

ANALISA *AUDIT TRAIL REVIEW* SEBAGAI PENENTUAN PERSYARATAN PARAMETER PROSES DALAM PRODUKSI SEDIAAN TABLET SALUT GULA

Paramitha A Aidi*, Iyan Sopyan

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

paramitha19001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 21/01/2024, diterima 19/03/2024

ABSTRAK

Audit trail review merupakan mekanisme penting untuk mendeteksi perubahan dalam keamanan data atau sistem, hal ini telah ditentukan pada *Code of Federal Regulations* (CFR 21) part 11 yang dikeluarkan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) serta dijelaskan dalam Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) pada aspek dokumentasi yang merupakan bagian esensial dari sistem pemastian mutu. Pemastian mutu produk obat dapat dilakukan dengan memperhatikan setiap perubahan dalam parameter proses yang berhubungan dengan *Critical Quality Attributes* (CQA) dan *Intermediate Critical Quality Attributes* (ICQA). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisa *audit trail review* yang tersedia pada mesin produksi sebagai penentuan persyaratan parameter proses sediaan tablet tambah darah salut gula. Metode yang dilakukan meliputi pengambilan dan pengkajian data *audit trail* sebanyak lima *batch* sediaan tablet tambah darah salut gula pada mesin granulasi (IGL-GEA), mesin cetak tablet (Kilian KTP 720X), dan mesin penyalutan (*Coating Bosch*), yang kemudian dibandingkan dengan nilai parameter proses pada Prosedur Pengolahan Induk. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak adanya perubahan pada parameter proses granulasi, namun terdapat beberapa perubahan pada parameter proses pengeringan granul, pencetakan dan penyalutan tablet. Sediaan tablet tambah darah salut gula ini yang sudah memenuhi syarat seluruh pengujian CQA dan ICQA serta sudah beredar dipasaran sehingga perubahan parameter proses yang dihasilkan dari analisa *audit trail review* ini bisa dijadikan rekomendasi syarat baru.

Kata kunci: audit trail, tablet salut, mesin produksi, parameter proses

ABSTRACT

Audit trail review is an important mechanism for detecting changes in data or system security, this has been determined in the Code of Federal Regulations (CFR 21) part 11 issued by the Food and Drug Administration (FDA) and explained in Good Manufacturing Practices (GMP) on the documentation aspect which is an essential part of the quality assurance system. Ensuring the quality of medicinal products can be done by paying attention to any changes in process parameters related to Critical Quality Attributes (CQA) and Intermediate Critical Quality Attributes (ICQA). The purpose of this research is to analyze the audit trail review that is available on production machines to determine the process parameter requirements for sugar coated blood supplement tablets. The method used includes collecting and reviewing audit trail data for five batches of sugar-coated blood supplement tablet dosage on a granulation machine (IGL-GEA), a tablet printing machine (Kilian KTP 720X), and a coating machine (Coating Bosch), which is then compared with the process parameters values in the Master Processing Procedure. The research results showed that there were no changes to the granulation process parameters, but there were several changes to the granulation drying, tablet printing and tablet coating process parameters. This sugar-coated blood supplement dosage has met the requirements of all CQA and ICQA tests and is already circulating on the market so the changes of process parameters resulted from this audit trail review analysis can be used as recommendations for new requirements.

Keywords: audit trail, coated tablets, production machines, process parameters

PENDAHULUAN

Audit trail Review (ATR) merupakan mekanisme untuk mendeteksi potensi perubahan penting pada pengaturan keamanan data/sistem dan untuk memastikan kualitas dan integritas data yang dilaporkan. Audit trail berarti catatan elektronik yang aman, dibuat dengan sistem komputer, memungkinkan rekonstruksi rangkaian peristiwa yang berkaitan dengan pembuatan, modifikasi, atau penghapusan catatan elektronik (eCF and SCDM, 2021). *Food and Drug Administration* (FDA) mengeluarkan *Code of Federal Regulations* (CFR 21) part 11 yang menetapkan bahwa sistem pengumpulan data harus divalidasi dan jejak audit harus ditinjau (*Audit trail Review*) dalam aktivitas *current Good Manufacturing Practice* (cGMP) (FDA, 2003).

Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM RI) mengeluarkan pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) tahun 2018 yang menjelaskan beberapa aspek salah satunya dokumentasi. Dokumentasi yang baik merupakan bagian esensial dari sistem pemastian mutu dan merupakan kunci untuk memenuhi persyaratan CPOB (CPOB, 2018). Dalam pembuatan bentuk sediaan farmasi, pengumpulan data harus akurat dan dapat diandalkan dengan memenuhi prinsip *Attributable* (teridentifikasi), *Legible* (Terbaca), *Contemporaneous* (Kontemporer), *Original* (Asli), *Accurate* (Akurat), *Complete* (Lengkap), *Consistent* (Konsisten), *Enduring* (Tahan Lama), and *Available* (Tersedia) atau disingkat dengan (ALCOA+) (Perez, 2017).

ATR sebagai bagian dari integritas data sangat penting digunakan untuk memastikan kualitas, efisiensi, dan kepatuhan dalam proses produksi sediaan farmasi. Sediaan farmasi salah satunya adalah tablet salut gula merupakan sediaan tablet yang melalui proses penyalutan gula dengan

berbagai tujuan misalnya untuk alasan estetika, menutupi sifat organoleptic yang buruk, untuk memudahkan menelan, meningkatkan stabilitas atau mengubah profil disolusi bahan aktif (Gali et al., 2016). Pembuatan tablet salut gula diawali dengan tahap granulasi, pengeringan granul, pencetakan tablet, dan penyalutan tablet. Dalam setiap proses ini perlu dilakukan pemeriksaan terhadap beberapa parameter proses dan faktor yang dapat mempengaruhi kualitas mutu produk akhir (Li et al., 2020).

Dalam proses pemastian kualitas mutu produk tablet salut gula, ATR dapat digunakan dengan memperhatikan setiap perubahan dalam parameter proses yang berhubungan dengan aspek kualitas produk di setiap langkah produksi. Dalam mempertahankan kualitas suatu obat, ada banyak *variable* yang berhubungan selama proses pembuatannya, diantaranya adalah hubungan antara parameter proses, *Critical Quality Attributes* (CQA), dan *Intermediate Critical Quality Attributes* (ICQA). Terdapat parameter proses yang inkonsistensinya dapat berdampak signifikan pada ICQA dan CQA yaitu *Critical Process Parameter* (CPP) sehingga perlu adanya pemantauan terhadap perubahan parameter proses yang terjadi agar produk yang dihasilkan berkualitas sesuai dengan persyaratan profil target. CQA secara umum berkaitan dengan sifat fisik, kimia, biologi, atau mikrobiologi atau karakteristik dari produk obat jadi yang harus berada dalam batas, jangkauan, atau distribusi yang sesuai untuk memastikan kualitas produk yang diinginkan (FDA, 2012).

ICQA merupakan hasil produk antara dari setiap langkah proses produksi yang dapat berdampak pada CQA produk obat. ICQA terbagi menjadi dua, diantaranya ICQA granul, misalnya *Loss on Drying* (LOD), distribusi ukuran partikel, daya alir granul, dan kompresibilitas granul.

Kemudian ICQA tablet, misalnya bobot tablet, kekerasan tablet, waktu hancur tablet, kerapuhan tablet, ketebalan dan penampilan tablet (Han et al., 2019). Parameter proses yang tidak tepat dapat menghasilkan atribut kualitas menengah yang tidak sesuai, yang dapat secara signifikan berkaitan dengan atribut kualitas produk yang buruk.

Perubahan dalam parameter proses yang terjadi selama proses produksi dapat terekam dalam *audit trail* mesin yang sudah memiliki fitur *audit trail* dan digunakan untuk aktivitas GMP serta sudah tervalidasi. Saat ini, penerapan pengkajian *audit trail* pada mesin produksi di industri farmasi Indonesia masih belum diterapkan sebagai bagian dari integritas data. Konsep *audit trail review* ini dapat diperluas untuk menunjukkan kepatuhan terhadap syarat dan menunjukkan syarat parameter baru dengan menganalisa perubahan data pada parameter proses suatu mesin produksi, hasil perubahan ini dijadikan sebagai langkah dalam penentuan persyaratan parameter proses produksi sediaan tablet salut yang akan berperan dalam menjaga kualitas mutu obat.

