

ARTIKEL REVIEW: PARAMETER DAN PENDEKATAN BERBASIS RISIKO TERKAIT VALIDASI PEMBERSIHAN DI INDUSTRI FARMASI

Veronika Ellena*, Dolih Gozali

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjajaran

veronikaellena@gmail.com

diserahkan 03/07/2022, diterima 17/05/2023

ABSTRAK

Validasi pembersihan merupakan suatu pembuktian yang terdokumentasi terkait proses pembersihan alat atau mesin di industri farmasi. Validasi prosedur pembersihan merupakan hal yang sangat penting dalam industri farmasi untuk mendapatkan informasi terkait konsistensi dan efisiensi metode pembersihan dalam peralatan di industri farmasi. Validasi pembersihan berbasis risiko bertujuan untuk meningkatkan mutu dan keamanan produk dengan memvalidasi metode pembersihan secara efektif dan juga membantu dalam meningkatkan kesiagaan untuk mengatasi risiko. Pencarian data dalam studi pustaka ini diambil berdasarkan pustaka primer berupa referensi artikel ilmiah dan beberapa pedoman yang berkaitan dengan validasi pembersihan di industri farmasi tahun 2012-2022. Artikel ini membahas tentang berbagai parameter pada validasi pembersihan serta validasi pembersihan berdasarkan pendekatan berbasis risiko.

Kata kunci: validasi pembersihan, pendekatan berbasis risiko, kualitas produk

ABSTRACT

Cleaning validation is a documented evidence related to the process of cleaning tools or machines in the pharmaceutical industry. Validation of cleaning procedures is very important in the pharmaceutical industry to obtain information regarding the consistency and efficiency of cleaning methods in equipment in the pharmaceutical industry. Risk-based cleaning validation aims to improve product quality and safety by validating cleaning methods effectively and also assisting in increasing preparedness to address risks. The data search in this literature study was taken based on primary literature in the form of references to scientific articles and several guidelines related to cleaning validation in the pharmaceutical industry in 2012-2022. This article discusses various parameters in cleaning validation as well as cleaning validation based on a risk-based approach..

Keywords: cleaning validation, risk-based approach, product quality

PENDAHULUAN

Validasi pembersihan di industri farmasi menjadi semakin penting untuk diperhatikan karena merepresentasikan langkah kritikal dalam menjaga kualitas produk. Reprodusibilitas dan efisiensi proses pembersihan dikonfirmasi melalui validasi. Tujuan validasi pembersihan adalah untuk membuktikan bahwa proses pembersihan secara efektif dapat menghilangkan residu aktif, deterjen, dan mikroba dari peralatan produk sesuai dengan GMP (*Good manufacturing Practice*) dan persyaratan FDA (*Food Drug Administration*), serta untuk menghindari kontaminasi silang (Boctor, et al., 2019; Moradiya, et al., 2013; Patera, et al., 2013). Semua peralatan produksi dan pengemasan yang kontak langsung dengan produk memerlukan validasi pembersihan. Produk farmasi dan bahan aktif farmasi dapat terkontaminasi oleh produk farmasi atau bahan aktif obat lainnya. Dalam banyak kasus, peralatan yang sama dapat digunakan untuk memproses produk yang berbeda (Patera, et al., 2013).

Untuk mengurangi risiko kontaminasi silang berdasarkan *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA), batas penerimaan yang lebih ketat melalui penambahan faktor keamanan ke kriteria penerimaan validasi pembersihan dapat digunakan sebagai kontrol pencegahan (Ramandi dan Asgharian, 2021).

Validasi proses pembersihan dilakukan menggunakan metode kontrol visual kebersihan, pengambilan sampel swab basah dan analisis dari zat yang dikontrol (bahan aktif farmasi, eksipien atau deterjen), analisis air bilasan terakhir, dan uji mikrobiologis dari air bilasan terakhir (Patera, et al., 2013).

