



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



Kajian Risiko Penerapan *Good Laboratory Practice* terhadap Penetapan Kadar dan *Related Substances*

Ayunda Myela Shabrina^{1*}, Taofik Rusdiana², Tisy Ofni Verelia³

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor 45363, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor 45363, Jawa Barat, Indonesia

³PT Fonko International Pharmaceuticals, Cikarang, Bekasi, Jawa Barat, Indonesia

*E-mail : ayunda21001@mail.unpad.ac.id

(Submit -/-/2026, Revisi -/-/2026, Diterima -/-/2026, Terbit -/-/2026)

Abstrak

Dalam melakukan pengembangan dan produksi obat, industri farmasi perlu menerapkan *Good Practice* (GxP), seperti *Good Laboratory Practice* (GLP) dan *Good Manufacturing Practice* (GMP), agar mutu, keamanan, dan efikasi produk terjamin. Salah satu aspek yang tercantum dalam GMP adalah *Quality Risk Management* (QRM) atau manajemen risiko mutu. Manajemen risiko mutu diterapkan pada berbagai tahapan produksi obat, termasuk analisis kadar dan *related substances*. Penelitian ini disusun untuk menganalisis dan menilai potensi risiko penerapan GLP pada tahap penetapan kadar dan *related substances* zat aktif serta produk jadi di industri farmasi "XYZ" menggunakan metode *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA). Penelitian dilakukan secara observasional berdasarkan dokumentasi industri farmasi "XYZ". Hasil penelitian berupa hasil kajian risiko yang dianalisis dan dinilai berdasarkan *Risk Priority Number* (RPN) serta dikategorikan sebagai risiko tinggi, menengah, dan rendah. Beberapa pengendalian yang dapat dilakukan untuk mengurangi risiko pada tahap penetapan kadar dan *related substances* adalah memastikan personel terqualifikasi, alat terkalibrasi, metode tervalidasi, kegiatan terdokumentasi, serta perhitungan terstandarisasi. Pada industri "XYZ", pengendalian risiko telah berhasil dilakukan. Melalui pengendalian tersebut, potensi kegagalan dalam tahap penetapan kadar dan *related substances* di industri farmasi dapat diminimalkan.

Kata kunci: FMEA, GLP, kadar, kajian risiko, *related substances*

Pendahuluan

Industri farmasi merupakan badan usaha yang memiliki izin untuk melakukan pembuatan obat atau bahan obat sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan. Dalam melakukan kegiatan tersebut, industri farmasi wajib menerapkan *Good Practice* (GxP) agar mutu, keamanan, dan efikasi produk yang diproduksi dapat terjamin. Penjaminan mutu, keamanan, dan efikasi produk didukung melalui penerapan *Good Manufacturing Practice* (GMP) (1). Di Indonesia, standar GMP yang berlaku adalah Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB). CPOB diatur oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dalam Peraturan BPOM Nomor 7 Tahun 2024. Standar CPOB dibuat untuk memastikan bahwa mutu produk sesuai dengan syarat dan tujuan penggunaannya (2). Mutu, keamanan, dan efikasi produk pun berkaitan erat dengan keberhasilan hasil analisis. Hasil analisis yang berkualitas dan efisien dapat diperoleh melalui penerapan *Good Laboratory Practice* (GLP). GLP merupakan prinsip praktik yang perlu diterapkan untuk menghasilkan data berkualitas dan konsisten (3).

Parameter yang berkaitan erat dengan mutu zat aktif serta produk jadi adalah kadar dan *related substances* sehingga perlu dilakukan analisis kuantitatif terhadap kedua parameter tersebut. Penetapan kadar merupakan analisis untuk mengetahui kandungan zat aktif dalam sampel atau produk jadi, sedangkan penetapan *related substances* merupakan analisis untuk mengetahui kandungan senyawa lain baik yang mirip dengan zat aktif secara struktural maupun *impurities* (4,5). Salah satu metode yang secara umum digunakan untuk analisis kuantitatif kadar dan *related substances* di industri farmasi adalah *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) (6–9). HPLC merupakan instrumen yang dapat memisahkan, mengidentifikasi, dan mengkuantifikasi senyawa dalam sampel berdasarkan perbedaan afinitas molekul senyawa pada fase diam dan fase gerak dalam kolom kromatografi. Melalui analisis menggunakan HPLC, dapat diperoleh resolusi, akurasi, presisi, dan efisiensi analisis yang tinggi (10,11). Namun, HPLC termasuk instrumen dengan metode analisis yang kompleks karena perlu mempertimbangkan kondisi kolom dan detektor, GLP, serta pedoman regulasi (12).

