

MODUL

PRAKTIKUM VALIDASI

(VALIDASI PROSES MANUFAKTUR INDUSTRI FARMASI)

(FARP536)



Tim Penyusun:

apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2026

KATA PENGANTAR

Modul Praktikum Validasi adalah petunjuk tata laksana mata kuliah Praktikum Validasi (FARP536) yang harus dilaksanakan oleh mahasiswa semester 6 Minat Farmasi Sains Bahan Alam (FSBA), Program Studi Sarjana Farmasi Stikes Notokusumo Yogyakarta tahun ajaran 2025/2026. Panduan ini bukan merupakan referensi yang dapat dijadikan pustaka baku untuk sebuah makalah ataupun laporan, dengan demikian mahasiswa diharapkan untuk tetap mempelajari buku-buku referensi sekunder lain terkait keilmuan dalam Kualifikasi, Validasi Proses, Validasi Pembersihan yang menjadi standard dalam pelaksanaan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) guna menambah pengetahuan dan memperkuat pemahaman atas ilmu yang dipelajari dan praktikum yang dikerjakan.

Modul panduan Praktikum Validasi ini merupakan pengembangan berbagai referensi yang tercantum dalam daftar pustaka, dalam rangka memberikan bekal keterampilan dan keilmuan yang relevan bagi mahasiswa Minat Farmasi Sains Bahan Alam (FSBA), Program Studi Sarjana Farmasi Stikes Notokusumo Yogyakarta. Namun demikian, masih terdapat banyak kekurangan dan masih memerlukan berbagai penyempurnaan lebih lanjut. Untuk itu, berbagai hal yang belum terakomodir dalam modul ini, akan diatur kemudian dalam proses pembelajaran Praktikum Validasi. Selain itu, sangat diharapkan kritik dan saran bagi kelengkapan dan perbaikan modul ini.

Sebagai penutup, penyusun mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah ikut membantu dalam mewujudkan modul praktikum ini.

Yogyakarta, Februari 2026

Penyusun
apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	1
Daftar Isi	2
Tata Tertib Praktikum Validasi	3
Format Laporan Praktikum	4
Petunjuk Umum Praktikum Validasi	6
Landasan Teori Validasi Proses Industri Farmasi	7
Praktikum 1 MERANCANG PROTOKOL KALIBRASI ALAT (NERACA ANALTIK)	18
Praktikum 2 MERANCANG DOKUMEN MASTER BATCH RECORD	25
Praktikum 3 MERANCANG PROTOKOL VALIDASI PROSES PRODUKSI TABLET TAHAP 1 (PENIMBANGAN, PENCAMPURAN DAN GRANULASI)	26
Praktikum 4 MERANCANG PROTOKOL VALIDASI PROSES PRODUKSI TABLET TAHAP 2 (PENGERINGAN, DAN LUBRIKASI/PENCAMPURAN AKHIR)	27
Praktikum 5 MERANCANG PROTOKOL VALIDASI PROSES PRODUKSI TABLET TAHAP 3 (KEMPA TABLET, DAN PENGEMASAN PRIMER, SEKUNDER, TERSIER)	28
Daftar Pustaka	29

TATA TERTIB PRAKTIKUM VALIDASI

1. Setiap peserta harus hadir tepat pada waktu yang telah ditentukan. Apabila peserta terlambat lebih dari 15 (lima belas) menit dari waktu yang telah ditentukan, maka mahasiswa tidak diperkenankan mengikuti praktikum pada hari itu dan diwajibkan mengikuti praktikum pada hari lain (inhal untuk percobaan tersebut).
2. Selama mengikuti praktikum, peserta harus memakai sepatu (dilarang mengenakan sandal atau sepatu sandal) dan jas praktikum berwarna putih dan dikancingkan dengan rapi.
3. Setiap peserta wajib membuat laporan sementara sebelum mengikuti praktikum yang formatnya sudah ditentukan.
4. Setiap peserta wajib membuat catatan data praktikum dan ditandatangani dosen/asisten setelah selesai suatu acara praktikum.
5. Setiap peserta wajib membuat laporan akhir praktikum dan dikumpulkan sebelum mengikuti praktikum berikutnya.
6. Setiap peserta harus mengembalikan alat-alat yang telah dipakai dalam keadaan bersih dan kering. Sebelum meninggalkan ruang praktikum, peserta harus mengembalikan botol-botol bahan kimia yang telah ditutup rapat ke tempat semula.
7. Setiap peserta harus **menjaga kebersihan dan kerapihan laboratorium**, bekerja dengan tertib, tenang dan teratur. Selama mengikuti praktikum, peserta harus bersikap sopan, baik dalam berbicara maupun bergaul.
8. Setiap peserta harus melaksanakan semua mata praktikum dan mematuhi budaya Kesehatan dan Keselamatan Kerja (K3).
9. Dapatkan nasehat/keterangan dari dosen atau asisten mengenai segala sesuatu yang berkaitan dengan hal yang kurang jelas sebelum melakukan percobaan.
10. Semua mahasiswa tidak dibenarkan bekerja di dalam laboratorium tanpa kehadiran dosen/ asisten praktikum.
11. Mahasiswa yang sakit atau memiliki keperluan mendesak sehingga tidak dapat mengikuti praktikum pada hari yang telah terjadwal, diperbolehkan inhal (menunda praktikum) dengan mengirim surat ijin/permohonan praktikum inhal kepada dosen yang mengampu.
12. Apabila peserta praktikum melanggar hal-hal yang telah diatur di atas maka yang bersangkutan dapat dikeluarkan dari laboratorium dan tidak diperkenankan untuk melanjutkan praktikum pada hari itu. Kegiatan praktikum dinyatakan batal dan tidak diijinkan untuk inhal.
13. Hal-hal yang belum disebutkan di atas dan diperlukan untuk kelancaran praktikum akan diatur kemudian.

FORMAT LAPORAN AKHIR

Penyusunan laporan akhir mengikuti format sebagai berikut:

Halaman sampul:

**PRAKTIKUM VALIDASI
(VALIDASI PROSES MANUFAKTUR INDUSTRI FARMASI)**

JUDUL TOPIK



Nama Mahasiswa
NIM
Hari/tanggal praktikum

Nama dosen pengampu
Nama asisten dosen

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
STIKES NOTOKUSUMO YOGYAKARTA
2026**

Halaman isi, memuat:

JUDUL PRAKTIKUM

- I. TUJUAN
- II. DASAR TEORI
- III. ALAT DAN BAHAN
- IV. ANALISIS FAKTOR KRUSIAL DALAM PROTOKOL
- V. ISI PROTOKOL
- VI. PEMBAHASAN
- VII. KESIMPULAN

VIII. DAFTAR PUSTAKA

Dosen Pengampu

ttd

Nama Dosen

Praktikan

ttd

Nama mahasiswa

PETUNJUK UMUM PRAKTIKUM VALIDASI

Dalam Mata Praktikum Validasi akan dipelajari simulasi validasi proses produksi/manufaktur obat di industri farmasi. Untuk itu hal yang perlu diperhatikan meliputi:

1. Penggunaan instrumen, mesin dan peralatan harus dilakukan dengan berhati-hati. Pastikan mendapat pendampingan/supervisi dari asisten atau laboran atau dosen.
2. Selalu mencatat penggunaan instrumen, mesin dan peralatan pada log book alat/mesin.



Single punch tablet machine

TINJAUAN TEORI VALIDASI PROSES MANUFAKTUR DI INDUSTRI FARMASI

PENDAHULUAN

Istilah Validasi pertama kali dicetuskan oleh Dr. Bernard T. Loftus, Direktur Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat pada akhir tahun 1970-an, sebagai bagian penting dari upaya untuk meningkatkan mutu produk industri farmasi. Hal ini dilatar belakangi adanya berbagai masalah mutu yang timbul pada saat itu yang mana masalah-masalah tersebut tidak terdeteksi dari pengujian rutin yang dilaksanakan oleh industri farmasi yang bersangkutan. Selanjutnya, Validasi juga diadopsi oleh negara-negara yang tergabung dalam Pharmaceutical Inspection Co-operation/Scheme (PIC/S), Uni Eropa (EU) dan World Health Organization (WHO). Bahkan, Validasi merupakan aspek kritis (substantial aspect) dalam penilaian kualitas industri farmasi yang bersangkutan.