METODE

Metode yang digunakan adalah terdiri dari pengambilan data *audit trail* pada beberapa mesin produksi, melakukan pengkajian *audit trail* dengan dilakukan perbandingan terhadap syarat penerimaan pada Prosedur Pengolahan Induk (PPI), kemudian penentuan rekomendasi persyaratan parameter proses. Data *audit trail* diperoleh dari salah satu Industri Farmasi di Kabupaten Bandung.

Pengambilan Data Audit trail Mesin Produksi

Data *audit trail* merupakan catatan semua perubahan yang berkaitan dengan proses produksi obat di Industri Farmasi. Setiap perubahan

data yang terjadi perlu disertai alasan yang terdokumentasikan. *Audit trail* harus tersedia pada mesin produksi dan dapat diambil menjadi bentuk yang dapat terbaca (ECA, 2019). Pengambilan data *audit trail* dilakukan pada beberapa mesin produksi diantaranya mesin granulasi (IGL-GEA), mesin cetak tablet (Kilian KTP 720X), dan mesin penyalutan (*Coating Bosch*) yang dijalankan dalam produksi tablet tambah darah salut gula sebanyak 5 batch yang telah lulus uji dan beredar di pasaran.

Pengkajian Audit trail

Pengkajian *audit trail* pada beberapa mesin produksi dilakukan dengan membuat tabel yang memperlihatkan perbandingan antara nilai parameter proses yang mengalami perubahan dan terekam pada *audit trail* terhadap syarat penerimaan parameter proses pada Prosedur Pengolahan Induk (PPI) tablet tambah darah salut gula yang telah ditetapkan oleh suatu Industri Farmasi.

Penentuan Rekomendasi Persyaratan Parameter Proses

Data hasil pengkajian *audit trail* akan menentukan rekomendasi persyaratan baru pada parameter proses yang akan menjadi acuan dalam setiap langkah produksi tablet salut gula. Perubahan yang terjadi pada parameter proses kritis atau *Critical Process Parameter* (CPP) dapat berdampak pada *Critical Quality Attributes* (CQA) dan *Intermediate Critical Quality Attributes* (ICQA).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Audit trail adalah salah satu elemen yang telah berjalan terus menerus di industri farmasi dan digunakan secara berkala untuk memastikan kebenaran data, memverifikasi kepatuhan atau

compliance terhadap regulasi dan pedoman industri. *Audit trail* dapat merekam data mentah dan memastikan integritas data di seluruh siklus hidup data. *Audit trail* menyimpan informasi tentang tindakan dan menjadi pendekatan yang lebih baik dalam pembuatan, pembaruan, perubahan, atau pemusnahan data dalam kegiatan *Good Manufacturing Practice* (GMP). *Audit trail* akan memberikan informasi mengenai kronologi yang relevan tentang “apa yang diubah, siapa yang melakukan perubahan (user/pengguna), kapan perubahan itu (cap tanggal/waktu), dan alasan tindakan diambil atau alasan perubahan)” semua ini harus didokumentasikan dalam *audit trail* (Saxena, 2022). Setiap perangkat atau peralatan termasuk mesin produksi sediaan farmasi seringkali memiliki fungsi *audit trail* terstandar yang mengandung sejumlah besar data yang direkam dan sebagian data ini penting dan relevan untuk ditinjau atau disebut *audit trail review* (ECA, 2023).

Data *audit trail* yang diperoleh dari mesin granulasi (IGL-GEA), mesin cetak tablet (Kilian KTP 720X), dan mesin penyalutan (Coating Bosch) akan merekam nama dan jenis mesin, nama produk, nomor *batch* produk, tanggal penggunaan mesin, *setpoint* awal, perubahan yang terjadi pada parameter proses, nilai perubahan, hingga *user* yang melakukan perubahan. Setiap industri farmasi memiliki Prosedur Pengolahan Induk (PPI) yang berisi instruksi kerja dari mulai penimbangan bahan awal hingga tahap akhir penyalutan untuk tablet salut dalam 1 *batch* (Samsuri et al., 2022). Terdapat juga data parameter proses mesin. Identifikasi parameter proses dilakukan karena berpengaruh pada ICQA produk antara serta memiliki efek signifikan pada CQA produk obat akhir. Hal ini dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Granulasi Basah