METODE

Pencarian data dalam studi pustaka ini diambil berdasarkan pustaka primer berupa

referensi artikel ilmiah yang berkaitan dengan validasi pembersihan di industri farmasi serta beberapa buku pedoman. Kriteria yang digunakan yaitu artikel ilmiah berupa pedoman dan naskah publikasi internasional tahun 2012-2022. Pencarian pustaka melalui *Google Scholar* dan *Pubmed* menggunakan kata kunci *cleaning validation in pharmaceutical industry*, parameter *cleaning validation*, dan *risk-based cleaning validation*. Pustaka yang diinklusi merupakan pustaka dengan informasi terkait parameter validasi pembersihan di industri farmasi dan pendekatan berbasis risiko.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Seluruh aspek yang diterapkan di industri farmasi, khususnya di Indonesia mengacu pada pedoman peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 34 Tahun 2018 yaitu tentang Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). Suatu produk agar selalu sesuai spesifikasi dan kualitasnya selalu konsisten maka diperlukan suatu proses yang disebut validasi. Validasi merupakan suatu pembuktian bahwa prosedur, proses, sistem, atau aktivitas sesuai dengan parameter yang telah ditentukan. Jika terdapat perubahan yang berdampak terhadap reprodusibilitas dan kualitas produk harus dilakukan validasi terlebih dahulu sebelum diimplementasikan (BPOM RI, 2018).

Validasi prosedur pembersihan sangat penting untuk dilakukan guna mematuhi persyaratan peraturan, membuktikan konsistensi dan efektivitas metode pembersihan, memastikan kualitas, kemurnian, dan keamanan produk, serta menghindari risiko yang terkait dengan kontaminasi dan kontaminasi silang (Lodhi, 2014).

Beberapa pertanyaan yang harus dijawab ketika melakukan evaluasi proses pembersihan.

1. Pada titik apa suatu peralatan dikatakan bersih?
2. Apa yang dimaksud dengan bersih secara visual?
3. Bagaimana variabel proses pembersihan dari betas ke betas dan dari produk ke produk?
4. Pelarut atau deterjen apa yang paling tepat?
5. Apakah terdapat perbedaan proses pembersihan yang diperlukan untuk produk-produk yang berbeda dalam kontak dengan peralatan?
6. Berapa kali proses pembersihan harus diterapkan untuk memastikan pembersihan yang memadai dari setiap peralatan? (PICS, 2007).

Paling sedikit tiga betas berturut-turut dari proses pembersihan diperlukan untuk membuktikan bahwa prosedur tersebut telah divalidasi. Metode sampling yang digunakan yaitu pemeriksaan visual, sampling permukaan langsung (swab), dan air bilasan terakhir. Residu kimia harus memenuhi kriteria yang paling ketat dari kriteria di bawah ini:

a. Kriteria *Health based exposure limit*

Penentuan batas residu yang terbawa dihitung berdasarkan evaluasi toksikologi yang dinilai dari *Permitted Daily Exposure* (PDE)

b. Kriteria 1/1000 dosis

Tidak boleh lebih dari 0,1% dosis terapi normal dari produk sebelumnya yang terdapat pada dosis harian maksimum produk berikutnya.

c. Kriteria 1000 ppm

Batas residu yang terbawa tidak lebih dari 10 mg zat aktif produk sebelumnya terdapat pada 1 kg produk berikutnya (APIC, 2016; PICS, 2007).

Kriteria residu produk harus memenuhi kriteria yang ditentukan, didasarkan pada

perhitungan batas residu penerimaan antara lain tidak lebih dari 0,1% dari dosis terapi normal produk dalam dosis harian maksimum produk, tidak lebih dari 10 ppm produk terdapat pada produk lain, dan jumlah residu tidak boleh terlihat (Moradiya, 2013; PICS, 2007).

Pada umumnya, proses pembersihan dilakukan segera setelah produksi betas. Namun, residu dari bahan menjadi lebih sulit untuk dihilangkan. Parameter *hold-time* merupakan bagian fundamental dari validasi proses pembersihan tetapi sering diabaikan. *Dirty-hold time* merupakan lamanya waktu sejak produksi berakhir hingga dimulainya proses pembersihan peralatan. Semakin lama *hold-time*, maka peralatan semakin sulit dibersihkan. *Hold-time* yang lama dapat mempersulit pembersihan zat-zat farmasi dan memungkinkan kontaminasi biologis untuk berkembang biak (Patera, et al., 2012).