Validasi diartikan sebagai suatu **tindakan pembuktian** dengan cara yang sesuai bahwa tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam produksi dan pengawasan akan senantiasa mencapai hasil yang diinginkan. Dari definisi-definisi tersebut tersebut di atas membawa pengertian, bahwa :

- Validasi adalah suatu tindakan pembuktian, artinya validasi merupakan suatu pekerjaan “dokumentasi”.
- Tata cara atau metode pembuktian tersebut harus dengan “cara yang sesuai”, artinya proses pembuktian tersebut ada tata cara atau metodenya, sesuai dengan prosedur yang tercantum dalam CPOB.
- “Obyek” pembuktian adalah tiap-tiap bahan, proses, prosedur, kegiatan, sistem, perlengkapan atau mekanisme yang digunakan dalam produksi dan pengawasan mutu (ruang lingkup).
- Sasaran/target dari pelaksanaan validasi ini adalah bahwa seluruh obyek pengujian tersebut akan senantiasa mencapai hasil yang diinginkan secara terus menerus (konsisten).

Jenis-jenis Validasi

1. Kualifikasi Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang, terdiri dari :
 - Design Qualification (DQ)/Kualifikasi Disain (KD)
 - Installation Qualification (IQ)/Kualifikasi Instalasi (KI)
 - Operational Qualification (OQ)/Kualifikasi Operasional (KO)
 - Performance Qualification (PQ)/Kualifikasi Kinerja (KK)
2. Validasi Metode Analisa
3. Validasi Proses Produksi,
4. Validasi Proses Pengemasan
5. Validasi Pembersihan (Cleaning Validation)

Langkah-langkah Pelaksanaan Validasi

Begitu luasnya cakupan validasi, terkadang membingungkan kalangan praktisi di industri farmasi untuk melaksanakan validasi. FDA dalam “Guideline on General Principles of Process Validation”, memberikan panduan langkah-langkah dalam pelaksanaan validasi, yang tertuang dalam “validation life cycle” berikut ini, yaitu :

1. Membentuk Validation Comitee (Komite Validasi), yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan validasi di industri farmasi yang bersangkutan.

2. Menyusun Validation Master Plan (Rencana Induk Validasi), yaitu dokumen yang menguraikan (secara garis besar) pedoman pelaksanaan validasi di industri farmasi yang bersangkutan.
3. Membuat Dokumen Validasi, yaitu protap (prosedur tetap), protokol serta laporan validasi.
4. Pelaksanaan validasi.
5. Melaksanakan Peninjauan Periodik, Change Control dan Validasi ulang (revalidation).

Validation Master Plan (VMP) merupakan dokumen yang menyajikan informasi mengenai program kerja/kegiatan validasi pada industri farmasi yang bersangkutan secara keseluruhan, termasuk jadwal pelaksanaannya.

Dokumen RIV memuat antara lain :

1. Kebijakan validasi.
2. Struktur organisasi kegiatan validasi (komite validasi).
3. Ringkasan fasilitas, sistem, peralatan, dan proses yang akan divalidasi.
4. Format dokumen: format protokol dan laporan validasi, perencanaan dan jadwal pelaksanaan validasi.
5. Pengendalian perubahan.
6. Acuan dokumen yang digunakan.

Dengan mulai diadopsinya ICH Q10 "*Pharmaceutical Quality System*" serta incorporasi CPOB dengan Manajemen Risiko Mutu (*Quality Risk Management/ QRM*), terdapat "**perubahan paradigma**" dalam pelaksanaan Validasi di Industri Farmasi, khususnya pelaksanaan Validasi Proses Produksi (*Process Validation/PV*).

"**Paradigma Tradisional**" yang kita kenal saat ini terdapat 3 pendekatan dalam pelaksanaan Validasi Proses, yaitu Validasi Prospektif, Validasi Konkuren, dan Validasi Retrospektif. Validasi proses, umumnya dilakukan terhadap minimum 3 (tiga) batch secara berturut-turut (yang dinyatakan berhasil) sebelum batch produk diedarkan. Mengapa harus 3 bet berturut-turut?

Karena :

- 1 bet dianggap "keberuntungan" semata (factor "luck").
- 2 bet dianggap "kebetulan" ("coincidence").
- 3 bet barulah dianggap terkonfirmasi dan tervalidasi.

Meskipun 3 bet berturut-turut sudah dianggap memadai, namun dalam banyak kasus, Regulator (Badan POM – Penulis) masih meminta lebih banyak dilakukan justifikasi secara ilmiah. Selain itu, angka 3, bukan lagi merupakan "angka sakti", karena sering kali terdapat data yang "false" atau meragukan. Untuk itu, ICH Q10 mengenalkan "paradigma baru" dalam pelaksanaan Validasi Proses, yaitu "**Pendekatan Lifecycle (Siklus Hidup)**".

KOMITE VALIDASI (VALIDATION COMMITTEE)

Komite validasi merupakan sebuah team (kelompok) yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan program validasi/kualifikasi dalam industri farmasi yang bersangkutan. Tim ini diketuai oleh QA Manager dengan anggota berasal dari bagian Produksi, QC/IPC, Teknik, R&D, dan bagian lain yang terkait, sesuai dengan jenis pelaksanaan validasi/kualifikasi yang dilakukan.

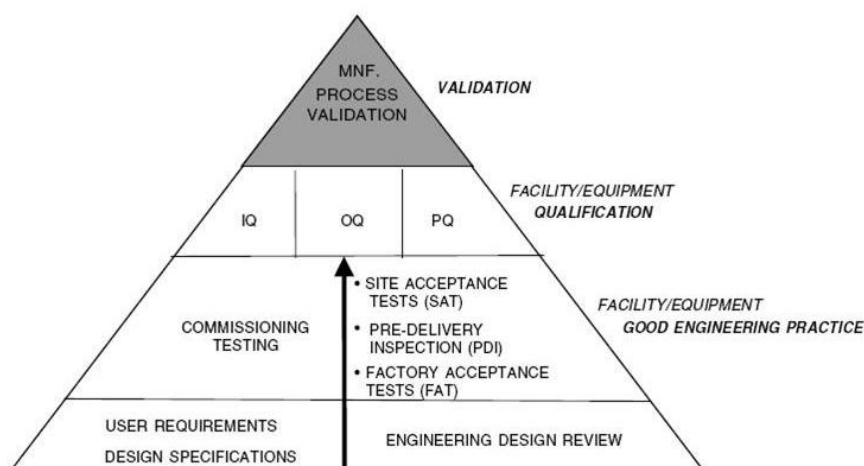
Komite validasi bertanggung jawab untuk melaksanakan seluruh program validasi sesuai dengan jadwal seperti yang telah tertera pada Rencana Induk Validasi (RIV). Komite Validasi ini selanjutnya terbagi menjadi beberapa kelompok kerja (task force) sesuai dengan ruang lingkup dan pelaksanaan validasi. Misalnya dalam pelaksanaan kualifikasi mesin/peralatan penunjang, maka kelompok kerja terdiri dari Departemen QA dan Departemen Teknik (kadang-kadang juga Departemen Produksi dan R&D), sedangkan untuk validasi metode analisa, maka kelompok kerja terdiri dari Departemen QA, Departemen QC (kadang-kadang juga Departemen R&D). Namun demikian secara umum, Departemen QA

merupakan penanggung jawab dari keseluruhan pelaksanaan program validasi pada industri farmasi tersebut.

KUALIFIKASI MESIN, PERALATAN DAN SARANA PENUNJANG

Validasi untuk mesin, peralatan produksi dan sarana penunjang disebut dengan kualifikasi. Kualifikasi merupakan istilah yang digunakan untuk validasi terhadap mesin, peralatan produksi maupun sarana penunjang. Jadi Kualifikasi diartikan sebagai kegiatan pembuktian bahwa perlengkapan, fasilitas atau sistem yang digunakan dalam suatu proses/sistem akan selalu bekerja sesuai dengan kriteria yang diinginkan dan konsisten serta menghasilkan produk sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan.

