

REVIEW: PARAMETER DAN METODE SAMPLING VALIDASI PEMBERSIHAN DI INDUSTRI FARMASI

Arni Praditasari, Nyi Mekar Saptarini

Program Studi Profesi Apoteker Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
ditapraditaas@gmail.com

ABSTRAK

Validasi pembersihan merupakan upaya yang dilakukan dalam langkah konfirmasi atau pembuktian efektivitas prosedur pembersihan dalam industri farmasi ketika memproduksi obat. Pentingnya validasi pembersihan dalam suatu proses dinilai dari prosedur pembuatan produk. Parameter validasi pembersihan terdiri atas batas kandungan residu suatu produk, bahan pembersih dan kontaminasi mikroba. Penentuan senyawa *marker* ditentukan berdasarkan manajemen risiko mutu suatu produk dari segi kelarutan, dosis terapeutik harian terkecil, dan toksisitas (LD_{50}). Kriteria penerimaan parameter menggunakan metode penilaian MACO (*Maximum Allowable Carryover*) berdasarkan ADE (*Acceptable Daily Exposure*), dosis terapeutik harian, dan toksisitas (LD_{50}). Validasi pembersihan ini dilakukan menggunakan dua metode *sampling*, yakni metode *swab* dan metode *rinse*. Metode *sampling* yang efektif bergantung pada permukaan peralatan, luas permukaan alat, bahan material peralatan serta kelarutan senyawa *marker*.

Kata kunci : validasi pembersihan, parameter, MACO, metode *sampling*

ABSTRACT

Cleaning validation is an effort which made to confirmation or verification of the effectiveness of cleaning procedures in the pharmaceutical industry when producing drugs. The importance of cleaning validation in a process is assess from the product manufacturing procedure. The cleaning validation parameters consist of limits of the residual content of a product, cleaning agent and microbial contamination. Determination of marker compounds is determined based on the quality risk management of a product in terms of solubility, the smallest daily therapeutic dose, and toxicity (LD_{50}). Criteria for acceptance of parameters using the MACO (Maximum Allowable Carryover) method based on Acceptable Daily Exposure (ADE), daily therapeutic dose, and toxicity (LD_{50}). This cleaning validation is done using two sampling methods, i.e swab method and rinse method. An effective sampling method depends on the surface of the equipment, the surface area of the appliance, the material of the equipmnet and the solubility of the marker compound.

Keywords: *cleaning validation, parameters, MACO, sampling method*

Diserahkan: 30 Juni 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Penatalaksanaan industri farmasi di Indonesia harus mengikuti pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang telah ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) untuk

menjaga keamanan, mutu dan efikasi suatu obat. Salah satu aspek yang harus diterapkan oleh industri farmasi adalah validasi pembersihan. Validasi pembersihan merupakan upaya yang dilakukan dalam langkah konfirmasi atau

pembuktian efektivitas prosedur pembersihan dalam industri ketika memproduksi obat (CPOB, 2012).

Pembuktian prosedur pembersihan dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan secara berurutan. Validasi ini dilakukan untuk permukaan alat yang langsung bersentuhan dengan produk. Parameter validasi pembersihan terdiri atas batas kandungan residu zat aktif suatu produk, bahan pembersih dan pencemaran mikroba. Hasil validasi tersebut harus memenuhi syarat untuk membuktikan bahwa prosedur pembersihan yang dilakukan telah tervalidasi (CPOB, 2012). Validasi pembersihan dapat dilakukan dengan mengambil sampel secara langsung pada alat menggunakan metode *swab* dan metode *rinse*.

Review artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait parameter dan metode *sampling* pada validasi pembersihan yang dilakukan di industri farmasi. Hal ini dapat mengurangi kesalahan dalam prosedur pembersihan dan menjaga mutu/ kualitas, keamanan dan efikasi produk suatu industri farmasi.

DEFINISI DAN PERAN VALIDASI PEMBERSIHAN

Menurut WHO (2016), validasi pembersihan merupakan bukti yang

terdokumentasi untuk menetapkan suatu prosedur pembersihan dapat menghilangkan residu hingga memenuhi syarat penerimaan yang telah ditentukan, dengan mempertimbangkan faktor-faktor seperti ukuran bets, dosis, toksikologi dan ukuran peralatan. Validasi pembersihan memastikan tidak ada risiko yang terkait dengan kontaminasi silang bahan aktif atau pembersih (Murthy and Cithra, 2013).

Beberapa peralatan digunakan untuk berbagai produk sehingga memperbesar kemungkinan kontaminasi silang. Produk maupun peralatan dapat dikelompokkan ke dalam satu validasi apabila;

- a. Diproduksi pada kelompok peralatan/ digunakan untuk memproduksi kelompok produk yang sama.
- b. Dibersihkan dengan agen pembersih yang sama.
- c. Dibersihkan dengan prosedur pembersihan yang sama.

Risiko kontaminasi dari prosedur pembuatan obat dapat berasal dari beberapa sumber seperti bahan aktif zat obat, bahan residu pembersih, kontaminasi mikroba, dan bahan lainnya. Penerapan validasi pembersihan harus menggunakan Manajemen Risiko Mutu sebagai penentuan parameter atau senyawa *marker* (POPP, 2012; ISPE, 2017).

Tabel 1 Tingkat Validasi Pembersihan

Tingkat	Atribut	Kriteria Penerimaan	Validasi Pembersihan
0	<p>Risiko rendah, hanya pembersihan kotor jika senyawa terbawa dari produk sebelumnya tidak kritis.</p> <p>Misal pada peralatan terdapat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bets ke bets produk dengan zat aktif yang sama berurutan (<i>campaign batch</i>) - produk dengan proses awal yang berbeda namun setelahnya dalam rantai proses yang sama 	<ul style="list-style-type: none"> - Observasi secara visual - Verifikasi analitik tidak dilakukan 	Tidak esensial
1	<p>Risiko sedang, senyawa terbawa dari produk sebelumnya kurang kritikal dari level 2. Pembersihan harus mengurangi potensi senyawa terbawa di bawah batas yang diperlukan untuk level 2</p> <p>Misal pada peralatan terdapat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pergantian antara produk intermediet dari satu produk ke peralihan akhir produk lain - perubahan proses awal menjadi proses intermediet dari produk lain - pergantian dari proses awal ke proses terakhir dari produk yang sama 	<ul style="list-style-type: none"> - Observasi secara visual - Verifikasi analitik dilakukan - Batas limit umum 500 ppm 	Direkomendasikan, bergantung pada proses dan sifat kontaminan sesuai daerah ilmiah
2	<p>Risiko tinggi, senyawa terbawa produk sebelumnya sangat kritikal. Pembersihan diperlukan sampai batas yang ditentukan sebelumnya terpenuhi</p> <p>Misal pada peralatan terdapat :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pergantian zat aktif ke zat aktif lain - pergantian dari produk intermediet ke zat aktif manapun - pergantian dari proses awal ke proses terakhir dari produk yang sama - perubahan dari bets satu produk ke bets produk lain yang berbeda 	<ul style="list-style-type: none"> - Observasi secara visual - Verifikasi analitik dilakukan - Berdasarkan dosis terapeutik harian/toksisitas, batas limit dibawah 10 ppm 	Esensial

Sumber : APIC, 2014; Ghosh and Dey, 2010; Satinder *et al*, 2012

Residu Bahan Zat Aktif Obat

Penentuan parameter residu bahan zat aktif obat yang akan digunakan biasa disebut dengan senyawa *marker*. Senyawa

marker ini ditentukan dari data kelarutan, toksisitas (LD₅₀), dan dosis terapeutik harian (POPP, 2012).

Tabel 2 Contoh Matriks Pengelompokkan Validasi Prosedur Pembersihan Menurut Nilai Risiko

Mesin Produksi	Produk	Zat Aktif	Kelarutan	Dosis terapeutik terkecil (X)	Toksistas (Y)	Tingkat Kelarutan dalam Air (mudah dibersihkan) (Z)			Angka Kemungkinan Risiko (X x Y x Z)
						Pelarut A (Air)	Pelarut B (Etanol)	Pelarut C	
Fluidized Bed Dryer 500 kg						A			
						B			
						C			
						D			
						E			
Mesin Salut						A			
						C			
						E			

Sumber : POPP, 2012

Kelarutan bahan zat aktif obat mempengaruhi kemampuan bahan pembersih untuk membersihkan alat. Semakin besar kelarutan senyawa *marker* dengan air, maka residu bahan zat aktif obat akan semakin mudah dibersihkan dan sedikit tersisa pada permukaan alat. Bila senyawa *marker* sulit larut dalam air dan alkohol maka dipastikan senyawa tersebut sulit dibersihkan dan semakin memperbesar peluang menjadi senyawa *marker* dalam validasi pembersihan (POPP, 2012). Pemilihan pelarut ekstraksi yang tepat merupakan langkah penting dalam metode *sampling*. Untuk memilih larutan ekstraksi yang sesuai, kelarutan residu zat aktif harus dinilai. Berbagai alkohol, air, *buffer*, atau kombinasi dari mereka adalah larutan ekstraksi umum yang digunakan untuk membersihkan residu (Asgharian *et al.*, 2014).

Toksistas (LD₅₀) bahan zat aktif obat mempengaruhi besarnya bahaya zat aktif terkait terhadap zat aktif obat

selanjutnya yang akan menggunakan alat yang sama. Semakin besar toksistas senyawa *marker*, maka semakin besar dapat membahayakan produk lain. Dosis terapeutik terkecil mempengaruhi tingginya kontaminasi produk selanjutnya yang akan menggunakan alat yang sama. Semakin besar dosis terapeutik terkecil senyawa *marker*, maka semakin besar dapat terkontaminasi dan masuk ke dalam produk lainnya. Ketiga parameter tersebut menentukan bahan zat aktif obat yang akan dijadikan sebagai senyawa *marker* dalam validasi pembersihan (POPP, 2012).

Residu Bahan Pembersih

Beberapa industri farmasi merasa perlu menggunakan bahan yang cukup beracun untuk tujuan pembersihan untuk residu yang sulit dibersihkan, terutama dalam pembuatan bahan zat aktif. Bahan-bahan pembersih ini merupakan ancaman potensial sebagai kontaminan. Cara efektif untuk menangani masalah

tersebut adalah menggunakan agen pembersih dengan toksisitas terendah yang efektif dalam menghilangkan residu dalam situasi pembersihan. Faktor yang sama juga berlaku untuk agen sanitasi yang digunakan untuk membersihkan peralatan (Hall, 2003).

Kontaminasi Mikroba

Kontaminasi mikroba sangat berbahaya karena kontaminan dapat berkembang bahkan setelah dibersihkan. Faktor penyebab utama adalah penyimpanan peralatan dalam kondisi basah menjadi media alami untuk bakteri dapat tumbuh (Hall, 2003).

Pemenuhan Kriteria Parameter Validasi Pembersihan

Penentuan suatu parameter validasi pembersihan memenuhi syarat atau tidak ditentukan oleh metode penilaian MACO (*Maximum Allowable Carryover*). Nilai maksimum penerimaan MACO adalah 10 ppm (CPOB, 2012). Batas yang dapat diterima untuk residu obat harus memastikan tidak adanya kontaminasi silang untuk betas berikutnya yang diproduksi di dalam peralatan yang terpengaruh (Rubashvili, 2018).

MACO adalah jumlah transfer yang dapat diterima dari produk sebelumnya ke produk yang berikutnya dalam mg. Perhitungan nilai MACO didasari *health-base data*, dosis terapeutik harian, dan toksisitas (LD_{50}) (APIC, 2014).

1. Perhitungan nilai MACO berdasarkan *health-base data*

Perhitungan nilai ini menggunakan ADE (*Acceptable Daily Exposure*). ADE didefinisikan sebagai taksiran dosis yang tidak mungkin menyebabkan efek buruk jika seseorang terkena senyawa *marker* dengan rute apa pun, pada atau di bawah dosis ini setiap hari selama seumur hidup (ISPE, 2017).

$$ADE = \frac{NOAEL \times BW}{UF_c \times MF \times PK}$$

Sehingga nilai MACO dapat dihitung melalui persamaan sebagai berikut:

$$MACO = \frac{ADE_{previous} \times MBS_{next}}{TDD_{next}}$$

dimana;

MACO = Maksimum yang diijinkan; jumlah transfer yang dapat diterima dari produk sebelumnya ke produk yang berikutnya (mg)

ADE = *Acceptable Daily Exposure* (mg/hari)

NOAEL = *No Observed Adverse Effect Level* (mg/kg/hari)

BW = Berat badan rata-rata orang dewasa (misalnya 70 kg)

UF_c = *Composite Uncertainty Factor*/ kombinasi faktor-faktor yang mencerminkan interindividual variabilitas, perbedaan antarspesies, ekstrapolasi sub-kronis-ke-kronis, ekstrapolasi LOEL-to-NOEL, kelengkapan basis data.

MF = *Modifying Factor*/ faktor untuk mengatasi ketidakpastian yang tidak tercakup oleh yang lain faktor-faktor

PK = Penyesuaian farmakokinetik

TDD_{next} = *Therapeutic Daily Dose* ukuran standar dosis terapeutik harian untuk produk berikutnya (mg/hari)

MBS_{next} = ukuran bets minimum untuk produk berikutnya (di mana MACO dapat berakhir) (mg)

ADE dinilai sebagai penilaian yang paling tepat dan akurat dari potensi bahaya yang ditujukan kepada pasien dan pekerja dari senyawa *marker* yang diproduksi karena didasari oleh semua data toksikologi dan klinis yang tersedia untuk senyawa *marker* tersebut (Walsh, 2015). Klasifikasi senyawa *marker* berdasarkan nilai ADE adalah:

- senyawa yang kemungkinan bersifat karsinogenik (ADE = 1 µg/hari)
- senyawa yang memiliki potensi kuat atau sangat beracun (ADE = 10 µg/hari)
- senyawa yang tidak mungkin memiliki potensi beracun atau genotoksik (ADE = 100 µg/hari)

2. Perhitungan nilai MACO berdasarkan dosis terapeutik harian

Ketika data toksisitas tidak tersedia dan data dosis terapeutik harian diketahui, perhitungan ini dapat digunakan. Biasanya perhitungan ini digunakan untuk perubahan proses zat aktif A menjadi zat aktif B (APIC, 2014).

$$MACO = \frac{TDD_{previous} \times MBS_{next}}{SF \times TDD_{next}}$$

dimana;

SF = *Safety Factor* (biasanya 1000 digunakan dalam perhitungan berdasarkan TDD).

TDD_{next} = *Therapeutic Daily Dose* ukuran standar dosis terapeutik harian untuk produk sebelumnya (mg/hari)

3. Perhitungan nilai MACO berdasarkan toksisitas (LD₅₀)

Jika tidak ada data lain yang tersedia (misalnya ADE, OEL, TDD) dan hanya tersedia data LD₅₀ (misalnya bahan kimia, bahan antara, deterjen), maka MACO dapat didasarkan pada data LD₅₀.

$$NOEL = \frac{LD_{50} \times BW}{2000}$$

Sehingga nilai MACO dapat dihitung melalui persamaan sebagai berikut:

$$MACO = \frac{NOEL_{previous} \times MBS_{next}}{SF_{next} \times TDD_{next}}$$

dimana;

$NOEL_{previous}$ = *No Observed Effect Level* (mg/hari)

SF_{next} = *Safety Factor*

LD₅₀ = *Lethal Dose 50* (mg/kg) pada hewan. Identifikasi dari hewan (tikus, mencit, dll) dan rute pemberian penting

2000 = konstanta empiris

Safety Factor (faktor keamanan) bergantung pada rute administrasi produk. