

Validasi & Kualifikasi

**apt. Indrawati Kurnia Setyani,
M.Pharm.Sci**

Validasi merupakan bagian dari program penjaminan mutu (*Quality Assurance*) sebagai upaya untuk memberikan jaminan terhadap khasiat (*efficacy*), kualitas (*quality*) dan keamanan (*safety*) dari suatu produk.





Definisi

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 adalah 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.



pengertian



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 CPOTB/ CPOB

Obyek pembuktian adalah 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 objek pengujian tersebut akan senantiasa mencapai hasil yang diinginkan secara terus menerus (konsisten).

Jenis-jenis Validasi

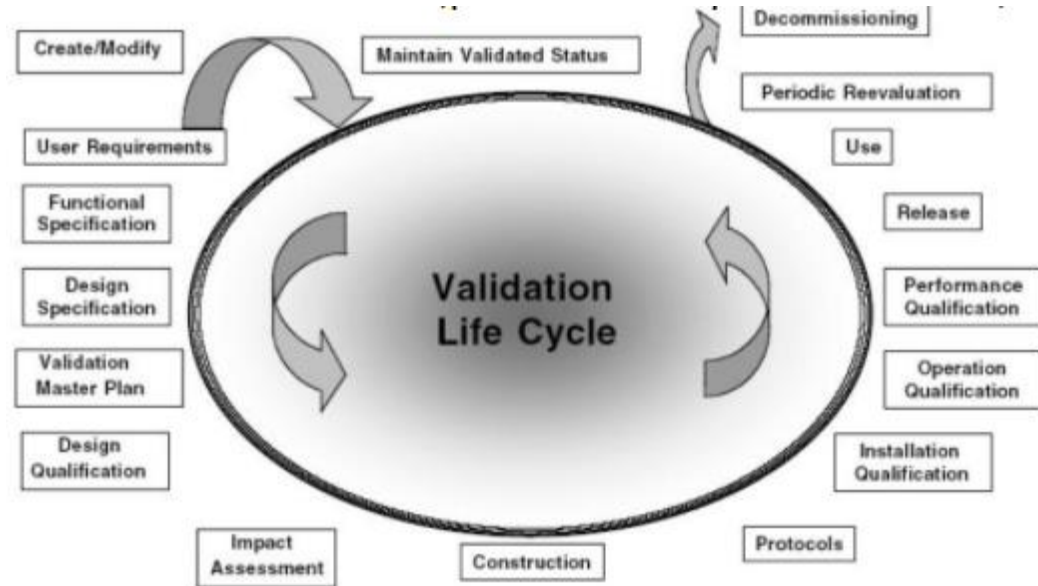
1. Kualifikasi Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang, terdiri dari :
 - *Design Qualification* (DQ)/Kualifikasi Disain (KD)
 - *Installation Qualification* (IQ)/Kualifikasi Instalasi (KI)
 - *Operational Qualification* (OQ)/Kualifikasi Operasional (KO)
 - *Performance Qualification* (PQ)/Kualifikasi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

langkah-langkah dalam pelaksanaan validasi

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*).

Rencana Induk Validasi (RIV)

Merupakan dokumen yang menyajikan informasi mengenai program kerja/ kegiatan validasi pada industri farmasi Yang bersangkutan secara keseluruhan termasuk jadwal pelaksanaannya.



Dokumen RIV memuat :

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

RIV terpisah mungkin diperlukan untuk suatu proyek yang besar

Contoh dokumen RIV

RENCANA INDUK VALIDASI

TABLET ALFAPRIL

NOMOR DOKUMEN: RIV.002.12.2017



PT. ALFA FARMA

JL. NGURAH RAI JEMRANA, NEGARA, BALL INDONESIA

TELP. (0341) 810034

2. Lembar Persetujuan	1
3. Daftar Isi	2
4. Profil Perusahaan	3
5. Kebijakan Perusahaan	4
6. Tujuan dan Ruang Lingkup	5
7. Personalia	6
8. Uraian Mengenai Pabrik/Proses/Produk	10
9. Pertimbangan Proses Spesifik	14
10. Indeks Produk/Proses/Sistem yang akan Divalidasi	18
11. Kriteria Keberterimaan Kunci	22
12. Format Dokumentasi	28
13. Protap Yang Diperlukan	29
14. Rencana dan Jadwal	33
15. Pengendalian Perubahan	35
16. Glosarium	36
17. Lampiran-lampiran	43

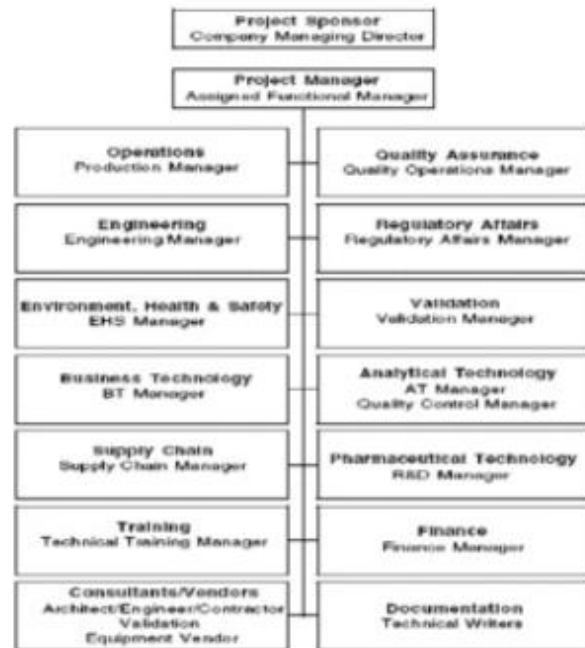
Komite Validasi (*Validation Committee*)