Granulasi adalah salah satu proses terpenting dalam pembuatan bentuk sediaan oral padat. Granulasi dilakukan untuk meningkatkan karakteristik bahan awal, seperti sifat alir, *tap/bulk density*, dan memastikan keseragaman formulasi sediaan. Butiran yang dihasilkan digunakan sebagai produk antara untuk produksi tablet. (Guigon et al., 2007)

Granulasi merupakan proses penggumpalan suatu campuran serbuk, yang mengakibatkan pembesaran partikel (Tomik and Davcheva, 2022). Granulasi basah menggunakan cairan pengikat atau pelarut eksipien yang memiliki fungsi pengikat, cairan ini didistribusikan pada butiran yang bergerak sehingga membentuk penggumpalan serbuk dan hasilnya perlu dikeringkan (Tardos et al., 2007).

Proses ini merupakan tahap kritis dalam produksi tablet dikarenakan hasil dari proses granulasi akan menentukan karakteristik suatu granul yang akan mempengaruhi proses pencetakan tablet. Parameter proses dalam proses granulasi menentukan hasil kualitas granul sehingga perlu adanya syarat keberterimaan agar menghasilkan kualitas granul yang sesuai dan konsisten antar *batch* produk.

Berdasarkan **Tabel 2.**, hasil *audit trail review* proses granulasi menunjukkan tidak adanya perubahan signifikan yang tidak sesuai pada parameter proses granulasi dengan persyaratan pada PPI. Sehingga syarat rekomendasi baru parameter proses granulasi masih mengacu pada syarat yang tertera pada PPI.

Pengeringan Granul Dengan Fluid Bed Dryer (FBD)

Pada tahap pengeringan granul, granul yang terbentuk berhubungan dengan kadar air. Kadar air granul yang baik dihasilkan melalui pergantian

Tabel 1. Parameter Proses Tablet Salut Gula

No.	Proses	Parameter Proses	ICQA	CQA
1.	Granulasi basah	a. <i>Impeller speed</i> b. <i>Chopper speed</i> c. <i>Solution vessel pressure</i> d. <i>Process time trip level</i>	a. Distribusi ukuran partikel b. LOD (<i>Loss on Drying</i>) c. Laju alir	a. Keseragaman kandungan b. Kadar c. Sisa pelarut d. Produk terdegradasi
2.	Pengeringan Granul	a. <i>Fluidizing Air Flow</i> b. <i>Dehumidifier Temp</i> c. <i>Inlet Air Temp</i> d. <i>Filter Clear Interval Time</i> e. <i>Filter Shaking</i> f. <i>Exhaust Temp Trip</i>	a. Distribusi ukuran partikel b. LOD (<i>Loss on Drying</i>) c. Laju alir d. <i>Tap/Bulk Density</i> e. <i>Compressibility</i>	a. Sisa pelarut
3.	Pencetakan	a. <i>Fill depth</i> b. <i>Compaction Force PP</i> c. <i>Compaction Force MP</i> d. <i>Wall dimension PP</i> e. <i>Wall dimension MP</i>	a. Ketebalan b. Kekerasan c. Berat Individu Tablet d. Friabilitas e. Waktu hancur f. Pemerian/Penampilan	a. Kadar b. Disolusi c. Keseragaman kandungan
4.	Penyalutan	a. <i>Drum speed</i> b. <i>Inlet Temperature</i> c. <i>Exhaust Temperature</i> d. <i>Spray Rate</i> e. <i>Atomising air pressure</i>	a. Pemerian/Penampilan b. Kekerasan c. Ketebalan d. Bobot Tablet	a. Keseragaman Kandungan b. Disolusi

Tabel 2. Parameter Proses Tahap Granulasi

No.	Parameter	Sat	Syarat	Audit trail	Output ICQA & CQA	Rekomendasi Syarat Baru	Justifikasi
1.	<i>Impeller speed</i>	rpm	6-140	-	Distribusi ukuran partikel, keseragaman kandungan, distribusi Bahan Pengikat, kadar	6-140	Kecepatan <i>impeller</i> mempengaruhi distribusi bahan pengikat dan pembentukan granul.
2.	<i>Chopper speed</i>	rpm	1450-1550	-		1450-1550	Kecepatan <i>chopper</i> mempengaruhi ukuran granul yang dihasilkan menjadi lebih homogen.
3.	<i>Solution vessel pressure</i>	bar	1.5-2.5	-	Distribusi Bahan Pengikat, laju alir, <i>tap/bulk density</i>	1.5-2.5	Tekanan bejana larutan menghasilkan laju semprotan dan distribusi bahan pengikat untuk menghasilkan granul
4.	<i>Process time trip level</i>	min	2-10	2 min 30 sec	Keseragaman kandungan, <i>Compressibility</i> , kekerasan, kadar	2-10	Waktu proses granulasi berhubungan dengan kecepatan <i>impeller</i> dan penambahan larutan pengikat sehingga dapat mempengaruhi kekerasan granul

