

REVIEW ARTIKEL : TRANSFER METODE ANALISIS DALAM PENGUJIAN OBAT

Nita Sari*, Ida Musfiroh*, Budi Prasaja Gunawan**

*Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jalan Raya Bandung - Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363

**PT. Novell Pharmaceutical Laboratories

e-mail : nita14003@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 13/07/2019, diterima 12/08/2019

ABSTRAK

Transfer metode analisis adalah proses yang dirancang untuk melakukan verifikasi terhadap kemampuan laboratorium dalam melakukan metode analisis tertentu yang berasal dari laboratorium lain. Transfer metode analisis ini bertujuan untuk mengetahui bahwa validasi yang dilakukan sudah tepat sekaligus mengetahui kemampuan laboratorium penerima dalam melakukan suatu metode analisis. Transfer metode analisis ini juga menggambarkan kesiapan laboratorium dalam menerima suatu metode analisis. Artikel ini akan membahas tentang pentingnya transfer metode analisis, hal-hal yang harus dipersiapkan, serta kunci keberhasilan dalam transfer metode analisis. Metode review dalam artikel ini dilakukan melalui penelusuran pustaka.

Kata Kunci : Transfer Metode Analisis, Laboratorium Pengirim, Laboratorium Penerima.

ABSTRACT

Transfer of analytical methods is an important way to find out that the validation done correctly and to know the receiver laboratory's ability to carry out an analysis method. Analytical transfer method also describes the readiness of the laboratory in accepting a method of analysis. This article will discuss the importance of analytical transfer methods, things that must be prepared, and the key to successful transfer of analytical methods. The method of this review based on literature review.

Keywords: Transfer Analysis Method, Sending Laboratory, Receiver Laboratory.

PENDAHULUAN

Transfer metode analisis adalah proses yang dirancang untuk melakukan verifikasi terhadap kemampuan laboratorium dalam melakukan metode analisis tertentu yang berasal dari laboratorium lain. Transfer metode dilakukan pada suatu metode yang telah tervalidasi (USP, 2017). Transfer metode analisis merupakan salah satu cara untuk mengetahui bahwa validasi yang dilakukan sudah tepat (Belouafa, *et al.*, 2017). Transfer metode analisis sangat diperlukan selama pengembangan produk farmasi, namun seringkali tidak mendapat perhatian dari industri farmasi dan cenderung diabaikan (ISPE, 2003 ; Limberger, *et al.*, 2013).

Transfer metode analisis ini perlu dilakukan untuk mengetahui kemampuan suatu laboratorium dalam menerima dan mengerjakan suatu metode analisis. Transfer metode analisis ini juga mampu mengetahui siap atau tidaknya suatu laboratorium dalam menerima suatu metode analisis (Zhong, *et al.*, 2008). Review ini disusun untuk mengetahui pentingnya kegiatan transfer metode analisis, mengetahui jenis jenis transfer metode analisis, hal-hal yang harus dipersiapkan dan alur saat akan melakukan transfer metode analisis.

METODE

Metode review artikel ini dilakukan melalui penelusuran pustaka yang berasal dari kompendia, jurnal serta *textbook* yang berkaitan dengan transfer metode analisis.

PEMBAHASAN

Prosedur transfer metode ini mencakup transfer metode untuk pengujian produk

farmasi, bahan obat, dan sampel pembersihan (residu) (ISPE, 2003).

Jenis Jenis Transfer Metode Analisis

a. Pengujian Komparatif (*Comparative Testing*)

Pengujian komparatif merupakan kegiatan analisis yang dilakukan pada sejumlah sampel dari *batch/lot* yang sama (baik dari laboratorium pengirim maupun laboratorium penerima). Analisis dilakukan berdasarkan protokol transfer yang telah disetujui yang memuat prosedur rinci, sampel yang akan digunakan, kriteria penerimaan yang telah ditentukan. Transfer metode dinyatakan berhasil apabila kriteria penerimaan yang ditentukan berhasil dicapai oleh laboratorium penerima (USP, 2017; Scypinski *et al.*, 2002).

b. Kovalidasi Antar Laboratorium (*Covalidation*)

Pendekatan transfer metode ini mirip dengan metode komparatif. Namun pendekatan dilakukan dengan melibatkan laboratorium penerima sejak awal validasi metode yang akan ditransfer (USP, 2017; Scypinski *et al.*, 2002)).