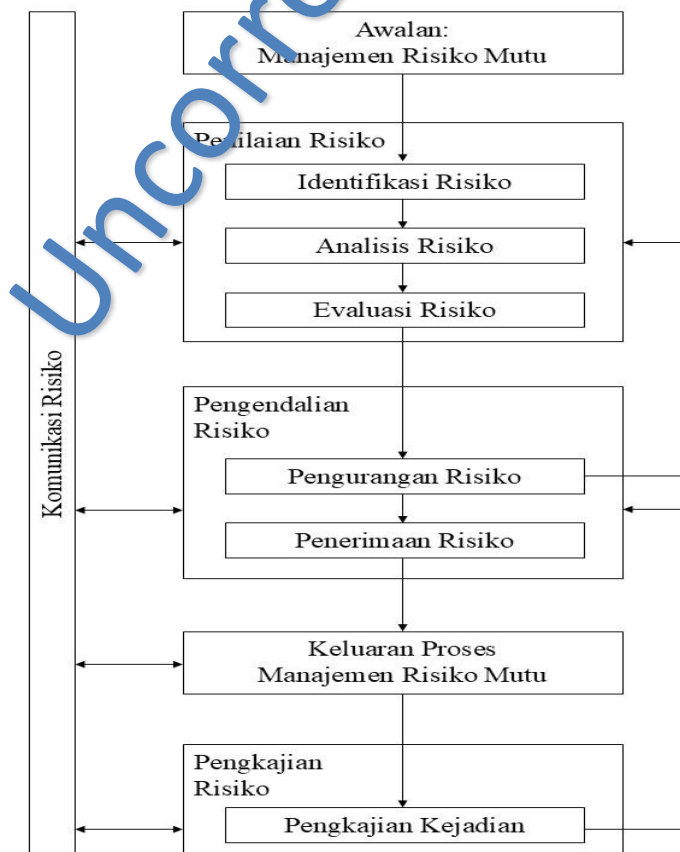
Berkaitan dengan kompleksitas analisis, perlu dilakukan *risk assessment* penerapan GLP pada pelaksanaan penetapan kadar dan *related substances* zat aktif serta produk jadi menggunakan HPLC. *Risk assessment* merupakan bagian dari pelaksanaan *Quality Risk Management* (QRM) atau manajemen risiko mutu sebagai salah satu aspek GMP yang digunakan untuk menilai, mengontrol, mengomunikasikan, dan mengkaji potensi risiko pada masing-masing tahap pembuatan obat secara sistematis (2). Secara umum, potensi risiko tersebut dapat dikaji menggunakan metode seperti *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA), *Failure Mode Effects and Criticality Analysis* (FMECA), *Fault Tree Analysis* (FTA), *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCPs), *Hazard Operability Analysis* (HAZOP), *Preliminary Hazard Analysis* (PHA), ataupun *Risk Ranking and Filtering* (13,14). Salah satu metode identifikasi dan mitigasi risiko yang sering digunakan di industri farmasi adalah FMEA (14). Analisis potensi risiko menggunakan FMEA melibatkan indeks *Risk Priority Number* (RPN) yang merupakan hasil perkalian antara dampak keparahan risiko (*severity*), probabilitas

terjadinya risiko (*probability*), dan tingkat deteksi risiko (*detectability*). Berdasarkan indeks tersebut, nilai RPN yang semakin tinggi mengindikasikan risiko terkait kegagalan yang semakin tinggi (15).

Oleh karena itu, perlu dilakukan kajian risiko terkait penerapan GLP pada tahap penetapan kadar dan *related substances* zat aktif serta produk jadi yang dilakukan menggunakan HPLC. Kajian risiko dilakukan untuk mengetahui kemungkinan risiko yang mempengaruhi hasil analisis penetapan kadar dan *related substances* di industri farmasi. Kajian tersebut diharapkan dapat menjadi pedoman pengambilan keputusan untuk meminimalkan risiko analisis kadar dan *related substances* yang dapat terjadi di industri farmasi sehingga hasil analisis lebih maksimal.

Metode

Penelitian dilakukan secara observasional melalui dokumentasi industri farmasi "XYZ" menggunakan pendekatan manajemen risiko mutu berdasarkan pedoman *International Council for Harmonization (ICH) Q9* dan *ICH Q14* seperti yang tertera pada **Gambar 1**. Melalui pendekatan tersebut, dilakukan identifikasi, analisis, dan evaluasi risiko terkait analisis kadar dan *related substances* zat aktif serta produk jadi. Hasil penelitian kajian risiko disusun dalam bentuk tabel dengan menyertakan tindakan pengendalian risiko.



Gambar 1 Alur manajemen risiko mutu

Penilaian Risiko

Penilaian risiko memuat kajian penetapan masalah ataupun risiko penyebab masalah. Penilaian tersebut dilakukan melalui tahap identifikasi, analisis, dan evaluasi risiko. Berdasarkan hasil penilaian risiko, dapat diketahui akar masalah serta keparahan dan probabilitas masalah (2).

Identifikasi risiko merupakan tahap awal dalam pelaksanaan penilaian risiko. Tahap identifikasi melibatkan pengumpulan informasi seperti riwayat data, analisis secara teoritis, opini, serta pertimbangan untuk mengidentifikasi bahaya terkait risiko. Melalui tahap identifikasi dapat diketahui akar masalah yang dapat dijadikan dasar kajian risiko pada tahap penilaian risiko selanjutnya (2).

Setelah masalah teridentifikasi, dilakukan tahap analisis risiko. Analisis risiko merupakan tahap untuk memperkirakan risiko berdasarkan hubungan antara tingkat keparahan dan probabilitas risiko baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Risiko pun dapat diperkirakan dari kemampuan sistem untuk mendeteksi masalah (2). Tingkat keparahan (*severity* atau S), probabilitas (*probability* atau P), dan kemampuan deteksi sistem (*detectability* atau D) dianalisis berdasarkan kategori penilaian risiko dalam **Tabel 1** (16,17).