aliran suhu udara yang masuk dan keluar. Suhu tahap yaitu:

udara masuk dan keluar sangat penting untuk efisiensi pengeringan granul (Bhitre et al., 2013). Pengeringan granul dalam FBD dibagi kedalam 3

1. *Pre-Heating* yaitu pemeriksaan kesesuaian parameter proses fluidisasi aliran udara, suhu kelembapan, dan

- suhu udara masuk pada kondisi kosong
2. *Drying* yaitu proses pengeringan granul berlangsung di FBD hingga titik akhir tercapai. Partikel basah terfluidisasi oleh aliran udara panas dengan cairan pengikat disemprotkan melalui nosel. Kelembapan pada permukaan partikel menguap saat panas mengalir melalui partikel. Tingkat pengeringan perlahan meningkat karena partikel menyerap lebih banyak panas (Arndt et al., 2018).
 3. *Discharge* yaitu perpindahan granul dari FBD ke *Intermediate Bulk Container* (IBC) untuk proses selanjutnya.

Berdasarkan **Tabel 3.**, terdapat beberapa parameter proses pengeringan granul yang mengalami perubahan dan tidak sesuai dengan syarat pada PPI. Perubahan parameter proses yang terekam pada *audit trail* ini dapat ditelusuri siapa yang melakukan perubahan, kapan perubahan tersebut dilakukan, dan alasan perubahan dilakukan. Alasan perubahan terjadi terdapat pada kolom justifikasi. Terdapat variabilitas granul yang terbentuk pada beberapa batch sehingga perubahan parameter proses dapat terjadi. Hasil perubahan ini bisa menjadi rekomendasi syarat baru untuk parameter proses pengeringan granul karena granul yang dihasilkan sudah sesuai dengan syarat pengujian. Adapun parameter *exhaust temperature* merupakan parameter proses kritis yang seharusnya tidak mengalami perubahan, hal ini perlu ditinjau kembali untuk syarat yang tertera pada PPI.

Pencetakan Tablet

Proses pencetakan tablet bergantung pada karakteristik granul seperti sifat alir, kelembapan, distribusi ukuran partikel, yang akan berhubungan dengan CQA tablet seperti disintegrasi, disolusi, keseragaman bobot, kekerasan kandungan,

kerapuhan dan sebagainya (Mohammed et al., 2015). Pada tahap ini, kekerasan menjadi Atribut Kualitas Kritis karena mempengaruhi disintegrasi dan disolusi tablet. Kekerasan dikontrol dengan menyesuaikan kekuatan kompresi tablet.

Berdasarkan **Tabel 4.**, parameter proses pada mesin pencetakan tablet belum memiliki nilai syarat ketentuan dalam PPI, *setting* mesin dilakukan untuk menghasilkan tablet dengan spesifikasi tertentu yang sudah ditentukan oleh industri seperti penandaan tablet, bentuk, warna, diameter, ketebalan, kekerasan, berat individu tablet, friabilitas, dan waktu hancur. Hasil *audit trail* lima *batch* sediaan tablet tambah darah salut gula ini sudah menghasilkan nilai yang dapat diterima berdasarkan dokumen spesifikasi produk jadi tablet tambah darah salut gula di sebuah Industri sehingga dapat menjadi rekomendasi syarat baru untuk parameter proses pada mesin pencetakan tablet.

Penyalutan Tablet

Penyalutan tablet merupakan proses pelapisan dimana cairan penyalut diatomisasi dan disemprotkan pada permukaan tablet, cairan penyalut bergerak dengan penggunaan udara panas secara bersamaan untuk memudahkan penguapan pelarut (Luangkularb et al., 2014). Distribusi penyalutan dilakukan dengan pergerakan tablet sehingga kecepatan putaran pan, laju semprotan, cakupan semprotan, temperature udara masuk, tekanan udara atomisasi menjadi parameter yang perlu diperhatikan (Pandey et al., 2014).