Kualifikasi mesin, peralatan produksi dan sarana penunjang merupakan langkah pertama (first step) dalam pelaksanaan validasi di industri farmasi. Seluruh kegiatan validasi di industri farmasi diawali dengan pelaksanaan program kualifikasi ini. Validasi metode analisa, validasi proses produksi, validasi proses pengemasan, serta validasi pembersihan tidak bisa dilakukan TANPA melakukan kualifikasi mesin, peralatan produksi serta sarana penunjang terlebih dahulu, seperti terlihat pada gambar Hierarki Validasi berikut ini :



Gambar 1. Hirarki Validasi

Kualifikasi mesin, peralatan produksi dan sarana penunjang terdiri dari 4 tingkatan, yaitu :

1. Kualifikasi Desain (Design Qualification/DQ).
2. Kualifikasi Instalasi (Installation Qualification/IQ).
3. Kualifikasi Operasional (Operational Qualification/OQ).
4. Kualifikasi Kinerja (Performance Qualification/PQ).

Masing-masing pelaksanaan kualifikasi harus dilakukan secara urut dan berkesinambungan. Artinya, dalam pelaksanaan kualifikasi dimulai dari Design Qualification (DQ) dulu, baru kemudian Installation Qualification (IQ), Operational Qualification (OQ) dan yang terakhir Performance Qualification (PQ), tidak bisa dibolak-balik.

Design Qualification (DQ)/Kualifikasi Design (KD)

Kualifikasi Desain (KD) adalah unsur pertama dalam melakukan validasi terhadap fasilitas, sistem atau peralatan baru. Kualifikasi Desain (KD) diartikan sebagai dokumen yang memverifikasikan bahwa desain dari fasilitas, sistem dan peralatan sesuai untuk tujuan yang diinginkan.

Tujuan Design Qualification (DQ) adalah untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan atau sarana penunjang yang akan dipasang atau dibangun (rancang bangun) sesuai dengan ketentuan atau spesifikasi yang diatur dalam ketentuan

CPOB yang berlaku. Jadi DQ dilaksanakan SEBELUM mesin, peralatan produksi atau sarana penunjang (termasuk bangunan untuk industri farmasi) tersebut dibeli /dipasang/dibangun.

Sasaran/target dari pelaksanaan DQ adalah:

1. Memastikan bahwa sistem atau peralatan atau bangunan yang akan dipasang atau dibangun (rancang bangun) sesuai dengan ketentuan yang tercantum dalam CPOB (GMP compliance).
2. Memastikan bahwa sistem atau peralatan atau bangunan yang akan dipasang atau dibangun (rancang bangun) memperhatikan aspek aspek keamanan dan kemudahan operasional (HAZOPs – Hazard and Operation Studies).
3. Memastikan bahwa sistem atau peralatan atau bangunan, telah dilengkapi dengan modul desain, gambar teknis dan spesifikasi produk secara lengkap.
4. Khusus untuk bangunan industri farmasi, rancang bangun/Rencana Induk Pembangunan (RIP) sudah mendapat persetujuan dari Badan POM.

Installation Qualification (IQ)/Kualifikasi Instalasi (KI)

Kualifikasi Instalasi (KI) adalah dokumentasi yang memverifikasikan bahwa seluruh aspek kunci dari instalasi peralatan atau sistem telah sesuai dengan tujuan desainnya dan mengikuti rekomendasi yang diberikan oleh industri pembuat. Kualifikasi Instalasi (KI) dilakukan terhadap fasilitas, sistem dan peralatan baru atau yang dimodifikasi.

Tujuan Installation Qualification (IQ) adalah untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang diinstalasi sesuai dengan spesifikasi yang tertera pada dokumen pembelian, manual alat yang bersangkutan dan pemasangannya dilakukan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan. Jadi IQ dilaksanakan pada saat pemasangan atau instalasi mesin atau peralatan produksi atau sarana penunjang.

Kualifikasi Instalasi mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:

1. instalasi peralatan, pipa dan sarana penunjang dan instrumentasi sesuai dengan spesifikasi dan gambar teknik yang didesain;
2. pengumpulan dan penyusunan dokumen pengoperasian dan perawatan peralatan dari pemasok;
3. ketentuan dan persyaratan kalibrasi; dan
4. verifikasi bahan konstruksi.

Sasaran/target dari pelaksanaan IQ adalah :

1. Memastikan bahwa sistem atau peralatan telah dipasang sesuai rencana desain yang telah ditentukan (GMP compliance).
2. Memastikan bahwa bahan dan konstruksi peralatan telah sesuai dengan spesifikasi yang telah ditentukan (jenis baja anti karat, kemudahan pembersihan, dan lain-lain).
3. Memastikan ketersediaan perlengkapan pengawasan (alat kontrol) dan pemantauan (monitor) sesuai dengan penggunaannya.
4. Memastikan sistem atau peralatan aman dioperasikan serta tersedia sistem atau peralatan pengaman yang sesuai.
5. Memastikan bahwa sistem penunjang, misalnya listrik, air, udara, dan lain-lain telah tersedia dalam kualitas dan kuantitas yang memadai sesuai dengan penggunaannya.
6. Memastikan bahwa kondisi instalasi dan sistem penunjang telah tersedia dan terpasang dengan benar.

Operational Qualification (OQ)/Kualifikasi Operasional (KO)

Kualifikasi Operasional (KO) diartikan sebagai dokumentasi yang memverifikasikan bahwa seluruh fasilitas, sistem dan peralatan yang telah diinstalasi atau dimodifikasi berfungsi sesuai rancangan pada rentang operasional yang diantisipasi.

Kualifikasi Operasional dilakukan setelah Kualifikasi Instalasi selesai dilaksanakan, dikaji dan disetujui. KO mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:

1. Pengujian yang perlu dilakukan berdasarkan pengetahuan tentang proses, sistem dan peralatan; dan
2. Pengujian yang meliputi satu atau beberapa kondisi yang mencakup batas operasional atas dan bawah, sering dikenal sebagai kondisi terburuk (worst case).

Tujuan Operational Qualification adalah untuk menjamin dan mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang telah diinstalasi bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan.

Sasaran/target dari pelaksanaan OQ adalah :

1. Memastikan bahwa sistem atau peralatan bekerja sesuai rencana desain dan spesifikasi.
2. Memastikan bahwa kapasitas mesin atau peralatan secara actual dan operasional telah sesuai dengan rencana design yang telah ditentukan.
3. Memastikan bahwa parameter operasi yang berdampak terhadap kualitas produk akhir telah bekerja sesuai dengan rancangan design yang telah ditentukan.
4. Memastikan bahwa langkah operasi (urutan tata cara kerja) berdasarkan petunjuk operasional, telah sesuai dengan waktu dan peristiwa dalam operasi secara berurutan.

Penyelesaian KO yang berhasil, mencakup finalisasi kalibrasi, prosedur operasional dan prosedur pembersihan, pelatihan operator dan persyaratan perawatan preventif. Setelah selesai KO maka pelulusan fasilitas, sistem dan peralatan dapat dilakukan secara formal.

Performance Qualification (PQ)/Kualifikasi kinerja (KK)

Kualifikasi Kinerja (KK) merupakan dokumentasi yang memverifikasikan bahwa fasilitas, sistem dan peralatan, yang telah terpasang dan difungsikan, dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang dapat terulang, berdasarkan metode proses dan spesifikasi yang disetujui.

KK dilakukan setelah KI dan KO selesai dilaksanakan, dikaji dan disetujui. KK mencakup, tapi tidak terbatas pada hal berikut:

1. Pengujian dengan menggunakan bahan baku, bahan pengganti yang memenuhi spesifikasi atau produk simulasi yang dilakukan berdasarkan pengetahuan tentang proses, fasilitas, sistem dan peralatan;
2. Uji yang meliputi satu atau beberapa kondisi yang mencakup batas operasional atas dan bawah.

Sasaran/target dari pelaksanaan PQ adalah :

1. Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang digunakan bekerja sesuai dengan yang diharapkan dan spesifikasi yang telah ditetapkan.
2. Pada umumnya pelaksanaan dilakukan dengan Placebo (kondisi ini dilakukan pada saat pelaksanaan Kualifikasi Operasional/KO)
3. Selanjutnya dengan menggunakan produk (obat) dan pada kondisi produksi normal.