Tabel 1 Kategori Penilaian Risiko

Skor	Kategori	Tingkat Keparahan (S)	Tingkat Probabilitas (P)	Kemampuan Deteksi Sistem (D)
5	Risiko tinggi	Menyebabkan kematian dan cacat secara permanen, menyebabkan penarikan dan pencabutan izin edar produk, serta memiliki dampak sangat besar terhadap lingkungan sekitar	Sangat sering terjadi (>1/10)	Tidak terdeteksi oleh sistem ataupun secara visual
4	Risiko sedang hingga tinggi	Menyebabkan cacat secara sementara, menyebabkan penarikan, tetapi izin edar produk tidak dicabut, serta memiliki dampak besar terhadap lingkungan sekitar	Sering terjadi (>1/20)	Berisiko tidak terdeteksi oleh sistem ataupun secara visual
3	Risiko sedang	Menyebabkan penurunan fungsi tubuh, menyebabkan produk tidak boleh digunakan, serta memiliki dampak sedang terhadap lingkungan	Beberapa kali terjadi (>1/100)	Dapat dideteksi oleh sistem ataupun visual setelah terjadi
2	Risiko rendah hingga sedang	Menyebabkan ketidaknyamanan konsumen, berisiko menimbulkan keluhan konsumen, serta memiliki dampak kecil terhadap lingkungan	Kadang terjadi (>1/1000)	Selalu terdeteksi ketika terjadi
1	Risiko rendah	Tidak berisiko	Jarang terjadi (<1/1000)	Selalu terdeteksi sebelum terjadi

Apabila risiko telah diidentifikasi dan dianalisis, dilakukan pula perbandingan antara hasil identifikasi dan analisis risiko terhadap kategori penilaian risiko. Kegiatan perbandingan tersebut merupakan tahap evaluasi risiko (2). Pada tahap evaluasi risiko, kategori penilaian risiko yang digunakan sebagai pembanding sesuai dengan kategori risiko pada **Tabel 2**. Berdasarkan tabel tersebut, nilai RPN didapatkan dari hasil perkalian antara S, P, dan D (15). Nilai RPN hasil evaluasi risiko yang didapatkan dari masing-masing kegagalan dalam tahap analisis kadar dan *related substances* selanjutnya dijadikan dasar untuk menyimpulkan kategori risiko, yaitu risiko tinggi, menengah, ataupun rendah.

Tabel 2 Kategori risiko berdasarkan nilai RPN

Nilai RPN	Kategori	Kejelasan
>30	Risiko tinggi	Risiko tidak dapat diterima dan perlu mitigasi untuk menurunkan risiko dengan segera
13-30	Risiko menengah	Risiko masih dapat diterima, tetapi mungkin perlu mitigasi untuk menurunkan risiko
<13	Risiko rendah	Risiko dapat diterima karena dapat dikendalikan dengan kontrol proses yang dilakukan

Pengendalian Risiko

Pengendalian risiko bertujuan menurunkan risiko mutu hingga batas yang dapat diterima. Pengurangan risiko berkaitan dengan upaya mitigasi tingkat keparahan, probabilitas, serta kemampuan deteksi sistem. Meskipun demikian, upaya mitigasi risiko dapat menimbulkan risiko baru atau bahkan meningkatkan keparahan risiko yang telah ada sehingga kajian risiko pun perlu dilakukan terhadap keputusan usulan mitigasi risiko. Oleh karena itu, pengendalian risiko tidak hanya berkaitan dengan pengurangan risiko, tetapi juga berkaitan dengan penerimaan sisa risiko ketika risiko tersebut tidak dapat ditetapkan (2).

Hasil

Hasil kajian risiko analisis kadar dan *related substances* zat aktif dan produk jadi menggunakan HPLC tercantum pada **Tabel 3**. Terdapat tiga tahap pembuatan obat yang dikaji, yaitu penyiapan larutan sampel dan standar, pengoperasian HPLC untuk analisis, serta pengolahan data analisis kadar dan *related substances*.

Tabel 3 Hasil kajian risiko penerapan GLP terhadap penetapan kadar dan related substances