Berdasarkan **Tabel 5.**, beberapa parameter proses penyalutan tablet mengalami perubahan yang tidak sesuai dengan persyaratan pada PPI, alasan perubahan tersebut tercatat dalam kolom justifikasi. Hasil ini dapat menjadi syarat rekomendasi baru untuk parameter proses penyalutan tablet, perubahan tersebut dapat

Tabel 3. Parameter Proses Tahap Pengeringan Granul

No.	Parameter	Tahap	Sat	Syarat	Audit trail	Output ICQA & CQA	Perubahan	Rekomendasi Syarat Baru	Justifikasi
1.	Fluidizing air flow	Pre-Heating	m ³ /h	2600 - 2800	2900	LOD, Distribusi partikel, laju alir kompresibilitas, Tap/Bulk Density,	Tidak sesuai	2900	Fluidizing air flow mendistribusikan larutan pengikat secara merata ke seluruh granul dan mempengaruhi kecepatan granul mengering. Alasan perubahan pada tahap <i>pre-heating</i> untuk mencapai pengeringan granul yang baik dan pada tahap <i>discharge</i> perubahan terjadi karena proses <i>cleaning</i> .
		Drying		2600 - 2800	2800		Sesuai	2800	
		Discharge		2100	1000-2100		Tidak sesuai	1000-2100	
2.	Dehumidifier temp	Pre-Heating	°C	10 - 16	-			10-16	Dehumidifier temp menunjukkan kelembaban udara granul.
		Drying		10 - 16	-			10-16	
		Discharge		10	-			10	
3.	Inlet Air Temperature	Pre-Heating	°C	55 - 65	75		Tidak sesuai	75	Inlet air temperature menunjukkan suhu udara yang masuk dihembuskan diantara granul, membantu menurunkan kadar air granul basah melalui penguapan sampai kadar air mencapai kesetimbangan. Alasan perubahan suhu melebihi syarat untuk menghindari granul yang basah.
		Drying		45 - 65	55-70		Tidak sesuai	55-70	
		Discharge		10	-			10	
4.	Filter Clear Interval	Drying	sec	45	60		Tidak sesuai	60	Filter clear interval merupakan interval waktu getaran filter yang menunjukkan jarak waktu filter bergetar. Alasan perubahan terjadi karena filter shaking hanya terjadi sekali, perlu adanya peninjauan kembali terhadap mesin.
		Discharge		-	10-15		Tidak sesuai	10-15	
5.	Filter shaking	Drying	-	2	1		Tidak sesuai	1	Filter shaking sebagai gaya penggerak antara padatan dan udara dari granul, digunakan untuk menurunkan partikel yang tersumbat di bagian atas. Alasan getaran filter terjadi hanya sekali karena interval waktu getaran filter terjadi lebih lama.
		Discharge		2	1		Tidak sesuai	1	
6.	Exhaust air temperature		°C	34	35-37		Tidak sesuai	35-37	Exhaust air temperature diukur untuk melihat suhu produk. Alasan perubahan ini karena suhu granul terdeteksi lebih kering.