c. Revalidasi (*Revalidation*)

Revalidasi dalam transfer metode analisis terjadi ketika laboratorium penerima melakukan validasi ulang terhadap metode yang digunakan. Menurut panduan ISPE, pendekatan yang dilakukan apabila laboratorium yang awalnya mengembangkan metode pengujian tidak lagi masuk dalam lingkungan bisnis industri. Dalam hal ini, pendekatan komparatif dan kovalidasi bukanlah pendekatan yang sesuai karena membutuhkan data validasi dari

laboratorium awal sehingga perlu dilakukan validasi ulang dengan parameter yang dianggap penting untuk metode pengujian (USP, 2017; Scypinski *et al.*, 2002).

d. Transfer Waiver

Dalam kondisi tertentu, transfer metode dinilai tidak perlu dilakukan. Kondisi ini biasanya menyangkut metode yang digunakan yang sudah sesuai dengan kompendia seperti :

1. Laboratorium penerima sudah pernah menguji produk dan dinilai memahami dan mengerti prosedur yang dilakukan.
2. Metode atau prosedur untuk dosis yang sebanding tersedia di laboratorium penerima
3. Metode analisis yang mirip sudah pernah dilakukan sebelumnya.
4. Metode yang digunakan dilakukan modifikasi dan tidak berdampak pada validasinya
5. Personel dari unit pengirim mendampingi transfer metode di laboratorium penerima (USP, 2017; Scypinski *et al.*, 2002).

Tugas dan Tanggung Jawab

Kerjasama perlu dilakukan untuk melakukan suatu transfer metode analisis sehingga perlu diketahui tugas dan tanggung jawab masing masing laboratorium.

Tugas dan tanggung jawab laboratorium pengirim (*sending unit*) antara lain :

- a. membuat protokol transfer metode
- b. menjalankan dan mendampingi pelatihan/ *training*
- c. membantu dalam analisis

d. menentukan kriteria penerimaan

e. membuat laporan transfer metode analisis.

Tugas dan tanggung jawab laboratorium penerima (*receiving unit*) antara lain :

- a. menyediakan instrumen yang terakreditasi
- b. menyiapkan personel
- c. menyiapkan sistem yang digunakan
- d. menjalankan protokol
- e. membuat laporan transfer metode analisa (ISPE, 2003).

Alur Kegiatan Transfer Metode Analisa

a. Penyiapan Metode yang akan Ditransfer

Semua metode untuk pengujian produk, bahan atau sampel pembersihan harus disediakan. Hal hal yang harus disiapkan sebelum transfer metode adalah sebagai berikut :

1. Metode Pengujian
2. Spesifikasi
3. Dokumen Validasi Metode
4. Alat
5. Reagen dan Bahan
6. Data Stabilitas (ISPE, 2003)

b. Kegiatan Pra Transfer

Unit penerima harus meninjau atau mereview metode analisis sebelum transfer metode dilakukan. Kegiatan *Gap Analysis* dilakukan untuk memastikan bahwa metode yang digunakan sudah tervalidasi, metode jelas dan tidak ambigu.

Aspek aspek yang perlu diverifikasi yaitu :

1. Apakah validasi dilakukan sesuai dengan pedoman ICH
2. Apakah validasi dilakukan sesuai dengan kondisi laboratorium penerima
3. Desain validasi mencakup tujuan penggunaan metode
4. Kriteria penerimaan
5. Bila terjadi ketidaksesuaian hasil, tindakan investigasi apa yang dilakukan (ISPE, 2003).

Kriteria penerimaan harus disetujui oleh kedua unit sebelum pelaksanaan transfer metode. Unit pengirim juga memberikan laporan validasi dan studi ketahanan (*robustness*) yang sudah dilakukan. Unit pengirim harus memberikan pelatihan dan pendampingan terhadap unit penerima yang meliputi gambaran metode dan protokol transfer dan pekerjaan laboratorium yang akan dilakukan.

Protokol Transfer

Dalam protokol transfer metode analisis harus mencakup :

- a. Objektif / Tujuan
- b. Cakupan / *Scope*
- c. Tanggung Jawab
- d. Desain Eksperimental
- d. Kriteria Penerimaan
- e. Dokumentasi
- f. Deviasi atau Penyimpangan
- g. Referensi
- h. Lembar Persetujuan dan Pengesahan
- i. Sampel Referensi, Bahan, Produk Antara dan Produk Jadi (ISPE, 2003).