Identifikasi Risiko				Analisis Risiko			Pengendalian Risiko		
Tahapan	Potensi Risiko	Dampak Risiko	Penyebab Risiko	Kontrol Proses yang Dilakukan	S	P	D	RPN	
Penyiapan larutan sampel standar	Peralatan yang digunakan tidak bersih	Kontaminasi larutan sampel standar	Personel tidak melakukan pembersihan alat sesuai prosedur kerja	Terdapat mesin pembersih alat laboratorium yang terkalibrasi	5	3	3	45	Melakukan pelatihan ulang dan memastikan personel telah lulus dari pelatihan penggunaan mesin pembersih alat laboratorium sehingga dapat melakukan pembersihan alat sesuai prosedur yang berlaku
	Deviasi suhu atau kelembaban tempat penyimpanan	Penyimpanan bahan baku dengan karakteristik sehingga terjadi degradasi bahan baku	Terdapat masalah pada sistem tata udara ruangan yang mempengaruhi suhu dan kelembaban di lokasi penyimpanan	Terdapat alarm deviasi	5	1	1	5	Menentukan batas alarm deviasi suhu dan kelembaban ruang penyimpanan bahan baku
Penimbangan dan pipetting yang kurang akurat	Hasil analisis neraca kurang akurat	Metode pelarutan sampel kurang efisien	Neraca tidak terkalibrasi dan cara pipetting dalam metode analisis kurang efisien	Terdapat dokumentasi penimbangan dan cara pipetting dalam metode analisis	4	2	2	16	Memastikan neraca terkalibrasi, metode <i>pipetting</i> dapat memberikan hasil konsisten ketika dilakukan oleh personel yang terqualifikasi, serta kegiatan dilaksanakan berdasarkan prosedur kerja yang berlaku
Homogenitas sampel kurang	Hasil analisis kurang akurat	Metode pelarutan sampel kurang efisien	Metode pelarutan sampel kurang efisien	Terdapat validasi metode terhadap prosedur analisis	4	2	3	24	Memastikan metode yang tertera pada dokumen metode uji dapat menghasilkan hasil sampel homogen secara konsisten
Kemampuan penyiapan sampel standar analisis berbeda	Hasil analisis tidak presisi dan tiap analisis berbeda	Analisis kurang teliti melakukan penimbangan, <i>pipetting</i> , serta pelarutan sampel dan standar dalam kegiatan analisis	Analisis kurang teliti dalam melakukan analisis, sebelum <i>pipetting</i> , analisis pelarutan sampel dan standar dalam kegiatan analisis	Terdapat pelatihan analisis sebelum analisis	4	2	4	32	Memastikan analisis telah lulus pelatihan untuk melakukan kegiatan analisis di laboratorium sesuai prosedur kerja dan metode analisis tanpa melibatkan tahap berisiko tinggi pada penyiapan sampel, seperti pengenceran dari volume kecil ke volume besar

Pengoperasian HPLC untuk analisis	Jenis pelarut yang digunakan kurang sesuai	Hasil analisis kurang akurat karena perbedaan kemurnian pelarut	Analisis kurang teliti mengambil pelarut	Terdapat jenis pelarut yang digunakan untuk analisis pada dokumen metode uji	4	1	4	16	Melakukan pelatihan ulang untuk analisis terkait pembacaan label pelarut
Kondisi yang efisien	kolom kurang konsisten	Analisis tidak konsisten	Penggunaan kolom sudah terlalu lama	Terdapat dokumen <i>analytical procedure</i> untuk analisis lama penggunaan kolom	4	1	2	8	Menentukan jumlah sampel maksimal untuk satu kolom analisis zat aktif dan produk jadi
Suhu kompartemen sampel kurang sesuai	Terjadi degradasi yang analisis berlangsung	Tidak terdapat ketentuan suhu ketika dokumen beberapa zat aktif produk jadi	Apabila diperlukan, uji terdapat ketentuan suhu kompartemen sampel pada dokumen metode uji beberapa zat aktif dan produk jadi berdasarkan hasil verifikasi	5	1	4	20	Memastikan dokumen metode uji memuat informasi suhu kompartemen sampel apabila diperlukan berdasarkan hasil verifikasi	
Pemilihan panjang gelombang detektor ultraviolet (UV) kurang sesuai	Hasil analisis kurang akurat karena senyawa terdeteksi yang pada UV digunakan	Terdapat pergeseran pengukuran panjang gelombang larutan standar	Terdapat validasi metode terhadap pemilihan panjang gelombang pada metode uji zat aktif dan produk jadi	4	1	3	12	Memastikan panjang gelombang yang terdapat pada dokumen metode uji telah tervalidasi untuk zat aktif ataupun produk jadi berdasarkan kompendial	

Pengolahan data analisis	Rumus yang digunakan kurang sesuai	Hasil analisis kurang akurat	Analisis teliti menggunakan metode rumus untuk uji zat aktif produk tertentu	Analisis kurang teliti dalam menggunakan metode uji yang memuat rumus perhitungan serta <i>custom field</i> untuk beberapa zat aktif dan produk jadi	4	2	4	32	Memastikan keterangan pada rumus perhitungan dicantumkan secara detail dan jelas serta perlu dibuat <i>custom field</i> zat aktif dan produk jadi
--------------------------	------------------------------------	------------------------------	--	--	---	---	---	----	---

Pembahasan

Industri farmasi merupakan salah satu sektor kesehatan yang berperan penting dalam pembuatan dan pengembangan sediaan farmasi. Dalam melakukan pembuatan dan pengembangan sediaan farmasi, industri farmasi wajib memperhatikan konsistensi mutu, efikasi, dan keamanan sediaan farmasi (18). Konsistensi mutu, efikasi, dan keamanan berkaitan dengan penerapan aspek-aspek GMP, yaitu CPOB, disertai dengan penerapan GLP ketika melakukan analisis dalam laboratorium agar hasil analisis berkualitas dan konsisten. Berdasarkan CPOB, aspek manajemen risiko mutu perlu dilakukan karena berkaitan dengan penilaian dan pengendalian potensi risiko yang dapat mempengaruhi konsistensi mutu, efikasi, dan keamanan sediaan farmasi. Oleh karena itu, manajemen risiko mutu perlu dilakukan pada tahap pembuatan dan pengembangan sediaan farmasi, termasuk pada tahap analisis kadar dan *related substances* zat aktif dan produk jadi yang dilakukan menggunakan HPLC.