Tabel 4. Parameter Proses pada Pencetakan Tablet

No.	Parameter	Sat	Audit trail					Output ICQA & CQA	Rekomendasi Syarat Baru	Justifikasi
			1	2	3	4	5			
1.	Compaction force PP	mm	5,5 - 11,7	10,8 - 24,0	5,5 - 11,7	5,5 - 11,7	4,1 - 17,8	•Bobot •Kekerasan •Waktu Hancur	4.1-11.7	Pre-compression force mengurangi udara yang terperangkap diantara granul yang dapat menyebabkan capping dan mempengaruhi disolusi
2.	Compaction force MP	mm	44,2 - 55,4	39,3 - 51	42,1 - 52,7	44,3 - 55,4	21,2 - 46,3	•Kerapuhan •Ketebalan •Kadar •Disolusi	39.3-55.4	Main compression force digunakan untuk mencetak tablet yang akan mempengaruhi kekerasan, ketebalan, friabilitas, disolusi, serta waktu hancur dari sediaan.
3.	Wall dimension PP	mg	1,86 - 2,09	1,43 - 1,84	1,86 - 2,08	1,86 - 2,09	1,62 - 2	•Keseseragaman kandungan	1.43-2.09	Jarak dari bawah die ke punch sebelum kempa untuk mengurangi udara yang terperangkap diantara granul
4.	Wall dimension MP	mg	0,76 - 0,86	0,76 - 0,84	0,82 - 0,84	0,76 - 0,86	0,81 - 1,15		0.76-1.15	Jarak dari bawah die ke punch saat kempa utama dapat mempengaruhi ketebalan, kekerasan tablet
5.	Fill depth	N	4,72 - 4,86	4,64 - 4,81	4,69 - 4,86	4,72 - 4,86	4,60 - 4,88	Bobot, ketebalan, kadar	4.60-4.88	Kedalaman die mempengaruhi variabilitas bobot dan kadar tablet

Tabel 5. Parameter Proses pada Penyalutan Tablet

No.	Parameter	Sat	Syarat	Audit trail	Perubahan	Output ICQA & CQA	Rekomendasi Syarat Baru	Justifikasi
1.	<i>Drum speed</i>	rpm	0 - 6	2 - 10	Tidak sesuai	Bobot, ketebalan, disolusi	2-10	<i>Drum speed</i> memastikan proses pelapisan tablet seragam dalam bentuk, ukuran dan ketebalan tablet. Alasan perubahan melebihi syarat maksimal 6 untuk menyesuaikan <i>spray rate</i> yang tinggi sehingga tablet tidak terpapar penyalut lebih lama yang akan menyebabkan tablet basah atau tablet menempel.
2.	<i>Inlet temperature</i>	°C	10 - 70	30 - 70	Sesuai	Penampilan, permukaan tablet, kadar air	30-70	Suhu udara masuk menentukan pengeringan tetesan semprotan saat bergerak dari nosel semprot ke permukaan tablet yang menentukan tablet kering, kasar, atau meningkatkan kadar air tablet yang dapat berakhir lengket.
3.	<i>Exhaust temperature</i>	°C	10 - 50	75	Tidak sesuai	Penampilan, permukaan tablet, kadar air.	75	Suhu udara buang memberikan perkiraan suhu lapisan tablet. Alasan perubahan dilakukan karena <i>spray rate</i> tinggi untuk menghindari tablet basah dan menempel.
4.	<i>Spray rate</i>	m l / min	1 0 0 - 150	2 0 0 - 1000	Tidak sesuai	Waktu pelapisan, penampilan, bobot	200-1000	Laju semprotan harus sesuai agar tablet tidak kering atau lengket, dapat menyebabkan efek kulit jeruk yang mempengaruhi penampilan dan penambahan bobot. Alasan perubahan pada <i>spray rate</i> agar proses penyalutan tablet bisa selesai lebih cepat.
5.	<i>Atomising air pressure</i>	bar	2-2.4	2.2	Sesuai	Penampilan, bobot	2-2.4	Tekanan udara atomisasi berperan untuk menghancurkan suspensi menjadi tetesan halus atau kabut, mempengaruhi penampilan (lengket/terkelupas) dan bobot

diterima karena parameter proses yang berubah bukan parameter proses kritis.

SIMPULAN

Hasil *audit trail review* menunjukkan tidak adanya perubahan pada parameter proses granulasi, namun terdapat beberapa perubahan pada parameter proses pengeringan granul, pencetakan dan penyalutan tablet. Pengujian dilakukan pada setiap proses untuk melihat kesesuaian spesifikasi pada CQA dan ICQA. Data *audit trail* diambil dari lima batch produksi sediaan tablet tambah darah salut gula yang sudah memenuhi syarat seluruh pengujian, tidak ada penyimpangan yang terjadi, dan sudah beredar dipasaran sehingga perubahan parameter proses yang dihasilkan dari analisa *audit trail review* ini dapat diterima dengan rekomendasi dilakukan *change control*. Data ini juga bisa dijadikan rekomendasi syarat baru untuk parameter proses pengeringan granul, pencetakan tablet, dan penyalutan tablet dalam produksi sediaan tablet salut gula.