Pemilihan sampel dan bahan harus dijelaskan dalam protokol. Selain itu jumlah lot atau *batch* yang digunakan juga dijelaskan dalam protokol. Jika memungkinkan COA

bahan dan *reference standard* yang digunakan juga dicantumkan dalam protokol. Pengambilan sampel untuk transfer metode harus homogen, hal ini bertujuan untuk mencegah variabilitas sampel tidak mempengaruhi hasil antar laboratorium (ISPE, 2003).

Desain eksperimen mencakup prosedur yang secara rinci dan jelas diuraikan dalam protokol. Selain itu, jumlah lot, jumlah replikasi dan jumlah suntikan juga disebutkan dalam protokol (ISPE, 2003). Kriteria penerimaan sebaiknya disusun sebelum transfer metode. Kriteria penerimaan didasarkan pada tujuan penggunaan metode, validasi metode dari unit pengirim (ISPE, 2003).

Bagian dokumentasi protokol transfer mencakup lampiran hasil yang memastikan konsistensi pengujian yang meliputi hasil seperti kromatogram, laporan penyimpangan, spektrum, dll (ISPE, 2003).

Laporan Transfer Metode

Laporan transfer metode menjelaskan hasil yang diperoleh dengan membandingkan dengan kriteria penerimaan. Laporan juga meliputi kesimpulan yang menjelaskan keberhasilan transfer dan konfirmasi apakah unit penerima memenuhi syarat untuk melakukan metode analisis. Setiap penyimpangan harus dicantumkan dalam laporan transfer (ISPE, 2003).

Penggunaan Statistik dalam Evaluasi Data

Evaluasi data secara statistik dilakukan pada transfer metode dengan pendekatan pengujian komparatif. Metode statistik yang digunakan biasanya adalah Student T-Test. Uji statistik ini dilakukan untuk mengetahui

kesetaraan antara data yang dibandingkan (Alley, 2017; Scypinski *et al.*, 2002).

Prinsip Umum Keberhasilan Transfer sebagai berikut :

- a. Rencana proyek harus mencakup semua aspek kualitas yang berdasarkan prinsip manajemen risiko mutu.
- b. Gap analysis
- c. Staf yang terlatih
- d. Komunikasi yang efektif dan jelas (Alley, 2017).

Berikut adalah faktor kunci keberhasilan transfer metode analisis :

- a. Dokumentasi
- b. Informasi dan komunikasi
- c. Pengkajian risiko
- d. Penanganan dan penyimpanan sampel
- e. Preparasi sampel
- f. Pelatihan dan personil yang terlatih dan berpengalaman
- g. Kualifikasi dan peralatan
- h. Evaluasi data
- i. Prosedur untuk hasil yang tidak terduga atau kegagalan transfer

Tabel Desain Eksperimental dan Kriteria Penerimaan Pengujian Analisis (WHO, 2011)

Pengujian	Pertimbangan Transfer	Replikasi	Set up	Penerimaan	
				Langsung	Penurunan Statistik
Identifikasi	Transfer berfokus pada preparasi sampel, instrument, interpretasi data, dan pengujian kadar jika memungkinkan	1 x			
Pengujian (Assay) Kekuatan sediaan / Potensi	- Tidak dilakukan uji stabilitas untuk assay non spesifik - <i>Bracketing</i> diperbolehkan untuk kekuatan sediaan lain	2 analisis x 3 betas masing masing 3 replikasi	Pengaturan instrumen dan kolom yang berbeda	Perbandingan rata rata dan variabilitas	Uji T test <i>two one sided</i> dengan $\alpha < 2\%$, kepercayaan 95 %
Keseragaman Kandungan	Jika pengujian setara dengan metode untuk assay, transfer tidak diperlukan	2 analisis x 1 betas	Pengaturan instrumen dan kolom yang berbeda	Rata rata pada RU tidak lebih dari 3% rata rata SU Perbandingan RSD	Uji T test <i>two one sided</i> dengan $\alpha < 3\%$, kepercayaan 95 %
Disolusi	- <i>Bracketing</i> diperbolehkan untuk kekuatan sediaan lain	6 unit (12 unit jika pengujian tidak rutin		Rata rata RU tidak lebih dari $\pm 5\%$ rata rata SU	Perbandingan profil (F2) atau perbandingan