Keberhasilan analisis kadar dan *related substance* dipengaruhi oleh beberapa potensi risiko. Potensi risiko tersebut meliputi peralatan yang digunakan tidak bersih, penyimpanan bahan baku yang tidak sesuai dengan karakteristiknya, penimbangan dan *volume pipetting* yang kurang akurat, homogenitas sampel kurang, kemampuan penyiapan sampel dan standar tiap analisis berbeda, jenis pelarut yang digunakan kurang sesuai, kondisi kolom yang kurang efisien, suhu kompartemen sampel yang kurang sesuai, pemilihan panjang gelombang UV yang kurang sesuai, dan rumus yang digunakan kurang sesuai. Kaitan antara potensi risiko penerapan GLP pada pelaksanaan penetapan kadar dan *related substances* terhadap hasil analisis dapat diamati pada **Tabel 4**.

Tabel 4 Kaitan potensi risiko penerapan GLP terhadap penetapan kadar dan *related substances*

Tahapan	Potensi Risiko Penerapan GLP	Kaitan dengan Hasil Analisis Penetapan Kadar dan <i>Related Substances</i>
Penyiapan larutan sampel dan standar	Peralatan tidak bersih	Peralatan yang tidak bersih membawa residu dan sisa produksi batch sebelumnya ataupun zat pembersih (19). Residu tersebut mempengaruhi hasil akurasi dan presisi analisis melalui pemunculan peak senyawa lain, sebagai pengotor (20). Oleh karena itu, peralatan yang tidak bersih berpotensi menyebabkan nilai kadar dan <i>related substances</i> tidak akurat dan tidak presisi.
	Deviasi suhu atau kelembaban tempat penyimpanan	Deviasi suhu atau kelembaban tempat penyimpanan menyebabkan perubahan sifat zat aktif, termasuk degradasi (21). Degradasi produk berkaitan dengan nilai <i>related substances</i> (22). Oleh karena itu, penyimpanan bahan baku yang tidak sesuai berpotensi menyebabkan nilai <i>related substances</i> atau pengotor meningkat.
	Penimbangan dan <i>volume pipetting</i> kurang akurat, homogenitas sampel kurang, serta perbedaan kemampuan penyiapan larutan sampel dan standar tiap analisis	Ketidakkaksimalan penyiapan sampel, termasuk akibat kesalahan analisis, menyebabkan hasil analisis tidak akurat (23). Oleh karena itu, ketidakkaksimalan dalam proses penimbangan, <i>pipetting</i> , dan penghomogenan yang dilakukan oleh tiap analisis berpotensi menyebabkan nilai kadar dan <i>related substances</i> tidak akurat atau di luar batas spesifikasi.
Pengoperasian HPLC untuk analisis	Jenis pelarut kurang sesuai, kondisi kolom kurang efisien, suhu kompartemen sampel kurang sesuai, dan pemilihan panjang gelombang UV kurang sesuai	Pemilihan kondisi kromatografi untuk suatu sampel yang akan dianalisis harus sesuai agar dihasilkan metode yang <i>robust</i> dan konsisten (24). Melalui analisis menggunakan kondisi kromatografi yang sesuai, hasil penetapan kadar dan <i>related substance</i> yang diperoleh akan konsisten.

Pengolahan data hasil analisis	Rumus yang digunakan kurang sesuai	Terdapat perbedaan rumus perhitungan kadar terhadap sampel tanpa air (<i>assay on anhydrous basis</i>), sampel tanpa air dan pelarut (<i>assay on dried basis</i>), serta sampel dengan air (<i>assay on as is basis</i>) (25). Oleh karena itu, kesalahan penggunaan rumus menyebabkan nilai kadar dan <i>related substances</i> tidak sesuai.
--------------------------------	------------------------------------	---

Manajemen risiko mutu penerapan GLP pada tahap analisis kadar dan *related substances* zat aktif dan produk jadi menggunakan HPLC perlu dilakukan karena metode analisis tersebut melibatkan parameter-parameter kompleks. Kajian risiko analisis kadar dan *related substances* zat aktif dan produk jadi dilakukan menggunakan metode FMEA yang meliputi tahap identifikasi, analisis, evaluasi, dan pengendalian risiko. Berdasarkan hasil kajian risiko, diketahui kategori risiko tinggi, menengah, dan rendah terhadap risiko yang berpotensi terjadi ketika penyiapan larutan sampel dan standar, pengoperasian HPLC untuk analisis, dan pengolahan hasil data analisis.

