk tidak mudah dijangkau karena desain peralatan dan/atau keterbatasan proses (misal permukaan bagian dalam selang, pipa transfer, tanki pereaksi dengan lobang akses (*port*) kecil atau penanganan bahan toksik dan peralatan kecil yang rumit seperti *micronizer* dan *microfluidizer* (BPOM, 2012).

Kelebihan dari metode pengambilan sampel dengan cara usap adalah dapat menjangkau area peralatan produksi yang sulit untuk dijangkau dan dapat mengambil residu bahan aktif yang telah mengering pada permukaan peralatan produksi (FDA,2010).

Kekurangan dari metode pengambilan sampel cara usap yaitu adanya variasi hasil yang disebabkan oleh pemilihan lokasi, tekanan (*physical force*) yang digunakan dan totalitas permukaan yang di-*swab*, pelarut *swab* dapat mempengaruhi residu, proses analisis ekstraksi dapat mempengaruhi/mengurangi *recovery rate* (perolehan kembali) dan sampel yang terbatas dapat mempengaruhi sensitivitas hasil analisis.

2. Cara bilas

Dalam kasus dimana cara usap tidak memungkinkan, cara usap dapat diganti dengan cara bilas. Sampel bilas dapat digunakan untuk menentukan sisa-sisa residu di atas area permukaan yang luas. Bagian ini menguraikan kuantisasi jumlah residu yang tersisa dalam peralatan setelah dibersihkan berdasarkan jumlah residu dalam bilasan terakhir dari prosedur pembersihan yang digunakan secara rutin.

Pada metode pengambilan sampel cara bilas, peralatan produksi dibilas dengan sejumlah pelarut dengan volume yang diketahui, lalu pelarut tersebut dianalisis untuk diketahui jumlah residu bahan aktif. Pelarut yang digunakan untuk sampel bilasan yaitu pelarut organik seperti etanol dan air murni. Kelebihan dari metode bilas yaitu jika dikerjakan dengan benar hasil pengujian mencerminkan kondisi seluruh permukaan alat. Kekurangannya adalah ada kemungkinan tidak seluruh bahan larut dalam pelarut yang digunakan sehingga tidak terdeteksi seluruhnya (BPOM,2013).

Keuntungan dari metode sampling rinse adalah seluruh peralatan akan dicapai oleh pelarut, termasuk sulit untuk mencapai lokasi yang tidak dapat dibongkar (FDA,2010). Oleh

karena itu, jika dirancang dengan tepat, metode ini akan memberikan indikasi terbaik dari jumlah residu yang tersisa dalam peralatan.

Berdasarkan FDA, kekurangan dari metode cara bilas adalah residu atau kontaminan mungkin tidak larut atau mungkin secara fisik tersumbat dalam peralatan.

FDA tidak menetapkan batas penerimaan khusus untuk tingkat residu karena berbagai macam peralatan, proses, dan produk di farmasi industri. Dasar pemikiran perusahaan untuk batas residu yang ditetapkan harus logis berdasarkan pengetahuan pabrikan tentang materi yang terlibat dan menjadi praktis, dapat dicapai, dan dapat diverifikasi.

FDA mengharapkan perusahaan untuk melakukan validasi pembersihan tiga (3) kali, menurut FDA "jika keluar tepat sekali itu adalah kecelakaan, dua kali bertepatan, tiga kali validasi."

Berdasarkan CPOB pelaksanaan validasi dilakukan sebanyak tiga kali berurutan untuk produk dengan bahan aktif obat penanda sesuai jadwal yang ditentukan pada rencana induk validasi pembersihan dan mengikuti protocol

SIMPULAN

Validasi pembersihan penting dilakukan oleh setiap Industri Farmasi, untuk mengkonfirmasi efektivitas prosedur

pembersihan dan bertujuan untuk mencegah adanya kontaminasi. Metode pengambilan sampel dalam validasi pembersihan yaitu cara usap dan cara bilas, yang hendaknya mampu secara kuantitatif mengukur tingkat residu yang tertinggal pada permukaan peralatan setelah pembersihan

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Bapak Patihul Husni, M.Si., Apt selaku pembimbing Praktik Kerja Profesi Apoteker (PKPA) dan memberi masukan terhadap penulisan, juga berbagai pihak yang membantu dalam penulisan artikel *review* ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan POM RI. 2012. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.33.12.12.8915 Tahun 2012 tentang *Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Jakarta.
- Badan POM RI. 2013. *Petunjuk Operasional Penerapan Cara Pembuatan Obat Yang Baik 2012*. Jilid I. Jakarta.
- Chudzik G.M. 1998. *General Guide to Recovery Studies Using Swab Sampling Methods for Cleaning Validation*. *J. Validation Technol.* 5(1),77-81.

- Food and Drug Administration (FDA). 2010. Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes. (GUIDE-0028). USA.
- Galatowitsch, S. 2000. *The importance of cleaning validation. Cleanrooms* 14(6): 19-22
- Kaiser, J. H. 2003. *Methods for Pharmaceutical Cleaning Validation, Surface Contaminating and Cleaning*. Vol. 1.p. 75-84.
- Kumar V S dan Sanjeev T. 2012. *Overview of cleaning validation in pharmaceutical manufacturing unit. International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio sciences*. 1(2): 154-164
- Menteri Kesehatan RI. 2008. Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 1010/Menkes/Per/XI/2008 tentang Registrasi Obat. Jakarta.
- Sanjay Dey dan Anindya G. 2010. *Overview of cleaning validation in pharmaceutical industry. Indian Journal of Pharmaceutical Quality Assurance* 2010; 2(2): 26-30.
- Shifflet M.J dan Shapiro,2002. *Development of Analytical Methods to Accurately and Precisely Determine Residual Active Pharmaceutical Ingredients and Cleaning Agents on Pharmaceutical Surfaces,Am.Pharm. Rev.,Winter, (4)* 35–39.
- World Health Organization. 2016. *GUIDELINES ON VALIDATION*.