DAFTAR PUSTAKA

- Arndt, O. R., Baggio, R., Adam, A. K., Harting, J., Franceschinis, E., Kleinebudde, P. 2018. Impact of Different Dry and Wet Granulation Techniques on Granule and Tablet Properties: A Comparative Study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107 (12): 3143-3152
- Bhitre, MJ., Ingale, AV., Mene, RA. 2013. Implementation of Quality by Design to the Process Validation with Risk-Based Approach for Quality Assurance of Salbutamol Sulphate Tablets. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*, Vol 2 (1-2): 175-187.
- CPOB. 2018. Peraturan Kepala Badan pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 34 Tahun 2018 Tentang Cara Pembuatan Obat yang Baik. BPOM RI.
- ECA. 2019. Audit trail Review Required Before Each Batch Release. Tersedia Secara Online di <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/audit-trail-review-required-before-each-batch-release> [Diakses Pada 21 Tanggal Agustus 2023]
- ECA. 2023. Audit trail Review for Devices With “Standar Audit trail” Functions. Tersedia Secara Online di <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/audit-trail-review-for-devices-with-standard-audit-trail-functions> [Diakses Pada Tanggal 21 Agustus 2023]
- eClinical Forum (eCF) and the Society for Clinical Data Management (SCDM). 2021. AUDIT TRAIL REVIEW: A KEY TOOL TO ENSURE DATA INTEGRITY. An Industry Position Paper. Version PR1: 6.
- FDA. 2003. Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. Tersedia secara Online di <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/part-11-electronic-records-electronic-signatures-scope-and-application> [Diakses Pada Tanggal 20 Agustus 2023].
- FDA. 2012. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. Center for Drug Evaluation and Research. USFDA.
- Gali A., Montoya, E., Ascaso, M., Lozano, P., Tico, J., et al. 2016. Improving tablet coating robustness by selecting critical process parameters from retrospective data. *Pharmaceutical Development and Technology*, 21(6):688-697

- Guigon P, Simon O, Saleh K, Bindhumadhavan G, Adams MJ, Seville JPK. 2007. Roll pressing. In: Salman AD, Hounslow MJ, Seville JPK, eds. *Handbook of Powder Technology*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier B.V.: 255-288.
- Han, Shin, & Choi. (2019). Comprehensive Study of Intermediate and Critical Quality Attributes for Process Control of High-Shear Wet Granulation Using Multivariate Analysis and The Quality by Design Approach. *Pharmaceutics*, 11 (6): 252.
- Li, L.; Kemp, I.; Palmer, M.A. 2020. DEM-based mechanistic model for scale-up of industrial tablet coating processes. *Powder Technology*, 364, 698–707.
- Luangkularb, S., Prombanpong, S., dan Tangwarodomnukum, V. 2014. Material consumption and dry film thickness in spray coating process. *Procedia CIRP* 17: 789 – 794.
- Mohammed, A.Q., Sunkari, P.K., Sirinivas, P., Roy, A.K., 2015. Quality by design in action 1: controlling critical quality attributes of an active pharmaceutical ingredient. *Org. Process Res. Dev.* 19, 1634–1644.
- Pandey, P.; Bindra, D.S.; Felton, L.A. 2014. Influence of process parameters on tablet bed microenvironmental factors during pan coating. *AAPS PharmSciTech* 15, 296–305.
- Perez, J. 2017. Maintaining Data Integrity, *Quality Progress*, 50 (3), 14.
- Samsuri, M., Widodo, H., Choirunnisa, A. S. 2022. Analisa Efisiensi Energi pada Proses Produksi Obat X di Perusahaan YZ. *Jurnal Bhara Petro Energi*, Vol 1 (2): 17-25.
- Saxena, Amit. 2022. Audit trail in Pharma: A Review. *Asian Journal of Pharmaceutical Research*, Vol 12(4):359-363.
- Tardos GI, Farber L, Bika D, Michaels JN. 2007. Morphology and strength development in solid and solidifying interparticle bridges in granules of pharmaceutical powders. In: Salman AD, Hounslow MJ, Seville JPK, eds. *Handbook of Powder Technology*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier B.V.
- Tomik, J., dan Davcheva, M. 2022. Critical process parameters in wet granulation. *Macedonian pharmaceutical bulletin*, 68 (1): 249 – 250.