Potensi risiko yang termasuk dalam kategori risiko tinggi adalah peralatan yang digunakan tidak bersih, kemampuan penyiapan larutan sampel dan standar tiap analisis berbeda, dan penggunaan rumus perhitungan yang kurang sesuai. Di industri yang digunakan sebagai subjek analisis, peralatan yang tidak bersih memiliki pengaruh yang tinggi terhadap akurasi hasil analisis dan lebih sering terjadi daripada risiko yang lain. Namun, pengendalian telah dilakukan dengan melakukan pembersihan alat laboratorium menggunakan mesin terkalibrasi, yaitu Miele. Meskipun dilakukan menggunakan mesin, tetap perlu dipastikan bahwa Miele dapat membersihkan alat laboratorium sesuai standar. Pemastian tersebut dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu melalui penentuan zat aktif yang dijadikan sebagai *worst case* dalam pembersihan alat, penentuan pelarut yang dapat melarutkan zat aktif tersebut, penentuan metode sampling yang akan digunakan untuk masing-masing jenis alat (metode usap atau pembilasan), serta penentuan metode untuk analisis sisa residu pada alat laboratorium (26). Berdasarkan pengendalian yang telah dilakukan, probabilitas yang masih tinggi mungkin terjadi akibat personel kurang teliti dalam melakukan pembersihan alat sesuai prosedur kerja yang telah tertulis sehingga perlu dilakukan pelatihan ulang dan dipastikan personel telah lulus pelatihan penggunaan mesin untuk membersihkan alat laboratorium. Meskipun demikian, dilakukan pengecekan produk hasil produksi, salah satunya secara visual, untuk memastikan bahwa produk tidak terkontaminasi sehingga mutu, efikasi, dan keamanan produk tetap terjamin. Selain pembersihan alat, perbedaan kemampuan analisis dalam penyiapan larutan sampel dan standar terjadi. Hal tersebut terdokumentasi melalui perbedaan hasil analisis serta nilai persentase *Relative Standard Deviation* (%RSD) sebagai parameter untuk mengevaluasi tingkat presisi dalam analisis (27). Perbedaan kemampuan analisis dapat dicegah dengan memastikan bahwa personel yang melakukan analisis telah lulus pelatihan untuk melakukan analisis di laboratorium. Pelatihan personel disusun berdasarkan *Training Need Analysis* (TNA) yang meliputi kegiatan perancangan, penyelenggaraan, serta evaluasi pelatihan personel. Evaluasi pelatihan personel dapat dilakukan menggunakan

metode evaluasi Kirkpatrick yang meliputi empat level evaluasi, yaitu reaksi, pembelajaran, perilaku, dan hasil. Evaluasi level reaksi melibatkan opini beberapa pihak yang telah mengikuti pelatihan terkait kepuasan dan relevansi pelatihan terhadap kegiatan di lapangan, level pembelajaran melibatkan kegiatan *pretest* dan *posttest* terkait materi pelatihan, level perilaku melibatkan pengamatan terhadap perubahan performa personel setelah mendapatkan pelatihan, serta level hasil melibatkan peningkatan hasil secara nyata di lapangan yang dicapai oleh personel setelah pelatihan dilakukan (28). Salah satu potensi risiko lain yang sempat terjadi adalah pemilihan rumus perhitungan yang kurang sesuai oleh analis. Risiko ini disebabkan oleh variabilitas ketelitian analis dalam proses preparasi sampel. Berdasarkan alasan tersebut, dokumen metode analisis perlu mencantumkan rumus perhitungan secara detail, termasuk terkait jumlah lot yang digunakan dalam perhitungan. Pada industri yang dijadikan sebagai subjek penelitian pun telah terdapat pengendalian risiko melalui penggunaan *custom field* dengan sistem komputerisasi yang tervalidasi untuk beberapa zat aktif dan produk jadi. *Custom field* merupakan *software* tervalidasi yang dapat digunakan untuk menghitung data sesuai *custom* yang telah diatur, termasuk perhitungan terkait *assay* dan *related substances*. Namun, harus dilakukan *Computerized Validation System (CSV)* terhadap *custom field* yang dibuat untuk memastikan bahwa *software* tersebut dapat memberikan hasil sesuai ketentuan yang diinginkan (29).

Selain kategori risiko tinggi, terdapat potensi risiko yang termasuk dalam kategori risiko menengah, yaitu penimbangan dan volume *pipetting* yang kurang akurat, homogenitas larutan sampel yang masih kurang, serta pemilihan jenis pelarut dan suhu kompartemen sampel yang kurang sesuai. Penimbangan dan volume *pipetting* yang kurang akurat termasuk potensi risiko menengah karena jarang terjadi dan deviasinya dapat diketahui melalui dokumentasi hasil penimbangan serta pengamatan ketika *pipetting*. Potensi risiko tersebut dapat terjadi akibat neraca yang digunakan tidak terkalibrasi dan metode *pipetting* tidak memberikan hasil konsisten ketika dilakukan oleh personel yang berbeda sehingga dapat dikendalikan dengan memastikan neraca terkalibrasi ketika digunakan serta metode *pipetting* terbukti memberikan hasil konsisten. Selain itu, potensi risiko homogenitas sampel yang kurang dapat dikendalikan melalui pembuatan dokumen uji penyiapan larutan sampel dan standar yang memuat metode penghomogenan sampel secara detail. Metode penghomogenan sampel perlu disusun berdasarkan tingkat kelarutan sampel dalam jenis pelarut yang digunakan sehingga homogenitas sampel yang konsisten dapat dihasilkan melalui pelaksanaan metode tersebut. Potensi risiko pemilihan jenis pelarut dan suhu kompartemen sampel yang kurang sesuai pun termasuk dalam potensi risiko menengah. Potensi risiko tersebut dapat dikendalikan melalui penentuan jenis pelarut dan suhu kompartemen sampel yang kompatibel terhadap sampel analisis apabila diperlukan berdasarkan hasil verifikasi.