Ketua : QA Manager

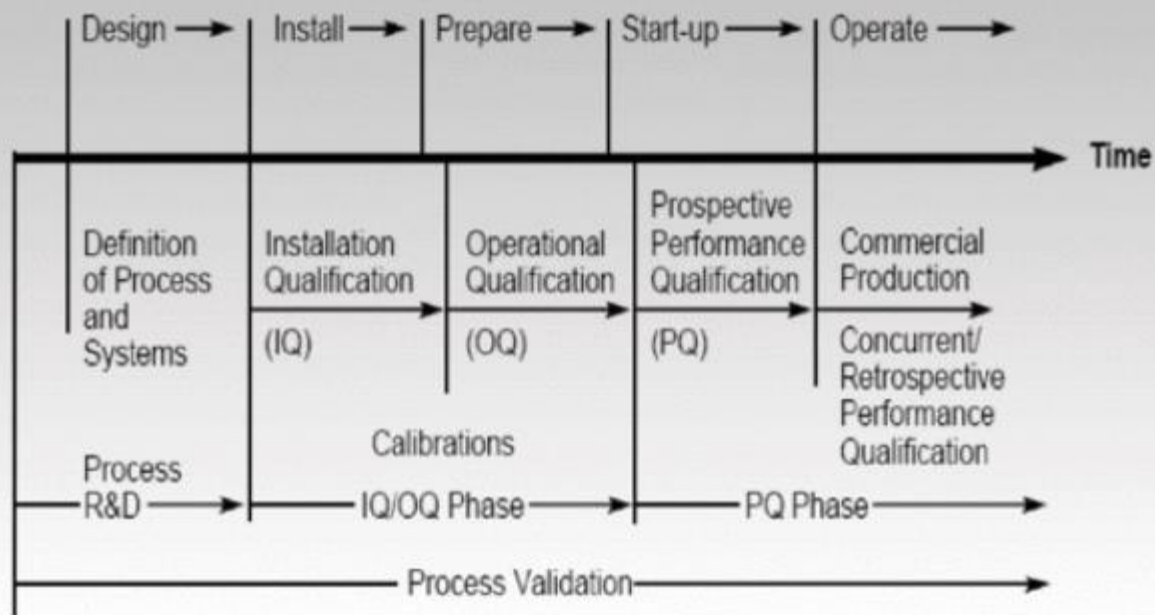
Anggota : Produksi, QC/IPC, Teknik, R&D, Bagian lain yang terkait

Merupakan sebuah tim 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, RnD dan bagian lain yang terkait sesuai dengan jenis pelaksanaan validasi atau kualifikasi yang dilakukan.



Process Validation Time Line for a New Process





*Kualifikasi Mesin, Peralatan
Produksi & Sarana Penunjang*

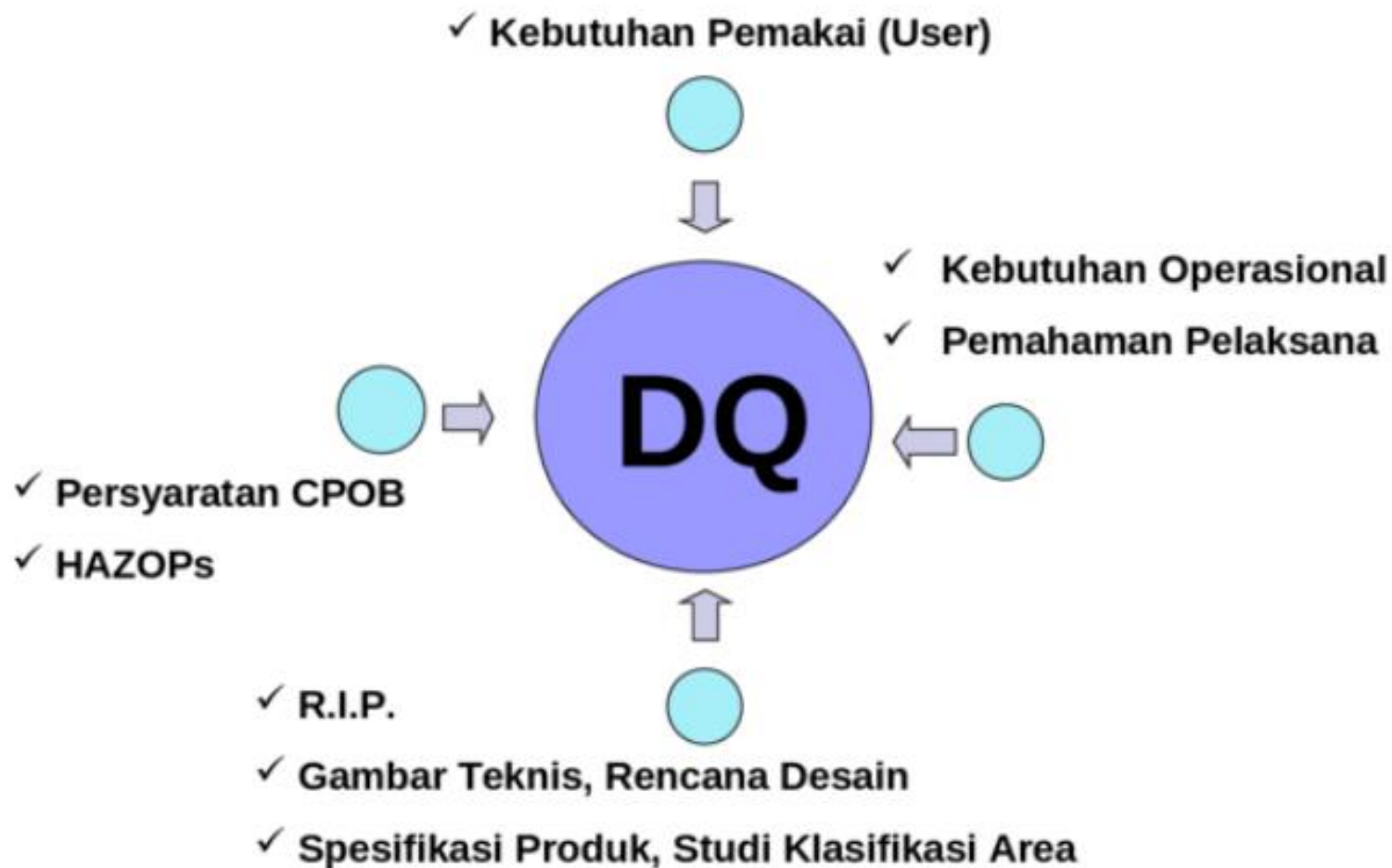
Kualifikasi Mesin, Peralatan Produksi & Sarana Penunjang

KETENTUAN UMUM :

- Validasi pada Mesin, Peralatan dan Sarana Penunjang disebut dengan Kualifikasi
- Kualifikasi adalah kegiatan pembuktian (dokumentasi) bahwa perlengkapan, fasilitas atau sistem yang digunakan dalam proses/sistem akan bekerja dengan kriteria yang diinginkan secara konsisten
- Kualifikasi merupakan *first step* (langkah awal) dari keseluruhan pelaksanaan validasi
- Terdiri dari 4 tingkatan :
 - Design Qualification (DQ)
 - Installation Qualification (IQ)
 - Operational Qualification (OQ)
 - Performance Qualification (PQ)



Design Qualification (DQ)



Installation Qualification (IQ)

Tujuan :

- Untuk menjamin & mendokumentasikan bahwa **sistem atau peralatan yang diinstalasi** sesuai dengan spesifikasi yang tertera pada dokumen pembelian, manual alat ybs dan pemasangannya dilakukan memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Sasaran/Target :

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

Installation Qualification (IQ)



Operational Qualification (OQ)

Tujuan :