VALIDASI PROSES (PARADIGMA BARU: PENDEKATAN “LIFECYCLE”)

Validasi Proses merupakan hal yang sangat vital bagi industri farmasi dalam hal penjaminan mutu dan memberikan kontribusi yang signifikan terhadap mutu produk. Prinsip dasar dari Sistem Pemastian Mutu adalah bahwa agar obat dibuat sesuai dengan tujuan penggunaannya, maka tidaklah cukup bila produk jadi hanya sekedar lulus dari serangkaian pengujian, tetapi yang lebih penting adalah bahwa mutu harus dibentuk ke dalam produk tersebut. Mutu, khasiat dan keamanan produk harus dirancang dan ditanamkan ke dalam

produk. Di samping itu, tiap langkah dalam proses pembuatan obat harus terkendali untuk memastikan obat yang dihasilkan akan senantiasa memenuhi persyaratan. Hal-hal tersebut di atas dapat dipenuhi jika terdapat program validasi yang terencana dengan baik, terpadu dan terintegrasi dengan Sistem Manajemen Mutu perusahaan dengan baik.

CPOB mensyaratkan industri farmasi untuk mengidentifikasi validasi yang perlu dilakukan sebagai bukti pengendalian terhadap aspek kritis dari kegiatan yang dilakukan. Kemudian, perubahan signifikan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang dapat memengaruhi mutu produk juga harus divalidasi. Ruang lingkup dan cakupan validasi, harus dilakukan dengan menggunakan pendekatan dengan kajian risiko.

Validasi Proses diartikan sebagai tindakan pembuktian yang didokumentasikan bahwa proses yang dilakukan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang dapat terulang untuk menghasilkan produk jadi yang memenuhi spesifikasi dan atribut mutu yang ditetapkan sebelumnya.

Tujuan pelaksanaan Validasi Proses :

- Memberikan dokumentasi secara tertulis bahwa prosedur produksi yang berlaku dan digunakan dalam proses produksi (Batch Processing Record), senantiasa mencapai hasil yang diinginkan secara terus menerus.
- Mengurangi problem yang terjadi selama proses produksi.
- Memperkecil kemungkinan terjadinya proses ulang (reworking process)

Validasi Proses merupakan “puncak” dari pelaksanaan Kualifikasi dan validasi di industri farmasi, sehingga sebelum dilakukan validasi proses, membutuhkan prasyarat, antara lain sebagai berikut :

Dokumen:

- Dokumen Pengembangan Produk
- Rencana Induk Validasi
- Spesifikasi Produk/CQA
- Catatan Bets
- Protokol & Lembar Kerja Pengukuran
- Protap

Mesin:

- Desain, jenis
- Kualifikasi, pada banyak hal PV = KK
- Kalibrasi
- Perawatan
- Prosedur pembersihan yang tervalidasi

Bahan

- Spesifikasi/MQA, pengujian
- Status pemasok/manufacturer

Fasilitas dan Sarana Penunjang Kritis

- Termasuk lab QC
- Terkualifikasi

Metode

- Metode Analisis tervalidasi
- Prosedur pembuatan

Personil

- Pelatihan
- Kualifikasi

Pendekatan Validasi Proses Secara “Tradisional”

“Secara Tradisional”, pada umumnya validasi proses dilakukan dengan pendekatan sebagai berikut :

- Sebelum produk dipasarkan (validasi prospektif).
- Dalam keadaan tertentu, jika hal di atas tidak memungkinkan, validasi dapat juga dilakukan selama proses produksi rutin dilakukan (validasi konkuren).
- Proses yang sudah berjalan hendaklah juga divalidasi (validasi retrospektif).

Validasi Prospektif adalah Validasi yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin dari produk yang akan dipasarkan.

Validasi Prospektif dilakukan sebelum produk diedarkan dan berlaku untuk :

1. Produk baru,
2. Modifikasi pada proses produksi yang dapat berdampak pada karakteristik produk tersebut. Prasyarat lain adalah Laporan produk transfer dari bagian R&D ke bagian Produksi.

Prasyarat lain : Adanya laporan “Produk Transfer” dari bagian R&D ke bagian Produksi.

Validasi Konkuren adalah Validasi yang dilakukan pada saat pembuatan rutin produk untuk dijual.

Persyaratan pelaksanaan Validasi konkuren, antara lain ;

1. Dalam kondisi khusus, dimungkinkan tidak menyelesaikan program validasi sebelum produksi rutin dilaksanakan misal : produk yang ditransfer ke pihak toll manufacturer.
2. Dapat juga dilakukan untuk produk yang : – diproduksi sesekali (orphan drug atau produk yang sangat jarang diproduksi), – mempunyai kekuatan berbeda dari produk yang sudah tervalidasi, perubahan bentuk tablet atau bilaprosesnya sudah dimengerti
3. Keputusan untuk melakukan validasi konkuren harus dijustifikasi, didokumentasikan dan disetujui oleh kepala bagian Manajemen Mutu (Pemastian Mutu).
4. Prasyarat dan persyaratan dokumentasi untuk validasi konkuren sama seperti validasi prospektif.

Persyaratan untuk Validasi Prospektif dan Konkuren :

1. Ukuran bets sama dengan ukuran bets produksi yang direncanakan.
2. Jika bets validasi akan dipasarkan, kondisipembuatannya memenuhi ketentuan CPOB.
3. Prosedur (termasuk komponen) yang sesuai pendaftaran.
4. Hasil validasi harus memenuhi spesifikasi dan sesuai izin edar.
5. Validasi proses dilakukan terhadap **minimum 3 bets secara berturut-turut** (yang dinyatakan berhasil) sebelum bets produk diedarkan.

Validasi Retrospektif adalah Validasi dari suatu proses untuk suatu produk yang telah dipasarkan berdasarkan akumulasi data produksi, pengujian dan pengendalian bets.

Persyaratan Validasi Retrospektif :

1. **Bukan metoda pilihan** untuk validasi proses, dan dipakai hanya untuk proses yang well-established (mapan).
2. Review data sejarah catatan bets secara komprehensif
3. Jumlah data yang cukup untuk mendapatkan kesimpulan yang signifikan secara statistik
4. Biasanya memerlukan data dari 10 (sepuluh) sampai 30 (tiga puluh) bets berurutan untuk menilai konsistensi proses.

5. Bets yang dipilih seluruh bets yang dibuat selama periode pengamatan, termasuk yang tidak memenuhi spesifikasi
6. Tidak bisa bila ada perubahan (mis. peralatan, bahan awal, formula, proses, metode).

Validasi Proses tidak dianggap hanya satu kali kejadian/kegiatan saja. **Suatu pendekatan siklus hidup** (Lifecycle approach) harus dilakukan yang akan menghubungkan pengembangan, produk dan proses validasi bets komersial dan memelihara proses agar selalu terkendali selama produksi rutin bets komersial.

Paradigma Baru Validasi Proses : Pendekatan “lifecycle”

Meskipun 3 bet berturut-turut sudah dianggap memadai, namun dalam banyak kasus, Regulator (Badan POM – Penulis) masih meminta lebih banyak dilakukan justifikasi secara ilmiah. Selain itu, angka 3, bukan lagi merupakan “angka sakti”, karena sering kali terdapat data yang “false” atau meragukan. Untuk itu, ICH Q10 mengenalkan “paradigma baru” dalam pelaksanaan Validasi Proses, yaitu **“Pendekatan Lifecycle (Siklus Hidup)”**. Dalam hal ini, regulator meminta lebih banyak dilakukan justifikasi ilmiah.

Sebelum membahas lebih jauh mengenai “pendekatan baru” dalam pelaksanaan validasi proses, ada baiknya kita ulas sedikit mengenai ICH Q10 “Pharmaceutical Quality System” yang menjadi dasar pelaksanaan validasi proses dengan pendekatan siklus hidup ini.

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System (PQS) merupakan salah satu sistem manajemen mutu yang secara khusus disusun oleh FDA sebagai pelengkap dari Sistem Manajemen Mutu sebelumnya, yaitu ICH Q8 “Pharmaceutical Development” dan ICH Q9 “Quality Risk Management”. ICH Q10 merupakan model Sistem Manajemen Mutu di industri farmasi (Pharmaceutical quality system) yang dapat diterapkan terhadap seluruh siklus hidup obat, dari mulai Proses Pengembangan, Transfer teknologi, produksi skala komersial hingga product discontinue.

VALIDASI PROSES DENGAN PENDEKATAN LIFECYCLE

Validasi Proses dengan pendekatan “lifecycle” dapat digambarkan dalam bagan sebagai berikut :

TAHAP I : DESAIN PROSES

- Tujuan : mendesain proses yang cocok untuk proses produksi komersial rutin yang akan secara konsisten menghasilkan produk yang memenuhi atribut mutu yang ditetapkan.
- Menentukan proses manufaktur bets komersial yang nantinya akan tertuang pada dokumen induk produksi dan strategi kontrol proses.
- Membangun pengertian tentang target untuk profil mutu produk yang akan dihasilkan (Quality Target Product Profile/QTPP) dan atribut kritis (spesifikasi) produk (Critical Quality Attribute/CQA), atribut material (Material Quality Attribute/MQA) yang akan dipakai, tahapan produksi
- Desain dari :
 - Fasilitas yang diperlukan, apakah diperlukan persyaratan khusus?
 - Karakterisasi peralatan yang diperlukan
 - Pengawasan dalam proses
 - Pengawasan mutu bahan dan produk
- Pengetahuan tentang proses :
 - Mendeteksi sumber variasi, serta rentangnya
 - Dampak dari variasi terhadap proses
 - Melakukan analisis risiko
 - Pengendalian risiko

- Melakukan studi untuk menentukan parameter kritis proses :
 - Design of experiment
 - Skala percobaan/laboratorium
- Membuat strategi untuk mengendalikan proses
- Scale-up : skala pilot
- Metode analisis dan validasinya
- Menentukan suatu Control Strategy
- Memecah proses menjadi beberapa tahap untuk tiap unit operasi.
- Pertimbangan :
 - Produksi skala komersial dan pengawasan serta pencatatan
 - Batasan operasional
 - Batasan regulatori
- Control Strategy diimplementasikan pada Tahap II (PQ) untuk konfirmasi
- Buat RIV
- Rencana pengambilan sampel :
 - Tidak ada referensi pendekatan
 - Yang penting justifikasi
 - Dapat melihat variasi dari proses
- Teknik sampling
 - Tidak menyebabkan variasi pada hasil
 - Handal
- Metode analisis :
 - Tervalidasi
 - Handal mampu mendeteksi variabilitas proses

TAHAP II : PROCESS QUALIFICATION

- Mengevaluasi proses desain untuk menentukan kemampuan keterulangan proses dalam pembuatan skala komersial
- 2 Unsur utama, yaitu : Desain dari fasilitas dan kualifikasi peralatan dan fasilitas penunjang dan Kualifikasi Kinerja Proses (Process Performance Qualification/PPQ)
- Eksekusi dari semua yang sudah ditentukan pada Tahap I, yaitu : – Bukti bahwa proses dapat dijalankan untuk produksi rutin, – Pengujian ekstensif misal kombinasi sampel untuk pengujian QC dan pengawasan dalam proses yang intensif lebih yang biasa dilakukan. – Proses dapat dijalankan untuk produksi rutin. – Bukti keterulangan
- Angka 3 bukan lagi angka sakti bagi proses validasi
- Pendekatan PPQ berdasar pengertian tentang produk dan proses secara menyeluruh.
- Industri farmasi melakukan justifikasi apakah sudah cukup mendapatkan pengertian tentang produk dan proses yang akan memberikan jaminan yang tinggi bahwa proses akan menghasilkan produk yang layak untuk didistribusikan.
- Bets PPQ diproduksi pada lingkungan CPOB oleh personil yang nantinya akan melaksanakan proses secara rutin.
- Dibuat protokol yang memerinci kondisi manufaktur, pengawasan, sampling, pengujian dan kriteria keberterimaan. Eksekusi PPQ hanya bisa dilakukan setelah evaluasi dan persetujuan protokol.
- Dibuat laporan yang mendokumentasikan dan mengevaluasi apakah eksekusi sesuai dengan protokol serta evaluasi hasil PPQ dibuat segera setelah selesainya PPQ.

(Catatan : PROCESS PERFORMANCE QUALIFICATION/PPQ Merangkum semua variabel yang diketahui dari proses dan membuktikan bahwa semua prediksi yang dibangun pada tahap I dapat menghasilkan keterulangan kinerja proses dan kinerja produk yang diharapkan)

TAHAP III CONTINUOUS PROCESS VERIFICATION

- Tujuan : memastikan secara berkesinambungan bahwa proses selalu dalam keadaan terkendali (status tervalidasi) selama pembuatan bens komersial.
- Dilakukan pada produksi rutin skala komersial dengan real time monitoring pada : – Parameter operasional dan proses kritis, menggunakan perangkat statistik yang tepat, – Karakteristik produk antarlain: stabilitas, spesifikasi, – Pelatihan dan kualifikasi personil, peralatan, fasilitas dan strategi pengendalian perubahan, – Investigasi deviasi , OOS dan OOT , root cause dan CAPA
- Lakukan analisis data
 - Data tren real time, bulanan, kwartal, tahunan
 - Perlunya y penambahan atau pengurangan titik/jumlah sampel berdasar data yang ada
- Evaluasi periodis, misal tahunan untuk menentukan diperlukan perubahan pada produk/spesifikasi, proses dan prosedur pengawasan
- Studi OOS dan OOT
- Perubahan pada produk yang dibuat dengan berjalannya waktu
- Informasi ke tahap desain bila terjadi perubahan signifikan pada produk dan/atau proses

Secara ringkas, pelaksanaan Process Validasi dengan pendekatan “lifecycle” dapat digambarkan dalam bagan berikut :



PENERAPAN PROCESS VALIDATION

Tahap I : Pengembangan produk yang benar

- Studi referensi, praformulasi
- Penentuan Quality Target Product Profile (QTPP), dan CQA (spesifikasi produk)

- Atribut material (bahan) , fasilitas, peralatan
- Pengembangan proses, penentuan parameter proses kritis (CPP) dan strategi kontrol
- Dokumentasi pengembangan
- Paket transfer

Tahap II : Melakukan transfer dan validasi proses dengan benar, dengan semua prasyaratnya.

PRAKTIKUM 1

MERANCANG PROTOKOL KALIBRASI ALAT

(NERACA ANALTIK)

TUJUAN

1. Memahami teknik penyusunan protokol kalibrasi alat neraca analitik.
2. Memperoleh dokumen protokol kalibrasi alat neraca analitik.

ALAT:

1. Unit komputer/laptop
2. Alat tulis
3. Alat hitung

REFERENSI:

1. Pedoman CPOB 2018.
2. Petunjuk Operasional Penerapan CPOB.

PROSEDUR KERJA

Susunlah protokol kalibrasi alat neraca analitik.

KALIBRASI TIMBANGAN (NERACA)

Pengontrolan Timbangan

Timbangan dikontrol dengan menggunakan anak timbangan yang sudah terpasang atau dengan dua anak timbangan eksternal, misal 10 gr dan 100 gr. Penyimpangan berat dicatat pada lembar/kartu kontrol, dimana pada lembar tersebut tercantum pula berapa kali timbangan harus dicek. Jika timbangan tidak dapat digunakan sama sekali maka timbangan harus diperbaiki oleh suatu agen (supplier).

Penanganan Timbangan

Kedudukan timbangan harus diatur dengan sekrup dan harus tepat horizontal dengan "Spirit level (waterpass) sewaktu-waktu timbangan bergerak, oleh karena itu, harus dicek lagi. Jika menggunakan timbangan elektronik, harus menunggu 30 menit untuk mengatur temperatur. Jika menggunakan timbangan yang sangat sensitif, anda hanya dapat bekerja pada batas temperatur yang ditetapkan.

Timbangan harus terhindar dari gerakan (angin) sebelum menimbang angka "nol" harus dicek dan jika perlu lakukan koreksi.

Setiap orang yang menggunakan timbangan harus merawatnya, sehingga timbangan tetap bersih dan terawat dengan baik. Jika tidak, sipemakai harus melaporkan kepada manajer lab. timbangan harus dikunci jika anda meninggalkan ruang kerja.

Membersihkan Timbangan

Kebersihan timbangan harus dicek setiap kali selesai digunakan, bagian dan menimbang harus dibersihkan dengan menggunakan sikat, kain halus atau kertas (tissue) dan membersihkan timbangan secara keseluruhan timbangan harus dimatikan, kemudian piringan (pan) timbangan dapat diangkat dan seluruh timbangan dapat dibersihkan dengan menggunakan pembersih seperti deterjen yang lunak, campurkan air dan etanol/alkohol. Sesudah dibersihkan timbangan dihidupkan dan setelah dipanaskan, cek kembali dengan menggunakan anak timbangan.

PRAKTIKUM 2

MERANCANG DOKUMEN MASTER BATCH RECORD

PRODUKSI TABLET PARASETAMOL

TUJUAN

1. Memahami teknik penyusunan dokumen master batch record.
2. Memperoleh dokumen master batch record.

ALAT:

1. Unit komputer/laptop
2. Alat tulis
3. Alat hitung

REFERENSI:

1. Pedoman CPOB 2018.
2. Petunjuk Operasional Penerapan CPOB.

PROSEDUR KERJA

Susunlah dokumen master batch record untuk proses produksi tablet parasetamol.

MANUFACTURING PROCESS TABLET PARACETAMOL

Nama obat : Paracetamol 500 mg
 Besar Batch : gram : 150 tablet

No. Batch:	Diterbitkan	Disetujui
Tanggal Produksi:		
	(nama)	apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.

Periksa kesiapan ruang yang akan digunakan, kebersihan dan catat RH dan suhu ruangan

Suhu Ruang: °C (Syarat Suhu Ruang : 20-27°C) *dilakukan oleh:*

RH Ruang: % (Syarat RH Ruang : 45-75%) *dilakukan oleh:*

No.	Nama Bahan Baku	Jumlah	Hasil	Ditimbang oleh:	Diperiksa oleh:
		Total (gram atau mL)	Total (gram atau mL)		
	FASE DALAM 92%				
1.	PCT 500 mg	75 gram			
2.	PVP 5%	5,25 mL			
3.	Etanol	qs			
4.	Amilum 10%	10,5 mL			
5.	Laktosa	5,85 gram			
	FASE LUAR 8%				
1.	Mg Stearat 1%				

2.	Talk 2%				
3.	Amilum Kering 5%				
	TOTAL				

1. Larutkan dalam wadah:
(tuliskan nama serbuk bahan pengikat)
(tuliskan nama pelarut bahan pengikat) *Paraf*
&Tanggal :

Aduk dengan pengaduk selama 10 menit atau sampai terbentuk larutan yang homogen (larutan 1)

2. Masukkan ke dalam wadah:
(tuliskan nama bahan pengawet)
(tuliskan nama bahan pewarna) *Paraf*
&Tanggal :

Aduk dengan pengaduk selama 10 menit atau sampai terbentuk larutan yang homogen (larutan 2)

3. Campurkan larutan 1 dan larutan 2, aduk sampai homogen (larutan 3) *Paraf*
&Tanggal :

4. Masukkan dalam kantong plastik:
(tuliskan nama bahan pengisi)
(tuliskan nama zat aktif)
(tuliskan nama bahan penghancur jika ada) *Paraf*
&Tanggal :

Campur secara manual selama 5 menit atau hingga homogen (massa 1)

5. Masukkan dalam wadah panci stainless steel:
(larutan 3)
(massa 1) *Paraf*
&Tanggal :

Aduk manual dan pastikan sampai terjadi adonan yang homogen (massa 2). Setelah homogen, lakukan banana breaking test. Pastikan sudah lolos uji tersebut.

6. Ayak massa 2 menggunakan ayakan mess nomor 8 (massa 3) *Paraf*
&Tanggal :

7. Cek nilai kelembaban granul menggunakan moisture balance:
Nilai kelembaban: % *Paraf*
&Tanggal :

8. Keringkan massa 3 menggunakan oven sampai didapatkan nilai kelembaban yang sesuai.
Nilai kelembaban: % *Paraf*
&Tanggal :

9. Timbang massa 3 yang sudah kering.
Bobot massa 3 : gram *Paraf*
(hitung kebutuhan glidan dan lubrikan serta disintegrant eksternal jika ada) *&Tanggal :*

Bobot glidan: gram

Bobot lubrikan: gram

Bobot disintegrant: gram

Paraf
&Tanggal :
Paraf

10. Ayak menggunakan mesh ukuran 12

11. Lakukan Uji Kompresibilitas Granul
Nilai kompresibilitas:

12. Lakukan Uji Alir Granul
Nilai Uji Alir Granul:

13. Masukkan dalam kantong plastik
(massa 3)
(lubrikan)
(glidan)
(bahan penghancur / disintegrant jika ada)

Aduk sampai homogen selama 1 menit (massa 4)

14. Lakukan pencetakan massa 4 menjadi tablet

&Tanggal :

Paraf

&Tanggal :

Paraf

&Tanggal :

Paraf

&Tanggal :

Paraf

&Tanggal :

Paraf

&Tanggal :

Paraf

&Tanggal :

MANUFACTURING PROCESS TABLET PARACETAMOL

Nama obat : Paracetamol 500 mg

Besar Batch : gram : 150 tablet

No. Batch:	Diterbitkan (nama)	Disetujui apt. Dian Purwita Sari, M.Biotech.
Tanggal Produksi:		

No.	Cara Kerja	Hasil	Dilakukan oleh:	Diperiksa oleh:
1.	Larutkan dalam wadah: (bahan pengikat: PVP) (bahan pelarut: Etanol) Aduk dengan pengaduk selama 10 menit atau sampai terbentuk larutan yang homogen (larutan 1)			
2.	Masukkan ke dalam wadah: (bahan pengawet) (bahan pewarna) Aduk dengan pengaduk selama 10 menit atau sampai terbentuk larutan yang homogen (larutan 2)			
3.	Campurkan larutan 1 dan larutan 2, aduk sampai homogen (larutan 3)			
4.	Masukkan dalam kantong plastik: (bahan pengisi: laktosa) (zat aktif: paracetamol) (bahan penghancur: amilum kering) Campur secara manual selama 5 menit atau hingga homogen (massa 1)			
5.	Masukkan dalam wadah panci stainless steel: (larutan 3) (massa 1) Aduk manual dan pastikan sampai terjadi adonan yang homogen (massa 2). Setelah homogen, lakukan banana breaking test. Pastikan sudah lolos uji tersebut.			
6.	Ayak massa 2 menggunakan ayakan mess nomor 8 (massa 3)			
7.	Cek nilai kelembaban granul menggunakan moisture balance.			
8.	Keringkan massa 3 menggunakan oven sampai didapatkan nilai kelembaban yang sesuai.			
9.	Timbang massa 3 yang sudah kering.			
10.	Ayak menggunakan mesh ukuran 12.			
11.	Lakukan Uji Kompresibilitas Granul.			
12.	Lakukan Uji Alir Granul.			

13.	Masukkan dalam kantong plastik (massa 3) (lubrikan) (glidan) (bahan penghancur / disintegrant) Aduk sampai homogen selama 1 menit (massa 4)			
14.	Lakukan pencetakan massa 4 menjadi tablet.			

Perhitungan :

Jumlah tablet = 150 tablet

Berat tablet = 700mg

$700\text{mg}/1000 = 0,7\text{gr}$

Berat zat aktif = 500mg

$500\text{mg}/1000 = 0,5\text{gr}$

Fase Dalam {92%}

R/ paracetamol

$500\text{mg} = 0,5\text{gr} \times 150\text{tab} = 75\text{gr}$

PVP

$5\% = 5/100 \times 0,7\text{gr} \times 150\text{tab} = 5,25\text{gr}$

Etanol

qs

Amilum

$10\% = 10/100 \times 0,7\text{gr} \times 150\text{tab} = 10,5\text{gr}$

Laktosa

$qs = 96,6\text{gr} - \{75\text{gr} + 5,25\text{gr} + 10,5\text{gr}\} = 5,85\text{gr}$

Total FD = $92/100 \times 150\text{tab} \times 0,7\text{gr} = 96,6\text{gr}$

Fase Luar {8%}

Mg stearat

1%

Talk

2%

Amilum kering

5%

PRAKTIKUM 3-5

MERANCANG PROTOKOL VALIDASI PROSES

PRODUKSI TABLET PARASETAMOL

TUJUAN

1. Memahami teknik penyusunan protokol validasi proses produksi tablet parasetamol.
2. Memperoleh dokumen protokol validasi proses produksi tablet parasetamol.