Berbeda dengan kategori risiko tinggi dan menengah yang memerlukan pengendalian prioritas, terdapat kategori risiko rendah dengan risiko yang masih dapat diterima. Potensi risiko yang termasuk dalam risiko rendah adalah penyimpanan bahan baku tidak sesuai deviasi suhu dan kelembaban tempat penyimpanan, kolom HPLC

kurang efisien, dan panjang gelombang UV kurang sesuai. Meskipun kedua potensi risiko tersebut berkaitan dengan kekonsistenan analisis, risiko termasuk dalam kategori risiko rendah karena mudah dideteksi dengan sistem. Ketidaksihinggaan penyimpanan bahan baku yang dapat menyebabkan degradasi akibat deviasi ruang penyimpanan dapat terdeteksi dengan alarm deviasi. Selain itu, degradasi zat aktif dapat diketahui melalui analisis pengotor atau degradan. Sistem pun dapat mendeteksi potensi risiko terkait ketidakefisienan kolom HPLC. Deviasi suhu dan kelembaban tempat penyimpanan yang menyebabkan degradasi dapat terdeteksi melalui alarm deviasi. Degradasi zat aktif pun dapat diketahui melalui analisis pengotor atau degradan. Selain itu, sistem dapat mendeteksi potensi risiko terkait ketidakefisienan kolom HPLC. Hal tersebut terjadi karena kolom HPLC yang tidak efisien memiliki nilai plat teoritis yang rendah (30). Namun, dapat dilakukan pengendalian melalui pembuatan dokumen *Analytical Procedure Lifecycle* (APLC) untuk mengevaluasi efisiensi kondisi HPLC yang digunakan dalam proses analisis melalui pengamatan parameter HPLC dalam jangka waktu tertentu. APLC memuat tahapan perancangan prosedur analisis atau *Analytical Procedure Development* (APD) terkait *Analytical Target Profile* (ATP) dan prosedur desain, kualifikasi prosedur analisis atau *Analytical Procedure Performance Qualification* (APPQ), serta pemastian pelaksanaan prosedur secara rutin atau *Ongoing Procedure Performance Verification* (OPV). Melalui dokumen tersebut dapat diketahui efisiensi metode analisis tervalidasi yang telah dilakukan secara rutin (31). Pemilihan panjang gelombang UV yang kurang sesuai pun termasuk dalam potensi risiko rendah karena jarang terjadi, terdapat ketentuan panjang gelombang pengukuran dari kompendial, serta dapat dideteksi melalui respon *Area Under the Curve* (AUC) ketika melakukan analisis.

Pengendalian-pengendalian risiko perlu disusun berdasarkan prioritas. Pengendalian yang menjadi prioritas adalah potensi risiko dengan kategori risiko tinggi dan menengah karena potensi risiko tersebut tidak dapat diterima. Apabila pengendalian terhadap potensi risiko dengan kategori risiko tinggi dan menengah telah dilakukan, pengendalian potensi risiko dengan kategori risiko rendah dapat dilakukan. Pelaksanaan pengendalian potensi risiko pun dapat disertai dengan batas waktu pelaksanaan pengendalian agar lebih optimal. Melalui pelaksanaan pengendalian, potensi risiko dapat dicegah sehingga konsistensi mutu, efikasi, dan keamanan produk terjamin.

Kesimpulan

Penerapan *Good Laboratory Practice* (GLP) berpengaruh signifikan terhadap keandalan analisis kadar dan *related substances* menggunakan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) di industri farmasi. Kajian risiko dengan metode *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA) mengidentifikasi risiko pada tahap analisis penetapan kadar dan *related substances*. Implementasi pengendalian berupa kualifikasi personel, kalibrasi alat, validasi metode, serta standardisasi perhitungan terbukti mampu menurunkan tingkat risiko.

Daftar Pustaka

1. Ahmed MdM, Sultana A, Bhuiyan SJ, Purni FA, Bahar NB, Tahsin MdR, et al. Good Manufacturing Practice (GMP) Guideline in Pharmaceutical Industries: Implementation and Its Significance from the View of Pharmacists. *International Journal of Modern Pharmaceutical Research*. 2022;6(1):46–60.
2. BPOM. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 7 Tahun 2024 tentang Cara Pembuatan Obat yang Baik. Jakarta: BPOM RI; 2024.
3. Jena G, Chavan S. Implementation of Good Laboratory Practices (GLP) in Basic Scientific Research: Translating the Concept Beyond Regulatory Compliance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017;89:20–25.
4. Ameya L. Stability Indicating Assay Method (Siam) for the Estimation of Ozenoxacin Using RP-HPLC Method. *Assay Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 2024;12(4):58–68.
5. Patel P, Solanki S, Vihol B. An Industry Perspective: How to Develop Analytical Method for Related Substances of Drug Product by Applying QbD. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024;2(2):360–79.
6. Yang W, Yang X, Shi F, Liao Z, Liang Y, Yu L, et al. Qualitative and Quantitative Assessment of Related Substances in the Compound Ketoconazole and Clobetasol Propionate Cream by HPLC-TOF-MS and HPLC. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2019;9(3):156–62.
7. Ni R, Du X, Huang R, Wu W, Yu J, Ma X, et al. Development and Validation of a Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography-Ultraviolet Method for Ablemaciclib-Related Substances Detection in Bulk Drugs. *J Sep Sci*. 2022;45(22):4070–8.
8. Kamble S, Kumar H, Kumaravel. Analytical Method Development and Validation of Stability Indicating RP-HPLC Method for Assay and Related Substances of Paracetamol and Caffeine Effervescent Tablets: Review. *International Journal for Multidisciplinary Research*. 2024;6(2):1–12.
9. Zhu Y, Qin J, Wu W, Cai L. Development and Validation of a Novel High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method for Detection of Related Substances of Pralsetinib, a New Antilung Cancer Drug. *Front Chem*. 2024;12:1–11.
10. Ahmed R. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC): Principles, Applications, Versatility, Efficiency, Innovation and Comparative Analysis in Modern Analytical Chemistry and In Pharmaceutical Sciences. *Clin Investig (Lond)*. 2024;14(9):524–35.
11. Madhuri V, Pandreka MK, Gayatri G, Yamini M, Abhishek G, Gope ER, et al. Advances in High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC). *Journal of Pharma Insights and Research*. 2024;2(6):39–46.
12. Singh M, Khandelwal M, Agarwal D. High Performance Liquid Chromatography. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*. 2024;16(7):152–6.