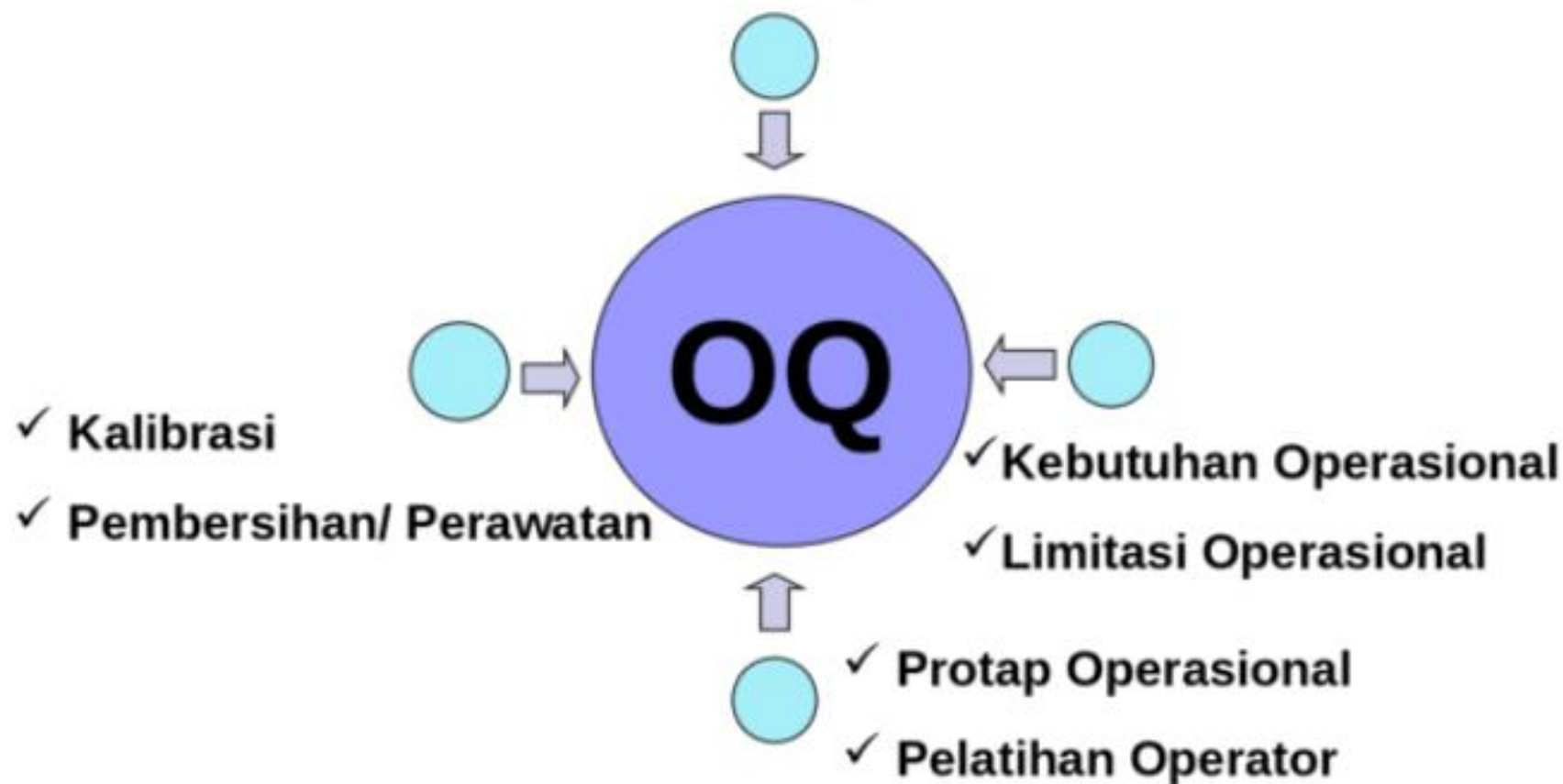
- Untuk menjamin & mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang telah diinstalasi **bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang** diinginkan.

Sasaran/Target :

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

Operational Qualification (OQ)

✓ Kesesuaian Spesifikasi



Performance Qualification (PQ)

Tujuan :

- Untuk menjamin & mendokumentasikan bahwa sistem atau peralatan yang telah diinstalasi bekerja (beroperasi) sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan dengan cara menjalankan sistem sesuai dengan tujuan penggunaan.

Sasaran/Target :

- Memastikan bahwa sistem atau peralatan yang digunakan bekerja sesuai dengan yang diharapkan dan spesifikasi yang telah ditetapkan
- Pada umumnya pelaksanaan dilakukan dengan Placebo
- Selanjutnya dengan menggunakan produk (obat) dan pada kondisi produksi normal
- Dilakukan 3 kali secara berurutan

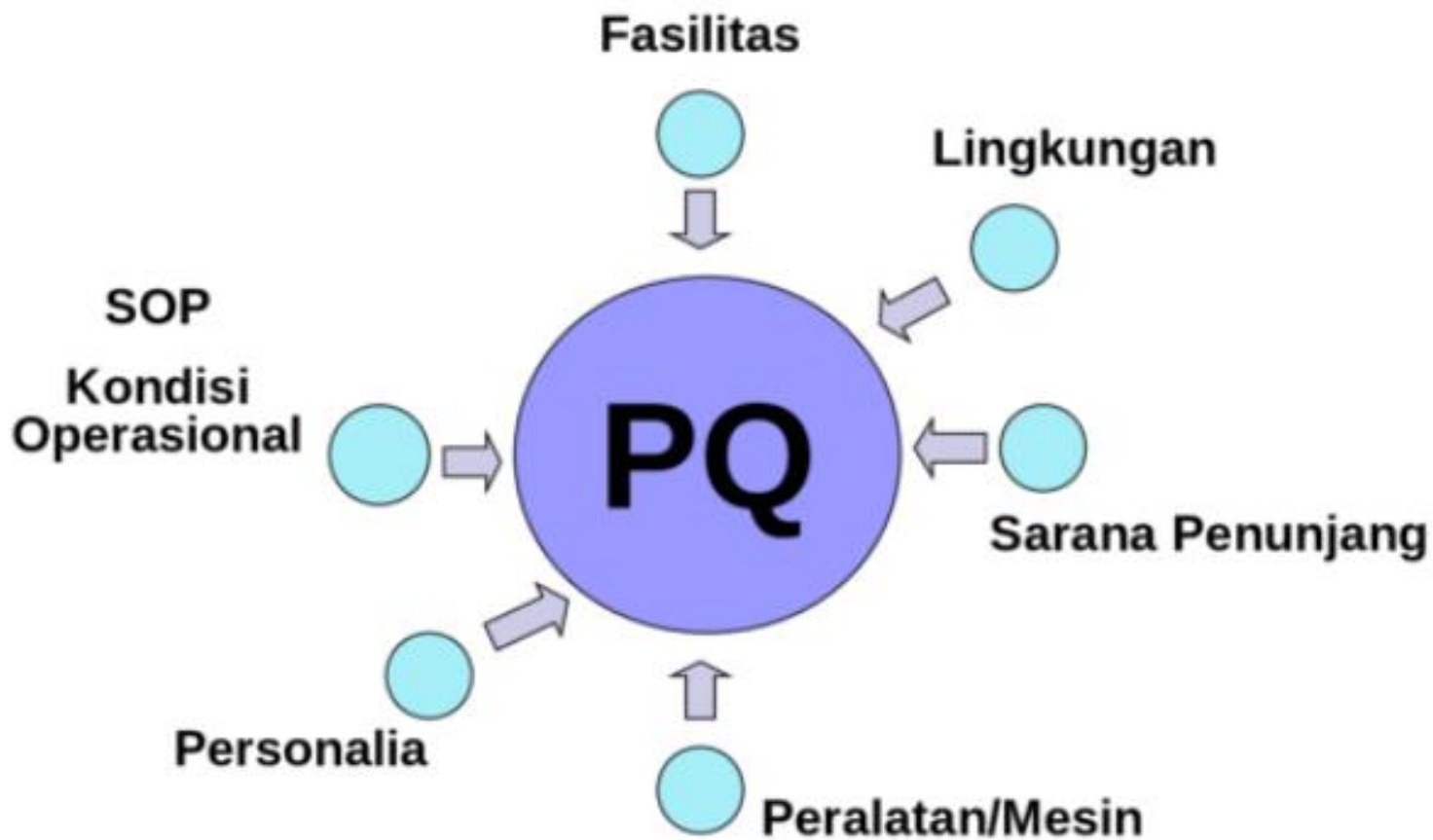
PQ Checks :