Pada *dirty-hold time* meningkat seiring waktu, maka terjadi penurunan efisiensi proses pembersihan secara progresif. Hal tersebut dapat dikarenakan oleh penjadwalan pembersihan peralatan atau masalah sumber daya tenaga kerja. Jika peralatan dapat divakum dan dilap dengan pelarut (misalnya 70% isopropil alkohol) untuk meminimalkan jumlah residu produk yang tertinggal pada peralatan, maka *dirty-hold time* mungkin tidak menjadi masalah karena peralatan akan menyingkirkan sebagian besar residu (Forsyth, 2022; Patera, 2012).

Umumnya, terdapat dua metode pengambilan sampel yang dapat digunakan yaitu pengambilan sampel permukaan langsung dengan metode swab dan pengambilan sampel tidak langsung menggunakan larutan bilas (Moradiya, et al., 2013; PICS, 2007).

1. Pengambilan sampel swab

Bahan swab adalah bahan berserat yang digunakan untuk menyeka permukaan untuk

menghilangkan residu dari permukaan. Bagian kepala swab (bagian kain) biasanya dibasahi dengan pelarut (air, pelarut organik, atau campuran pelarut), dan kemudian diswab di area permukaan seluas 5x5 cm dari permukaan yang akan diambil sampelnya, menggunakan gerakan swab yang ditentukan. Residu kemudian diekstraksi dari kepala swab ke dalam pelarut yang sesuai untuk analisis selanjutnya. Penyeka yang digunakan harus kompatibel dengan bahan aktif dan tidak boleh mengganggu pengujian. Pelarut yang digunakan untuk swab harus memberikan kelarutan yang baik untuk senyawa dan tidak menyebabkan degradasi.

Keuntungan metode ini antara lain dapat melarutkan sampel secara fisik, memiliki kemampuan beradaptasi untuk berbagai permukaan, tersedia secara ekonomis, memungkinkan pengambilan sampel dari area yang ditentukan, dapat digunakan untuk residu bahan aktif, mikroba, maupun bahan pembersih (Bodavula, et al., 2012; Chacan, et al., 2020; Kumar dan Sanjeev, 2012; Patel, et al., 2012).

2. Bilasan Pelarut

Metode ini melibatkan penggunaan cairan untuk membilas permukaan yang akan diambil sampelnya. Pada metode bilasan ini memerlukan kontrol atas pelarut yang digunakan untuk pembilasan dan waktu kontak. Pelarut yang digunakan harus dipilih berdasarkan kelarutan bahan aktif dan harus mensimulasikan betas produk berikutnya atau setidaknya memberikan kelarutan yang memadai.

Keuntungan menggunakan metode ini antara lain dapat dilakukan dengan mudah, memungkinkan pengambilan sampel pada area permukaan yang besar dan tidak dapat dijangkau serta berlaku untuk bahan aktif, bahan pembersih maupun eksipien (Chacan, et al., 2020; Kumar dan Sanjeev, 2012; Patel, et al., 2012).

Pengujian residu dapat melibatkan metode khusus, yang lebih disukai oleh U.S. *Food and Drug Administration* (FDA), seperti HPLC, kromatografi ion, spektroskopi serapan atom, spektroskopi emisi atom plasma yang digabungkan secara induktif, spektroskopi UV, elektroda selektif ion, dan enzimatis. Selain itu, dapat melibatkan metode nonspesifik seperti karbon organik total, pH, dan konduktivitas (Dubey et al., 2012; Hassouna, M.E.M., Yousry, dan Ashraf, 2014).

Pendekatan Berbasis Risiko

Pendekatan berbasis risiko untuk program validasi pembersihan bertujuan untuk memastikan bahwa keputusan penting diambil hanya dengan pemahaman sebelumnya terkait konsep yang digunakan. Kriteria penerimaan ditetapkan dengan melihat sifat dan karakteristik zat yang dimaksudkan untuk diproduksi di fasilitas dengan penekanan khusus pada potensi bahaya yang dapat ditimbulkannya. Pengujian terpisah akan dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh kadar sisa Produk A (produk pertama) pada pembuatan Produk B (produk kedua), di mana kedua produk diproduksi dalam peralatan yang sama dan urutan yang sama (Sumukha K.P., et.al., 2020).

Validasi pembersihan dilakukan dengan melakukan pengkajian risiko yaitu dengan melakukan pengelompokan produk-produk berdasarkan kesamaan alat yang digunakan dan prosedur pembersihan yang dilakukan. Produk yang digunakan sebagai skenario terburuk harus mewakili semua produk (APIC, 2016; PICS, 2007; Chandraretya dan Jhade, 2018; Murthy dan Chitra, 2013; Sumukha K.P., et.al., 2020).