			dilakukan pada RU dan untuk produk <i>extended release</i>)		data pada Q <i>time</i> saat pengujian kadar
Verifikasi Pembersihan	Memastikan bahwa bahan / material <i>swabbing</i> pada SU dan RU adalah material yang sama		Menggunakan <i>spiked</i> dengan kadar kurang dari 3x standar deviasi atau kurang dari 10% nilai spesifikasi	-semua <i>spiked</i> sampel yang di atas spesifikasi tidak diterima - 90% sampel yang di <i>spiked</i> di bawah spesifikasi dinyatakan lulus/diterima	
Pengujian Mikrobiologi	- menjalankan semua protokol, identitas, parameter validasi, <i>data summary</i> , kriteria penerimaan, metode kompilasi dan analisis data, penanganan hasil di luar spesifikasi, persyaratan tindak lanjut - menggunakan bahan, teknik, dan preparasi inoculum yang sama	Triplo	Menggunakan bets/lots yang berbeda untuk masing masing validasi	- kualitatif : Menggambarkan recovery mikroorganisme - kuantitatif : Tingkat recovery kurang dari batas penerimaan	
Impuritas, degradasi, jumlah residu pelarut	- memastikan respon untuk perhitungan relatif terhadap peak obat - memastikan batas kuantitasi RU - Membandingkan kromatogram - membandingk akurasi dan presisi untuk pengujian dengan <i>spiked</i>	2 analisis x 3 bets dengan duplikasi (triplo bila dilakukan dengan <i>assay</i>)	- berbeda bari, berbeda pengaturan alat dan kolom - menggunakan sampel yang sama umurnya, homogen, kemasan dan penyimpanan yang sama - menggunakan sampel yang di- <i>spiked</i> bila diperlukan	Untuk tingkat kadar yang rendah, nilai pada RU kurang dari $\pm 25\%$ dari nilai SU, atau rata rata pada RU kurang dari 0,05% dari rata rata SU (5%)	Untuk tingkat kadar yang menengah hingga tinggi menggunakan uji T <i>test two one sided</i> dengan α <10%, kepercayaan 95 %

SIMPULAN

Transfer metode analisis merupakan suatu proses untuk melakukan verifikasi terhadap kemampuan laboratorium dalam melakukan metode analisis sehingga transfer metode ini perlu dilakukan untuk dapat mengetahui siap atau tidaknya suatu laboratorium dalam menerima suatu metode analisis.

PUSTAKA

Alley, Steve. 2017. Challenges of Analytical Method Transfer in the Pharmaceutical Industry. Berkshire : Reading Scientific Services Ltd.

Belouafa, Soumia, F. Habti, S. Benhar , B. Belafhih, S. Tayane, S. Hamdouch, A. Bennamara and A. Abouuruche. 2017. Statistical tools and approaches to validate analytical methods: methodology and practical examples. International Journal of Metrology and Quality Engineering. 8 (9):1-10.

International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE). 2003. ISPE Good Practice Guide Technology Transfer. Tampa: Engeneering Pharmaceutical Inovation .

Limberger, M., J. Ermer, K. Lis, T. Faust, I. Astner, D. Behrens, H. Hower-Fritzen and H. Watzig. 2013. The Transfer of Analytical Procedures. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 85 : 262.

Scypinski, Stephen, Darryl Roberts, Mary Oates, and Joseph Etse. 2002. Pharmaceutical Research and Manufacturers Association Acceptable Analytical Practice for Analytical Method Transfer. Pharmaceutical Technology. 64:84-88.

United States Pharmacopeia 40. 2017. General Chapters: <1224 > Transfer Of Analytical Procedures.

World Health Organization. 2011. Annex 7 :WHO Guidelines On Transfer Of Technology In Pharmaceutical Manufacturing. WHO Technical Report Series, No. 961 : 285-309.

Zhong, Jinglin , K. Lee, and Yi Tsong. 2008. Statistical Assessment Of Analytical Method Transfer. Journal of Biopharmaceutical Statistics. 18:1005-101.