- Kesiambungan operasi dan fungsinya
- Dapat diulang kembali (*repeatability*)
- Memastikan dalam **kondisi yang sama**, mutu produk dan spesifikasi obat jadi terwujud

(PQ = Validasi Proses Produksi → Perubahan alat baru)



Performance Qualification (PQ)





Validasi Metode Analisa

Tujuan:

- Untuk membuktikan bahwa semua Metoda Analisa yang digunakan dalam pengujian maupun pengawasan mutu, senantiasa mencapai hasil yang diinginkan secara konsisten (terus-menerus)

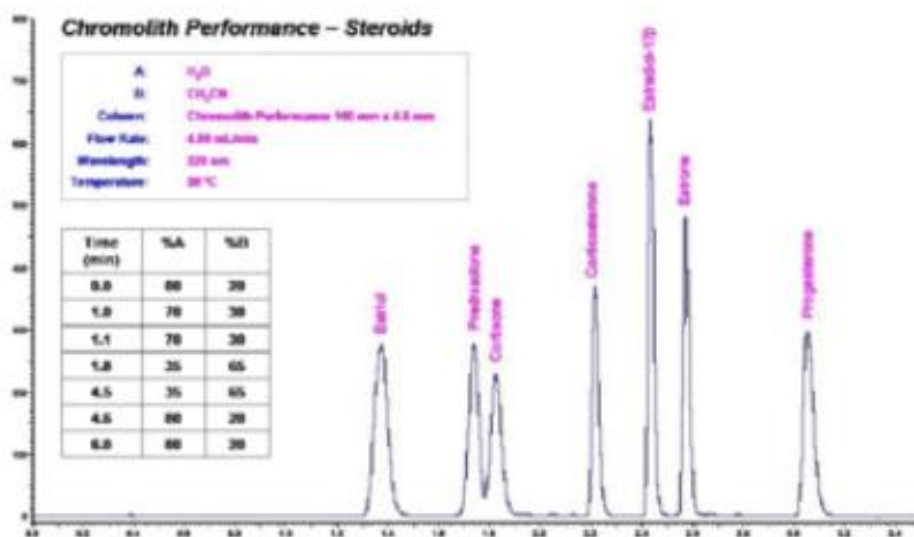
Cakupan (Ruang Lingkup) :

- Dilakukan untuk semua Metoda Analisa yang digunakan untuk Pengawasan Kegiatan Produksi
- Dilakukan dgn Semua Peralatan yang telah dikalibrasi dan diuji Kesesuaian sistemnya (Alat & Sistem sudah dikualifikasi)
- Menggunakan Bahan Baku Pembanding yg Sudah Dibakukan dan Disimpan ditempat yg sesuai
- Untuk Metode Analisa Adopsi (prosedur sudah ada dari dokumen resmi, misalnya FI, USP, BP, NF, dll), parameter yang diuji hanya **Akurasi & Presisi** (verifikasi)
- Untuk Metode Analisa Modifikasi atau eksplorasi (Prosedur belum ada), semua parameter harus diuji (validasi), yaitu **Spesifitas/Selektifitas, Linearitas, Akurasi, Presisi, Limit of Detection, Limit of Quantitation, dan Robustness**

Parameter Validasi Metode Analisa

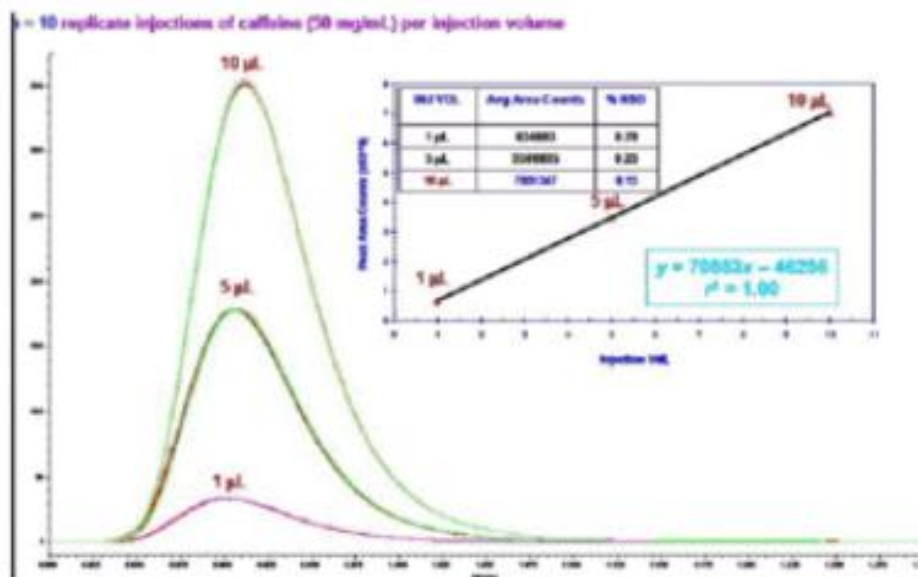
1. Spesifitas/Selektifitas

- Kemampuan suatu metode analisa untuk membedakan senyawa yang diuji dengan derivat/metabolitnya
- Digunakan placebo dan zat yang memiliki struktur yang mirip (related substance)
- Misal HPLC → peak harus terpisah sempurna ($R_s 1,2 \pm 1,5$)
- Untuk Spektrofotometer → jarak antar 2 puncak, min. 10 nm



2. Linearitas (linearity)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk menunjukkan hubungan secara langsung atau proporsional antara respons detektor dengan perubahan konsentrasi analit
- Diuji melalui Statistik : Linear Regrassion ($y = mx + b$) & Koefisien korelasi ($r^2 \geq 0,99$)
- Biasanya digunakan minimum 5 sample



3. Akurasi (Accuracy)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk memperoleh nilai yang sebenarnya (ketepatan pengukuran)
- Akurasi dinyatakan sebagai prosentase (%) perolehan kembali (*recovery*).
- Ketepatan metode analisa dihitung dari besarnya rata-rata (*Mean, x*) kadar yang diperoleh dari serangkaian pengukuran dibandingkan dengan kadar yang sebenarnya.
- Syarat Recovery = $98 \pm 102\%$

4. Presisi/ketelitian (Precision)

- Kemampuan suatu metode analisa untuk menunjukkan Kedekatan dari suatu seri pengukuran yang diperoleh dari sampel yang homogen
- Dinyatakan dalam bentuk RSD (Relative standard Deviation)
- $RSD \leq 2,5 \%$, atau $t_{hitung} < t_{tabel}$

5. Limit of Detection

- Lowest amount of analyte in a sample that can be detected but not necessarily quantitated

6. Limit of Quantitation

- Lowest amount of analyte in a sample that can be quantitated with suitable accuracy and precision

7. Robustness (ketegaran)

- Merupakan kapasitas suatu metode analisa untuk tidak terpengaruh oleh variasi kecil dalam parameter metode (*Capacity to remain unaffected by small variations in method parameters*)
- Contoh Robustness HPLC : pH fase gerak, jumlah pelarut organik yg dimodifikasi, konsentrasi buffer (garam), konsentrasi additive, flow rate, suhu kolom, dll

Pelaksanaan Validasi Metoda Analisa

1. Pemilihan Metode Analisa yang Diuji
2. Pembuatan Protokol Validasi
3. Pembuatan Sampel (Larutan/cuplikan baku)
4. Pelaksanaan Pengujian
5. Perhitungan hasil Pengujian
6. Penentuan Kriteria (Batas) Penerimaan
7. Membuat Kesimpulan
8. Pembuatan Laporan Validasi

Kriteria pemilihan metode analisa yang diuji

1. Potensi bahan yang diuji
2. Stabilitas bahan
3. Mudah tidaknya bahan dianalisa



Pembuatan Cuplikan Baku

- Dibuat oleh 2 (dua) orang Analis yang **cakap**, pada hari yang berbeda sebanyak 6 sampel terdiri dari 3 dosis, sebagai berikut :
 - Dosis 1 : $100\% - \{(1,5 \text{ s/d } 3) \times (100\% - \text{syarat minimum monografi})\}$, dibuat 2 sampel
 - Dosis 2 : 100 % klaim label, dibuat 2 sampel
 - Dosis 3 : $100\% + \{(1,5 \text{ s/d } 3) \times (\text{syarat maximum monografi} \pm 100\%)\}$, dibuat 2 sampel
- Tiap sampel diuji triplo (3 replikasi), dihitung rata-rata dan RSD.
- Hasil yang diperoleh, kemudian ditabulasikan

Intepretasi Hasil Analisa

- Hitung Rata-rata % hasil uji (*Mean, x*)
- Hitung Simpangan Baku Relatif (*Relatif Standard Deviation/SD*)
- Analisa hasil dengan uji ANAVA (t- test) → Dibandingkan antar dosis maupun antar analis



Kriteria Penerimaan

Metode Analisa dinyatakan memenuhi syarat (valid), jika :

- Seluruh parameter uji (Spesifitas/selektifitas, Linearitas, Akurasi, Presisi, LOD, LOQ dan Robustness) memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan.
- Tidak ada perbedaan bermakna antar analisis atau antar dosis yang diuji atau antar analisis ($t_{uji} < t_{tabel}$).

Validasi Proses Produksi

TUJUAN :

- 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*)
- Meningkatkan efektifitas dan efisiensi produksi



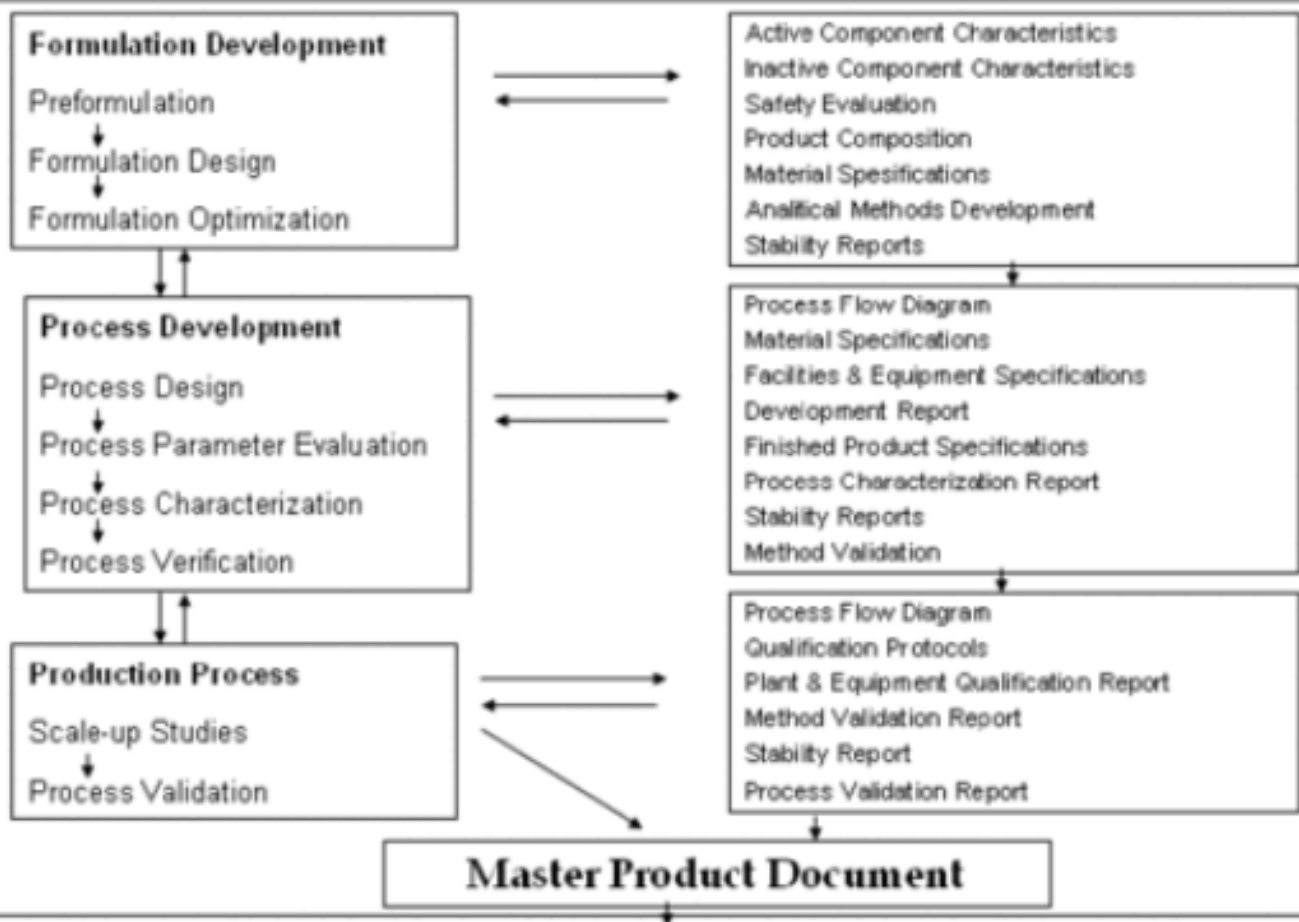
Validasi Proses Produksi

KETENTUAN UMUM :

- Validasi Proses Produksi adalah **BUKAN** merupakan bagian dari *Research & Development* (R&D), namun merupakan **PROSES PEMBUKTIAN** prosedur produksi yang telah disusun oleh R&D (Prosedur Produksi sudah ada).
- Validasi adalah **BUKAN** merupakan proses **"mencari"** namun Validasi adalah proses **"pembuktian"** bahwa proses/prosedur produksi yang digunakan akan menghasilkan produk yang memenuhi syarat (spesifikasi) produk yang telah ditetapkan secara terus-menerus (konsisten).
- Validasi Proses Produksi baru bisa dilakukan, jika hal ± hal berikut sudah dilaksanakan :
 - Kualifikasi mesin/peralatan produksi/sarana penunjang.
 - Validasi Metode Analisa.
- Sebelum pelaksanaan Validasi Proses Produksi harus dibuat Protokol validasi yang sudah disetujui oleh QA Manager.

Product/Process Development

Master Documentation File



Full Scale Production and Routine Monitoring



Validasi Proses Pengemasan

Validasi Proses Pengemasan

Tujuan :

Untuk memberikan bukti tertulis dan terdokumentasi bahwa :

- Proses pengemasan yang dilakukan telah sesuai dengan Prosedur Tetap Proses Pengemasan yang telah ditentukan serta memberikan hasil yang sesuai dengan persyaratan (rekonsiliasi) yang telah ditentukan secara terus menerus (*reliable and reproducible*)
- Operator/pelaksana yang melakukan proses pengemasan kompeten serta mengikuti prosedur pengemasan dan peralatan pengemasan yang telah ditentukan
- Proses pengemasan yang dilakukan, tidak terjadi peristiwa *mix ± up* (campur baur) antar product maupun antar batch

Mengapa harus dilakukan validasi pengemasan ??

- Sebagian besar kesalahan ada di bagian proses pengemasan
- Kesalahan di bagian pengemasan, sangat sulit dideteksi
- Ada anggapan bahwa proses pengemasan BUKAN proses yang penting, sehingga pengawasan sering diabaikan

Apa yang harus divalidasi ??

1. Kemasan Strip/Blister

- Jumlah tablet yg dikemas vs jumlah tablet yang dihasilkan
- Penandaan (No. Batch, Mfg. Date, Exp. Date) pada blister/strip, dus, karton
- Test Kebocoran strip/blister
- Jumlah tablet dalam strip/blister
- Jumlah strip/blister dalam dus
- Jumlah dus dalam karton
- Kelengkapan (etiket, brosur, penandaan)
- Kerapian
- Rekonsiliasi Bahan pengemas



2. Kemasan Botol (syrup, suspensi, other liquid)

- Jumlah botol yang dihasilkan vs jumlah cairan yg diproduksi
- Volume (isi) per botol
- Kebocoran (tutup)
- Jumlah botol dalam dus
- Jumlah dus dalam karton
- Kelengkapan (etiket, brosur, penandaan)
- Kerapian
- Rekonsiliasi Bahan pengemas



Intepretasi Hasil

- Masing-masing parameter uji dihitung:
 - Rata-rata % hasil uji (*Mean, x*), dan
 - Simpangan Baku Relatif (*Relatif Standard Deviation/RSD*)
- Hasil pengujian antar batch diuji secara statistik dengan menggunakan uji ANOVA atau (t- test)

Kriteria Penerimaan

Proses pengemasan dapat dinyatakan memenuhi persyaratan jika seluruh parameter uji memenuhi persyaratan yang telah ditentukan pada spesifikasi produk ybs dan secara statistik menunjukkan konsistensi hasil pada setiap batchnya.



*Validasi Pembersihan
(Cleaning Validation)*

Validasi Pembersihan

Tujuan :

Untuk memberikan bukti tertulis dan terdokumentasi bahwa :

- cara pembersihan yang digunakan tepat dan dapat dilakukan berulang-ulang (*reliable and reproducible*)
- peralatan/mesin yang dicuci tidak terdapat pengaruh yang negatif karena efek pencucian
- operator/pelaksana yang melakukan pencucian kompeten, mengikuti prosedur pembersihan dan peralatan pembersihan yang telah ditentukan
- cara pencucian menghasilkan tingkat kebersihan yang telah ditetapkan. Misal : sisa residu, kadar kontaminan, dll

Mengapa Prosedur Pembersihan harus divalidasi ??

- Peralatan digunakan untuk bermacam produk
- Meningkatnya kontak permukaan antara bahan dgn alat/mesin
- Tuntutan c-GMP

Bagaimana Cara Pelaksanaan Validasi Pembersihan ??

1. Pemilihan prosedur (Protap) Sanitasi yang Diuji
2. Pembuatan Protokol Validasi
3. Penetapan Metode Pengambilan sampel
4. Pembuatan lembar kerja (*worksheet*) validasi
5. Pelaksanaan validasi
6. Pengujian sampel
7. Penentuan Kriteria (Batas) Penerimaan
8. Membuat Kesimpulan
9. Pembuatan Laporan Validasi



Penetapan Prosedur Pembersihan (bekas product/active substance) yang divalidasi :

- Bahan-bahan yang sulit dibersihkan (dari pengalaman)
- Product-product yg memiliki tingkat kelarutan yang jelek
- Product-product yg mengandung bahan yang sangat toxic, carcinogenic, mutagenic, teratogenic, etc.
- Untuk bahan yg sama, dipilih yang memiliki dosis yg lebih tinggi

Kriteria Alat/Mesin yg divalidasi

- Peralatan/mesin baru
- Untuk mesin yang sama (merek, jenis/type) hanya salah satu yang harus divalidasi
- Jika dalam proses menggunakan rangkaian mesin yang berbeda secara berkelanjutan (*in line machine*), masing-masing mesin harus tetap divalidasi secara terpisah
- Jika rangkaian mesin merupakan kombinasi mesin yang permanen, validasi bisa dilaksanakan bersama-sama

Hal-hal lain yang perlu diperhatikan :

- Design peralatan (apakah banyak pipa-pipa, apakah ada kesulitan untuk melakukan sampling, lekukan-lekukan dsb.)
- Teknik sampling (metode pengambilan sampel) : Swab test, Rinse sampling atau Placebo sampling
- Jumlah titik sampling, lokasi sampling, kontaminasi sampel, dll
- Formulasi : Cairan, powder, aseptic, sterile, excipients, etc.

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

1. Metode Apus (Swab Sampling Method)

Pengambilan contoh dengan cara apus, umumnya menggunakan bahan apus (swab material) yang dibasahi dengan pelarut yg langsung dapat menyerap residu dari permukaan alat.

- Bahan yang digunakan untuk sampling (swab material) harus :
 - Compatible dgn solvent dan metode analisisnya
 - Tidak ada sisa ± sisa serat yg mengganggu analisa
 - Ukuran harus disesuaikan dengan area samplingnya
- Solvent (pelarut) harus :
 - Disesuaikan dengan spesifikasi bahan yang diperiksa
 - Tidak mempengaruhi stabilitas bahan yang diuji
 - Sebelum dilakukan validasi, harus dilakukan pemeriksaan/uji penemuan kembali (recovery test) dengan larutan yang diketahui kadarnya

Metode Pengambilan Contoh (Sampling Plan)

2. **Metode Pembilasan Akhir (Rinse Sampling Method)**

- Umumnya dilakukan untuk alat.mesin yang sulit dijangkau dengan cara apus (banyak pipa-pipa, lekukan, dll)
- Pelarut (bilasan akhir) dapat digunakan pelarut organik (methanol, alkohol) atau hanya aquademineralisata, pelarut kemudian ditampung dan dianalisa
- Kelebihan : jika dilakukan dengan benar, hasil pemeriksaan mencerminkan kondisi seluruh permukaan alat
- Kekurangan : ada kemungkinan tidak seluruh sisa bahan (residu) larut dalam bahan pelarut sehingga residu tidak bisa terdeteksi

3. **Metode dgn Menggunakan Placebo**

- Dilakukan dengan cara pengolahan produk yang bersangkutan tanpa bahan aktif dengan peralatan yang sudah dibersihkan kemudian dianalisa
- Tidak disarankan karena tidak reproducible

Metode Analisa (Pemeriksaan)

- Metode Analisa yg digunakan untuk pemeriksaan sisa residu HARUS sudah divalidasi
- Spesific untuk bahan yang diperiksa
- Cukup sensitif untuk mendeteksi sisa residu
- Alat yang dipakai: HPLC (disarankan, tetapi biaya pemeriksaan mahal); Spektro UV/Vis dan KLT (biaya lebih murah)
- Pemeriksaan lain : pH, Konduktifitas, Kejernihan, sisa deterjen

Penentuan Total Residu :

- Dengan cara menjumlahkan sisa residu dari semua bagian
- Mengkonversikan jumlah total residu dari sisa residu yg disampel
- Jika tidak ada residu yg terdeteksi, perhitungan sisa residu menggunakan limit of detection

Kriteria Penerimaan (Acceptance Criteria)

Penentuan resiko terjadinya kontaminasi silang (cross-contamination) dengan ^a *worst case scenario* :

- Seluruh sisa residu akan diterima (tercampur) oleh product berikutnya
- Sisa residu akan tercampur secara homogen pada product selanjutnya
- TIEL (*Toxicological Insignificant Exposure Level*) atau dosis terapeutik terkecil per hari sebagai bahan perhitungan

Acceptance Kriteria :

- Kriteria Dosis → cemaran bahan aktif tidak lebih dari 0,001 x dosis harian maksimal perhari dari produk selanjutnya
- Kriteria ppm → Produk berikutnya mengandung tidak lebih dari 10 ppm cemaran produk sebelumnya
- Bersih secara visual → pada alat yang telah dibersihkan, tidak terlihat secara visual adanya sisa produk sebelumnya

Periodic Review, Change Control & Revalidation

Periodic Review

Periodic Review merupakan evaluasi secara berkala pada setiap periode tertentu terhadap seluruh dokumen validasi yang telah disusun

Periodic Review → membandingkan (me-review) kondisi dinamis obyek validasi pada saat dilakukan validasi dengan kondisi terkini.

Change Control

Change Control merupakan upaya industri farmasi untuk melakukan pengawasan terhadap perubahan yang dapat mengakibatkan perubahan kualitas produk, misalnya : sistem/prosedur, proses produksi, spesifikasi bahan, dan lain-lain.

PERUBAHAN SISTEMATIKA

Pedoman CPOTB 2011

- Bab 1 - Manajemen Mutu
- Bab 2 - Personalia
- Bab 3 - Bangunan, Fasilitas, dan Peralatan
- Bab 4 - Sanitasi dan Higiene
- Bab 5 - Dokumentasi
- Bab 6 - Produksi
- Bab 7 - Pengawasan Mutu
- Bab 8 - Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak
- Bab 9 - Cara Penyimpanan dan Pengiriman yang Baik
- Bab 10 - Penanganan Keluhan Terhadap Produk, Penarikan Kembali Produk dan Produk Kembalian
- Bab 11 - Inspeksi Diri

Pedoman CPOTB 2020

- Bab 1 - Sistem Mutu Industri Obat Tradisional
- Bab 2 - Personalia
- Bab 3 - Bangunan-Fasilitas
- Bab 4 - Peralatan
- Bab 5 - Produksi
- Bab 6 - Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat Tradisional yang Baik
- Bab 7 - Pengawasan Mutu
- Bab 8 - Inspeksi Diri, Audit Mutu dan Audit & Persetujuan Pemasok
- Bab 9 - Keluhan Dan Penarikan Produk
- Bab 10 - Dokumentasi
- Bab 11 - Kegiatan Alih Daya
- Bab 12 - Kualifikasi dan Validasi