ALAT:

1. Unit komputer/laptop
2. Alat tulis
3. Alat hitung

REFERENSI:

1. Pedoman CPOB 2018.
2. Petunjuk Operasional Penerapan CPOB.

PROSEDUR KERJA

Susunlah protokol validasi proses produksi tablet parasetamol, menggunakan format yang dicontohkan dalam CPOB 2018.

PROTOKOL VALIDASI PROSES Tablet Parasetamol 500 mg			
Protokol no.		Lokasi Pabrik:	Tanggal:
Nama Produk	Tablet xxx		
No. Produk			

Latar Belakang

Sebelum diproduksi secara komersial, proses pembuatan tablet Parasetamol harus divalidasi terlebih dahulu sesuai dengan standar internal maupun CPOB. Hal ini juga untuk mendokumentasikan bukti-bukti bahwa proses pembuatan selalu menghasilkan produk yang diinginkan, sesuai dengan spesifikasi dan kelengkapan kualitas.

Tujuan

Untuk memvalidasi pembuatan produk baru: Tablet Parasetamol sesuai dengan hasil pengembangan produk baru No.: Tanggal. : ...

Disiapkan oleh: Tim Pelaksana Validasi

Nama/Fungsi	Departemen	Tanda Tangan	Tanggal
Pengawas Produksi			
Pengawas Laboratorium			
Dokumentasi - Pemastian Mutu			

Diperiksa dan Disetujui oleh Tim Pengkaji Validasi

Nama/Fungsi	Departemen	Tanda Tangan	Tanggal
Apoteker Penanggung Jawab Produksi			
Kepala Pabrik			
Apoteker Penanggung Jawab Mutu			

Riwayat Perubahan Dokumen

No Revisi	Alasan Perubahan	Tanggal Berlaku
00	Dokumen baru	
01		

DAFTAR ISI

1.	<i>Ruang Lingkup</i>
2.	<i>Tanggung Jawab</i>
3.	<i>Komposisi / Formula</i>
4.	<i>Spesifikasi Bahan Awal</i>
5.	<i>Perlengkapan dan Peralatan yang Digunakan</i>
6.	<i>Sistem Penunjang Kritis</i>
7.	<i>Kondisi Ruangan yang Digunakan Saat Proses Pembuatan</i>
8.	<i>Bagan Alur Proses</i>
9.	<i>Proses Pembuatan dan Parameter Kritis</i>
10.	<i>Pola Pengambilan Sampel</i>
11.	<i>Dokumentasi</i>
12.	<i>Pengemasan</i>
13.	<i>Stabilitas</i>
14.	<i>Penggunaan Bets</i>
15.	<i>Kesimpulan Validasi Proses</i>

1. Ruang Lingkup

Protokol ini merupakan panduan untuk melakukan validasi proses pengolahan Tablet..... di Fasilitas meliputi pengawasan parameter kritis pembuatan, pengambilan sampel yang tepat dan pengujian selama pengolahan. Validasi proses dilakukan terhadap tiga bets berurutan, dengan ukuran bets yang sama yang digunakan untuk pembuatan bets produksi. Prosedur dan dokumentasi disesuaikan dengan CPOB yang berlaku dan standar internal.

2. Tanggung Jawab

2.1. Bagian Produksi

Bertanggung jawab untuk:

2.1.1. Menyusun protokol dan laporan validasi

2.1.2. Memastikan bahwa:

- Peralatan terkait sudah terqualifikasi, tersimpan dengan benar dan siap digunakan.
- Protap yang digunakan untuk memproduksi bets validasi, pengawasan selama-proses dan pengambilan sampel sudah sesuai yang tercantum dalam Protokol ini,
- Proses pembuatan dilaksanakan sesuai Prosedur Pengolahan Induk yang berlaku.

2.2. Pemastian Mutu

Pemastian Mutu bertanggung jawab:

2.2.1. Mengkaji dan menyetujui Protokol dan Laporan Validasi

2.2.2. Mengevaluasi hasil uji stabilitas

2.2.3. Menangani kendala dan penyimpangan dalam validasi

2.2.4. Mengkaji dan memberikan persetujuan serta pelulusan atas bets validasi.

2.3. Pengawasan Mutu

Pengawasan Mutu bertanggung jawab:

2.3.1. Melaksanakan pengujian fisika dan kimia yang diperlukan untuk meluluskan produk

2.3.2. Melakukan pengujian tambahan yang diminta dalam Protokol ini

2.3.3. Menangani Hasil Uji Di Luar Spesifikasi (HULS)

2.3.4. Melakukan uji stabilitas

3. Komposisi/Formula

Ukuran bets:

Langkah	Komponen	Per tablet (mg)	Bets (kg)	Catatan Jumlah Nyata Bets yang Divalidasi		
				Bets 1	Bets 2	Bets 3
Proses	Parasetamol					
	Laktosa mesh 80					
	Mikrokristalin selulosa					
	Amilum manihot					
	Mg stearat					
	Air					

4. Spesifikasi Bahan Awal

Daftar bahan awal yang digunakan dalam proses pembuatan.

Komponen	Nama Dagang	Kode Material	Pemasok/Pembuat	Spesifikasi/No. Metode Analisis.
Parasetamol				
Laktosa mesh 80				
Mikrokristalin selulosa				
Amilum manihot				
Mg stearat				
Air				

5. Perlengkapan dan Peralatan yang Digunakan

Peralatan dan perlengkapan yang digunakan pada proses pembuatan harus sudah dikualifikasi dan dikalibrasi sebelum produksi dimulai.

Langkah	Peralatan	No. Identitas	Rujukan	
			Kualifikasi/Kalibrasi	Tanggal
Penimbangan	Timbangan Merek Tipe			
Pencampuran	Mixer Merek Tipe			
Granulasi	Mixer Merek Tipe			
	Granulator Merek Tipe			
Pengeringan	Alat Merek Tipe			
Lubrikasi	Mixer Merek Tipe			
Pencetakan	Mesin Merek Tipe			
	Detektor metal			
	Timbangan Merek Tipe			

6. Sistem Penunjang Kritis

Peralatan	No. Dokumen Rujukan		Tanggal
Sistem Tata Udara	KI		
	KO		
	KK		
Sistem Udara Bertekanan	KI		
	KO		
	KK		
Sistem Pengolahan Air	KI		
	KO		
	KK		

7. Kondisi Ruang yang Digunakan Saat Proses Pembuatan

Catat kondisi ruangan selama produksi berlangsung

KONDISI RUANGAN SELAMA VALIDASI

Metode Pemeriksaan: MP.1234

RUANGAN	Relative Humidity E: 30 – 60 % F: ≤ 75 %	Suhu E: 19 – 25 °C F: 19 – 25 °C	Cemaran Bakteri di Udara			(Nonoperasional) Cemaran Bakteri ≥ 0.5 µm: max 3.5x10 ⁶ /m ³ ≥ 5.0 µm : max 2x10 ⁴ /m ³	Diperiksa oleh	Tgl
			Sedimentasi CFU/petri/4hours	Sampel Udara CFU/m ³	Rodak CFU/25Cm ²			
Penimbangan								
Granulasi								
Pencetakan								
Pengemasan								

8. Bagan Alur Proses

Gambarkan alur bagan proses pembuatan tablet.

9. Proses Pembuatan dan Parameter Kritis

Bahan Awal	Langkah Produksi	Peralatan	Parameter Kritis	Parameter Pengujian
Parasetamol Laktosa m.80 Mikrokristalin Sel. Amilum	Penimbangan	I	Timbangan ...	Kebersihan Cemaran mikroba
Parasetamol Laktosa m.80 Mikrokristalin Sel. Amilum	Pencampuran	II	Mixer ...	Pencampuran – Waktu campuran – Kecepatan pengaduk/penyetelan – Kecepatan pengaduk potong/penyetelan – Volume masa granul Keseragaman kadar dalam pencampuran
Campuran serbuk dari langkah II Purified Water	Granulasi Basah	III	Pengaduk berkecepatan tinggi ... Oscillating Granulator Mesh ...	Granulasi – Waktu pengadukan – Kecepatan pengaduk/penyetelan – Kecepatan pengaduk potong/penyetelan Pengayak/Penghalus – Ukuran pengayak – Pemerian – Perolehan hasil pengolahan
Granul basah dari langkah III	Pengeringan	IV	Alat Pengeringan ..	– Waktu – Suhu aliran udara masuk/keluar – Bilangan kuman – Perolehan hasil pengolahan – Susut pengeringan

Bahan Awal	Langkah Produksi	Peralatan	Parameter Kritis	Parameter Pengujian
Granul kering dari langkah IV	<i>Pengayakan Granul</i>	V	<i>Oscilating Granulator, Mesh</i>	– Produk degradasi – Ukuran partikel – Bulk density – Tap density – Perolehan hasil pengolahan
Granul saringan dari langkah V Magnesium Stearat	<i>Lubrikasi, Pencampuran Akhir</i>	VI	Mixer ..	– Waktu – Kecepatan pengadukan – Volume masa granul – Keseragaman kadar dalam granul – Ukuran partikel – Bulk density – Tap density – Perolehan hasil pengolahan
Granul Tablet dari langkah VI	<i>Pencetakan</i>	VII	<i>Mesin pencetak Tablet</i>	– Kecepatan pencetakan tablet – Gaya tekanan pencetakan – Pemerian – Dimensi Tablet – Keseragaman bobot tablet – Keseragaman kadar tablet – Kekerasan – Keregasan – Kecepatan disolusi – Produk degradasi – Perolehan hasil pencetakan

10. Pola Pengambilan Sampel

10.1. Langkah I: Penimbangan

Sampel diambil dari atas, tengah, dan dasar dari masing- masing tempat penyimpanan bahan baku.

Banyaknya sampel masing-masing 10 gram.

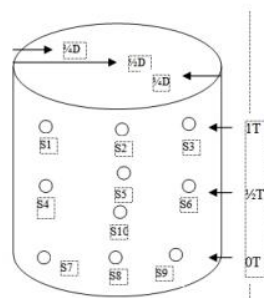
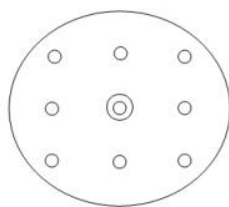
10.2. Langkah II: Pencampuran

Sampel diambil dari 10 tempat di dalam pengaduk sebagaimana gambar di bawah dengan jumlah dari masing-masing tempat maksimum (3 x berat 1 tablet).

Lokasi pengambilan sampel:

Tampak dari atas

Tampak dari samping



S1, S2, S3 = Posisi atas pengaduk
 S4, S5, S6 = Posisi tengah pengaduk
 S7, S8, S9 = Posisi dasar / bawah pengaduk
 S10 = Posisi bawah tengah pengaduk
 D = Diameter
 T = Tinggi

10.3. Langkah III: Granulasi basah

Kriteria yang dapat diterima: Hanya sebagai tambahan data.

10.4. Langkah IV: Pengeringan

Sampel diambil dari sisi-sisi bawah, tengah dan atas alat pengering.

Jumlah sampel : 5 g dari masing-masing lokasi untuk pemeriksaan susut pengeringan.

10.5. Langkah V: Pengayakan kering

Sampel diambil dari awal, tengah, dan akhir pengayakan.

Jumlah sampel 15 g dari masing-masing periode pengambilan.

10.6. Langkah VI: Lubrikasi/pencampuran akhir

1) Saat pencampuran

— *Sampel diambil dari 10 tempat pada mesin pencampur.*

— *Jumlah sampel : 3 x berat 1 tablet dari masing-masing lokasi dan dianalisis keseluruhan.*

Lokasi pengambilan sampel :

S1, S2, S3 = Sisi atas pengaduk

S4, S5, S6 = Sisi tengah pengaduk

S7, S8, S9 = Sisi dasar / bawah pengaduk

S10 = Sisi bawah tengah pengaduk

Keseragaman Campuran

— *Penentuan kadar dilakukan pada masing-masing sampel.*

— *Kriteria keberterimaan : kadar = 95% - 105%, RSD $\leq$ 5%.*

2) Bulk density

— *Sampel diambil dari bagian dasar, tengah, dan atas alat pencampur.*

— *Jumlah sampel : 100 g dari masing-masing lokasi.*

3) Tap density

— *Sampel diambil dari bagian dasar, tengah, dan atas alat pengering.*

— *Jumlah sampel : menggunakan sampel dari bulk density.*

4) Susut pengeringan

— *Sampel diambil dari bagian dasar, tengah, dan atas alat pengering.*

— *Jumlah sampel : 5 g dari masing-masing lokasi.*

10.7. Langkah VII: Pencetakan

1) Pengujian fisika dan kimia

— *Sampel diambil dari pencetakan awal, tengah, dan akhir*

— *Pemerian : 1250 tablet dari seluruh period*

— *Penimbangan : 200 tablet dari periode di atas (diambil dari sampel AQL=“ Acceptable Quality Limit”)*

— *Keseragaman kandungan : 7 tablet dari tiap interval (frekuensi engambilan sampel minimum dilakukan dalam 20 interval selama waktu pencetakan)*

— *Disolusi : 8 tablet masing-masing dari awal, tengah dan akhir pencetakan*

— *Kekerasan : 10 tablet dari tiap interval*

— *Ketebalan : 10 tablet dari tiap interval*

— *Keregasan : 20 tablet dari tiap interval*

— *Waktu Disintegrasi : 10 tablet dari tiap jam*

Kriteria keberterimaan untuk pengujian fisika dan kimia :

Keseragaman Kandungan :

Kriteria keberterimaan mengikuti USP <905>

11. Dokumentasi

Seluruh langkah dalam proses pengolahan didokumentasikan dalam Catatan Pengolahan Bets. Langkah-langkah lain dicakup dalam dokumen di bawah ini:

No. urut	Judul Dokumen	No. Dokumen	Tanggal Berlaku
	Keluar Masuk Ruang Produksi		
	Kalibrasi		
	Kualifikasi Peralatan		
	Penanganan Buku Log		
	Pengoperasian Mixer Merek..... Tipe		
	Pengoperasian Pengayak / Granulasi Merek..... Tipe		
	Pengoperasian Mesin Cetak Tablet Merek..... Tipe		
	Pengoperasian Fluidized Bed Dryer Merek..... Tipe		
	Pembersihan Mixer Merek..... Tipe		
	Pembersihan Granulator / Siever Merek..... Tipe		
	Pembersihan Mesin Pencetak Tablet Merek..... Tipe		
	Pembersihan Fluidized Bed Dryer Merek..... Tipe		
	Cara Menimbang yang Benar		
	Pengawasan selama-proses (IPC)		
	AccAQL untuk Sediaan Padat		
	Pemeriksaan Produk Jadi		
	Pembersihan Peralatan Laboratorium		
	Pembersihan Ruangan Laboratorium		
	Pembersihan Ruang Timbang		
	Pembersihan Ruang Granulasi Basah		
	Pembersihan Ruang Pencetakan Tablet		
	Validasi Pembersihan Peralatan		
	Validasi Pembersihan Ruangan		
	Validasi Metode Analisis		

12. Pengemasan
Bets validasi akan dikemas dalam alu strip.
13. Stabilitas
Pada bets validasi akan dilakukan Uji Stabilitas untuk melanjutkan Uji Stabilitas yang telah dilakukan sebelumnya. Untuk melakukan Uji Stabilitas diperlukan Protokol terpisah.
14. Penggunaan Bets
Bets validasi dapat disetujui untuk dipasarkan apabila memenuhi persyaratan spesifikasi.
15. Kesimpulan Validasi Proses
Rangkuman laporan validasi akan dilaporkan. Semua informasi tambahan yang diperlukan untuk menunjang kegiatan akan dijelaskan dalam lampiran protokol ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bambang Priyambodo. 2007. Manajemen Farmasi Industri. Global Pustaka Utama: Yogyakarta.
2. Peraturan BPOM No 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik.
3. BPOM RI. 2018. Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik. BPOM RI: Jakarta.
4. BPOM RI. 2012. Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik. BPOM RI: Jakarta.