13. Karia P, Ayre A, Khan A. Critical Review of Risk Assessment Tools in Pharmaceutical Quality by Design. *Indian Journal Pharmaceutical Education and Research*. 2024;58(4):1145–55.
14. Elmadhoun B, Alsaidalani R, Burczynski F. Quality Risk Management in the Final Operation Stage of Sterile Pharmaceutical Manufacturing: A Case Study Highlighting the Management of Sustainable Related Risk in Product Sterilization, Inspection, Labelling, Packaging, and Storage Proces. *Sustainability*. 2025;17(4):1–17.
15. Soltanzadeh A, Zarei E, Mahdinia M, Hosseinzadeh K, Yarandi MS. Introducing FMEA Plus Method for Comprehensive Safety Risk Assessment in the Steel Industry. *PLoS One*. 2025;20(10):1–20.
16. Lemmens SMP, Balen VAL, Roselaers YCM, Schreepers HCJ, Spaanderman MEA. The Risk Matrix Approach: a Helpful Tool Weighing Probability and Impact when Deciding on Preventive and Diagnostic Interventions. *BMC Health Service Research*. 2022;22(218):1–11.
17. Glevitzky M, Popa M, Stef PM, Popa DM. A Risk Management Approach in Occupational Health and Safety Based on the Integration of a Weighted Composite Score. *Safety*. 2025;11(4):1–24.
18. Bhikadiya D, Bhikadiya K. Pharmaceutical Quality Management Systems: A Comprehensive Review. *African Journal of Biomedical Research*. 2024;27(5):644–53.
19. Das P, Dandu S, Rath AK, Mishra SR, Das M. Progressive Approach of Cleaning Validation in Pharma Company. *African Journal of Biomedical Research*. 2024;27:605–21.
20. Bhagwat AM, Khadke AP, Patil AM, Shelar NS. An Essential Procedural Review on Cleaning Aspect of Accessories Used in Industrial Laboratories. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. 2017;4(5):179–87.
21. Kumar N, Jha A. Temperature Excursion Management: A Novel Approach of Quality System in Pharmaceutical Industry. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016;25(2):176–83.
22. Qi J, Wang H, Dai L, Shi L, Hao Y, Chen H. Researches on Detection of Related Substances in Drugs. *Curr Pharm Anal*. 2023;19(6):476–86.
23. Kuselman I, Pennecci FR, Hibbert DB, Botha A, Gadrach T, Semenova AA. Advanced Methods for Assessment of Risks of False Decisions in Analytical Chemistry (Testing) Laboratories - A Review. *Talanta*. 2025;294:1–11.
24. Sadapha P, Dhamak K. Review Article on High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method Development and Validation. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2022;74(2):23–9.
25. Shivram K, Patil DM, Thite RU, Joshi AS, Motka NP. An Unrealistic Drift in Assay on Anhydrous Basis towards Content Limit. *Indian Journal Pharmaceutical Sciences*. 2009;71(6):679–84.
26. Moura MJ, Pereira AD, Santos DJF, Silva AG, Paiva CCAD, Duarte BPM. Cleaning Validation in Pharmaceutical Quality Control Laboratories: A Structured Protocol for Contamination Risk Mitigation. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;33(2):1–13.

27. Kotani A, Watanabe R, Hayashi Y, Machida K, Hakamata H. Statistical Reliability of A Relative Standard Deviation of Chromatographic Peak Area Estimated by A Chemometric Tool Based on the FUMI Theory. *J Pharm Biomed Anal*. 2024;237:1–23.
28. Anwar M, Mania S, Mawardi A. Implementasi Evaluasi Model Kirkpatrick pada Program Pelatihan Teknik terhadap Guru Pendidikan Agama Islam di SMP. *Educational Leadership*. 2023;3(1):82–92.
29. Raja JR, Kella A, Narayanasamy D. The Essential Guide to Computer System Validation in the Pharmaceutical Industry. *Cureus*. 2024;16(8):1–7.
30. Feras KS, Jamshaid T, Albluwi MM, Dar UI, Hussain A. Optimization and Evaluation of Column Efficiency in RP-HPLC Method for Pharmaceutical and Forensic Drug Analysis. *Arab Journal of Forensic Medicine*. 2024;6:145–54.
31. Borman PJ, Guiraldelli AM, Weitzel J, Thompson S, Ermer J, Roussel JM, et al. Ongoing Analytical Procedure Performance Verification Using a Risk-Based Approach to Determine Performance Monitoring Requirements. *Anal Chem*. 2024;96(3):966–79.

Uncorrected Proof