Pedoman CPOTB 2011	ASPEK	PEDOMAN CPOTB 2020
Bab 2 - Personalia	Kualifikasi Personel	Bab 1 – SMIOT; Bab 2 – Personalia; Bab 7 – Pengawasan Mutu
Bab 1 - Manajemen Mutu; Bab 3 - Bangunan, Fasilitas dan Peralatan	Kualifikasi Peralatan	Bab 1 – SMIOT; Bab 4 – Peralatan; ; Bab 7 – Pengawasan Mutu; Bab 10 – Dokumentasi; Bab 12 – Kualifikasi dan Validasi
Bab 1 - Manajemen Mutu; Bab 3 - Bangunan, Fasilitas dan Peralatan	Kualifikasi Sarana Penunjang	Bab 1 – SMIOT; Bab 10 – Dokumentasi; Bab 12 – Kualifikasi dan Validasi
Bab 6 - Produksi	Kualifikasi Penyimpanan	Bab 5 – Produksi; Bab 10 - Dokumentasi
	Kualifikasi Pemasok/Vendor	Bab 2 – Personalia; Bab 5 – Produksi; Bab 12 – Kualifikasi dan Validasi
Bab 1 - Manajemen Mutu; Bab 5 - Dokumentasi; Bab 6 – Produksi;	Validasi Proses dan Pengemasan	Bab 1 – SMIOT; Bab 5 – Produksi; Bab 10 – Dokumentasi; Bab 12 – Kualifikasi dan Validasi
Bab 1 - Manajemen Mutu; Bab 5 - Dokumentasi; Bab 7 - Pengawasan Mutu;	Validasi Metode Analisis	Bab 1 – SMIOT; Bab 7 - Pengawasan Mutu; Bab 10 – Dokumentasi; Bab 12 – Kualifikasi dan Validasi
Bab 3 – Bangunan, Fasilitas dan Peralatan; Bab 4 - Sanitasi dan Higiene	Validasi Pembersihan	Bab 4 – Peralatan; Bab 5 – Produksi; Bab 10 – Dokumentasi; Bab 12 – Kualifikasi dan Validasi
Bab 5 - Dokumentasi; Bab 6 – Produksi;	Validasi Sistem Komputerisasi	Bab 6 – Produksi; Aneks 1 – Sistem Komputerisasi; Bab 10 – Dokumentasi;
CAKUPAN VALIDASI, KUALIFIKASI DAN VERIFIKASI	Validasi/Verifikasi Transportasi	Bab 5 – Produksi; Bab 6 - Cara Penyimpanan dan Pengiriman Obat Tradisional yang Baik; Bab 12 – Kualifikasi dan Validasi

MERINCI PEMENUHAN CPOTB DALAM SETIAP TAHAPAN KUALIFIKASI PERALATAN DAN SARANA PENUNJANG

02 - Kualifikasi Desain
(KD) / *Design
Qualification (DQ)*

04 - Kualifikasi Instalasi
(KI) / *Installation
Qualification (IQ)*

06 - Kualifikasi Kinerja (KK)
/ *Performance
Qualification (PQ)*

01

02

03

04

05

06

01 - Spesifikasi Kebutuhan
Pengguna (SKP) / *User
Requirement Specification
(URS)*

03 - *Factory Acceptance
Testing (FAT)/Site
Acceptance Testing (SAT)*

05 - Kualifikasi Operasional
(KO) / *Operational
Qualification (OQ)*



PEDOMAN CPOTB 2020

PARADIGMA BARU DALAM VALIDASI PROSES

Validasi dengan
tiga pendekatan

- 1) Validasi
Prospektif
- 2) Validasi
Konkuren

**VALIDASI PROSES
TRADISIONAL**

Validasi yang
terdiri dari tiga
tahapan:

- 1) Desain
proses
- 2) Kualifikasi
Proses
- 3) Verifikasi
Proses
Kontinu

**VALIDASI PROSES
LIFE CYCLE**

Gabungan antara
pendekatan tradisional
dan verifikasi proses
kontinu (tahap ketiga
dari *validasi proses life
cycle*) apabila sudah
diperoleh pengetahuan
dan pemahaman yang
komprehensif
mengenai produk dan
proses yang diperoleh
dari pengalaman
pembuatan dan data
riwayat bets.

**VALIDASI PROSES
HIBRIDA**

- Validasi retrospektif adalah Validasi yg dilakukan menggunakan informasi yg telah tersedia terutama daridata produksi dan QC ygmenuhi ketentuan dan kriteria CPOB shg kehandalan data dpt dipertanggungjawabkan

- Hanya utk proses yg sudah mapan
- Berdasarkan riwayat produk
- Tahap validasi
 - Pembuatan protokol khusus
 - Laporan hasil kajian data
 - Kesimpulan
 - Rekomendasi
- Bets yg dipilih
 - Mewakili semua bets yg dibuat selama pengamatan
 - Bets yg TMS dimasukkan
 - Jumlah bets 10 – 30
 - Pengujian sampel pertinggal, jika perlu

- Sumber data
 - Catatan pengolahan bets
 - Catatan pengemasan bets
 - Rekaman pengawasan proses
 - Buku log perawatan alat
 - Catatan penggantian personil
 - Studi kapabilitas proses
 - Data produk jadi
 - Catatan data tren

Implementasi Validasi dan Kualifikasi sebagai Salah Satu Metode Penjaminan Mutu di PT. XYZ

Yusuf Priyandari^{*1)}, Azmi Mas'ud^{*2)}, Yudi Prasetyo^{*3)}

^{1, 2)} Laboratorium Perancangan dan Optimasi Sistem Industri
Teknik Industri, Fakultas Teknik, Universitas Sebelas Maret

³⁾ Validation officer, PT. XYZ

Email: priyandari@ft.uns.ac.id, azmi.masud@gmail.com

ABSTRAK

Obat merupakan salah satu produk yang cukup sering dikonsumsi masyarakat. Obat yang dikonsumsi oleh masyarakat itu haruslah dibuat berdasarkan standar mutu yang jelas dan harus dijamin mutu setiap produknya. PT. XYZ adalah salah satu perusahaan yang bergerak dibidang farmasi dan makanan ringan. Berdasarkan hasil wawancara oleh pihak validasi, diketahui bahwa PT. XYZ menerapkan penjaminan mutu pada produknya berdasarkan dengan standar dan kualifikasi yang telah ditentukan oleh BPOM lewat CPOB dan CPOTB. Berdasarkan CPOB dan CPOTB tersebut, PT. XYZ melakukan validasi dan kualifikasi terhadap empat komponen produksi yang meliputi bangunan, peralatan, utilitas dan pembersihan. Keempat komponen tersebut haruslah dikualifikasi secara berkala berdasarkan validation master plan (VMP) yang telah ditentukan oleh perusahaan. Proses implementasi validasi dan kualifikasi haruslah diterapkan oleh seluruh komponen Quality Assurance (QA). Walaupun sudah maksimal, proses implementasi kadang kala tidak sesuai dengan VMP yang telah dibuat sehingga proses implementasi validasi dan kualifikasi harus dilakukan dengan pengawasan secara berkala.

Kata kunci : CPOB, CPOTB, Kualifikasi, Penjaminan mutu, Validasi,