Penilaian risiko ini bertujuan untuk meminimalkan kontaminasi silang dan pembersihan harus berdasarkan pada penilaian toksikologi untuk menetapkan ADE (European

Medicines Agency, 2014).

Kriteria pemilihan produk dengan skenario terburuk yaitu produk dengan nilai *Maximum Allowable Carry Over* (MACO) terkecil, kompleksitas proses pembersihan, dan tingkat kelarutan zat aktif dalam media pembersih, dan toksisitas terbesar. MACO harus didasarkan pada *Acceptable Daily Exposure* (ADE) atau *Permitted Daily Exposure* (PDE). Prinsip perhitungan MACO adalah menghitung *acceptable carry-over* dari produk sebelumnya berdasarkan ADE/PDE ke dalam produk berikutnya. Faktor keamanan ditentukan berdasarkan reliabilitas dan data toksikologi, yang digunakan untuk membagi nilai MACO untuk mendapatkan kriteria penerimaan (APIC, 2016; PICS, 2007; Chandraretya dan Jhade, 2018; Sumukha K.P., et.al., 2020).

Prosedur pembersihan akan diuji pada penilaian parameter pembersihan, interaksi antara bahan pembersih dan bahan dan sifat bahan pembersih secara umum. Selain itu, proses pembersihan yang dikembangkan harus menunjukkan bahwa proses tersebut dapat memastikan bahwa residu berada di bawah kriteria yang telah ditetapkan (Sumukha K.P., et.al., 2020).

Jika kriteria penerimaan terpenuhi, maka proses divalidasi untuk memeriksa konsistensi. Setelah metode divalidasi, dan nilainya ditemukan dalam batas, yaitu di bawah kriteria penerimaan, metode diringkaskan, didokumentasikan, dan disetujui, dengan demikian proses tersebut telah divalidasi. Namun, jika terjadi kegagalan dalam validasi, investigasi dilakukan untuk menemukan akar penyebab penyimpangan menggunakan tools, antara lain 5 *Whys*, *Failure Mode and Effect Analysis (FMEA)*, dan *Ishikawa Fishbone Diagram*. Selain berfokus pada kriteria penerimaan, industri farmasi akan melihat kelemahan dalam proses utama dan

siklus pembersihan. Jika terjadi kegagalan dalam menjalankan validasi dan disimpulkan bahwa prosedurnya tidak sesuai dengan yang diharapkan, kriteria penerimaan tidak akan diubah, serta akan dilakukan perubahan siklus untuk memberikan kinerja yang lebih baik (Sumukha K.P., et.al., 2020).

Faktor-faktor yang berperan dalam mengembangkan kriteria penerimaan berbasis risiko dalam program validasi pembersihan dengan cara menerapkan langkah-langkah untuk mendapatkan penerapan manajemen risiko secara keseluruhan dalam validasi pembersihan diperlukan. Hal-hal berikut ini dapat mempengaruhi efektivitas proses pembersihan dan validasi pembersihan secara keseluruhan.

1. Pengelompokan dan pengkategorian residu berdasarkan sifat, kelarutan dan karakteristiknya.
2. Pengaruh desain peralatan dan tingkat kebersihannya.
3. Asimilasi data hasil bets validasi pembersihan sebelumnya.
4. Pemilihan bahan pembersih.
5. Standar Operasional Prosedur yang telah disiapkan mengenai validasi pembersihan.
6. Kajian tentang Desain Pembersihan Ruang dan pengaruh ruang dalam pembersihan.
7. Analisis risiko antara perbedaan pembersihan manual dan mesin.
8. Klasifikasi peralatan dan proses berdasarkan variabilitas pembersihan.
9. Studi yang berkaitan dengan *dirty-hold time* dan *clean-hold time* mempengaruhi proses pembersihan.
10. Akumulasi kolektif mengarah pada strategi kontrol pembersihan yang harus dinilai secara teratur.

11. Kategorisasi praktik pengambilan sampel dan pemahaman strategi pengambilan sampel.
12. Pengamatan statistik untuk representasi grafis dan pemahaman yang lebih baik.
13. Pemilihan instrumen untuk analisis. (Boctor, 2019; Sumukha K.P., et.al., 2020).

SIMPULAN

Dari tinjauan di atas, dapat disimpulkan bahwa validasi pembersihan merupakan proses untuk mendokumentasikan bukti bahwa proses pembersihan yang dilakukan di industri farmasi efektif dan sesuai dengan persyaratan yang ditentukan. Produk yang dihasilkan harus bebas dari kontaminasi mikroba, bersih dari produk sebelumnya, dan residu zat pembersih sehingga aman digunakan oleh konsumen. Dengan adanya validasi pembersihan, departemen industri farmasi mana pun dapat mencapai tingkat jaminan yang tinggi mengenai pembersihan serta perlu adanya program pembersihan yang efektif dan memenuhi aturan persyaratan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Dr. apt. Dolih Gozali, MS. yang telah membimbing dan memberikan masukan terhadap penulisan, serta semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian artikel review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- APIC. 2016. Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants.
- Boctor, JNT. 2019. Cleaning Validation: Complete guide for health-based approach in chemical cross contamination risk assessment. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Volume 73 (2): 204-210.
- Bodavula, et.al. 2012. Cleaning Validation of Albendazole Tablets 400 mg. *The Pharma Innovation Journal*, Vol 1(4) 76-94.
- BPOM. 2018. Cara Pembuatan Obat yang Baik. BPOM RI: Jakarta.
- Chachan, A.B, et.al. 2020. Cleaning Validation in Pharmaceutical Industry. *American Journal of Pharmtech Research*, Vol 10(3).
- Chandratreya, P.P dan Deenanath Jhade. 2018. Overview of Cleaning Validation in Pharmaceutical Industry. *J. Harm Res Pharm*, Vol 7(1): 34-42.
- Dubey, et.al., 2012. Cleaning level acceptance criteria and HPLC-DAD method validation for the determination of nabumetone residues on manufacturing equipment using swab sampling. *J. Pharm. Anal.* Vol 2(6): 478-483.
- European Medicines Agency. 2014. EMA Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities: 1-11.
- Forsyth, R.J and Sabine Imamoglu. 2022. *Pharmaceutical Technology*: Vol 46 (1): 34-37.
- Hassouna, M.E.M, Yousry M.I., dan Ashraf G.Z. 2014. Determination of Residues of Acetaminophen, Caffeine, and Drotaverine Hydrochloride on Swabs Collected from Pharmaceutical Manufacturing Equipment Using HPLC in Support of Cleaning Validation. *Journal of AOAC International*, Vol 97(5):1439-1445.
- Kumar dan Sanjeev. 2012. Overview of Cleaning Validation in Pharmaceutical Manufacturing Unit. *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical*

- & Biosciences, Vol 1(2): 154-164.
- Lodhi, B. 2014. Cleaning Validation for the Pharma- ceuticals, Biopharmaceuticals, Cosmetic and Neutraceuticals Industries. Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences, 1(1):27– 38.
- Moradiya, M.R., et al. 2013. Cleaning Validation: Quantitative Estimation of Atorvastatin in Production Area. PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol 67 (2): 164-171.
- Murthy, D. N. dan Chitra, K. 2013. A Review Article on Cleaning Validation. International Journal of Pharmaceutical Science and Research, Vol 4 (9): 3317-3327
- Patel, S., Kamath, dan R. Shabaraya. 2012. Evaluation of Cleaning Method Validation Techniques of Ciprofloxacin. Int. J. of Pharmaceutical and Chemical Sci, Vol 1(3): 1118-1127.
- Patera J, et al. 2013. Effect of dirty-hold time on cleaning process of pharmaceutical equipment. Pharmaceutical Development and Technology, 18 (1): 274-279.
- Patera, et.al. 2012. Dirty-Hold Time Effect on The Cleaning Process Efficiency. Procedia Engineering, Vol 42: 431-436.
- Pharmaceutical Inspection Convention Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. 2007. Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operation Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation.
- Ramandi, S.L dan Asgharian, R. 2021. Determination of Cleaning Limits Considering Toxicological Risk Evaluation to Minimize the Risk of Cross Contamination. Iran J Pharm Res, Vol. 20 (1): 175-185.
- Sumukha Krishna P, et.al. 2020. An Overview of Risk Management and Risk-Based Cleaning Validation. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, Vol 11(4): 5407-5414.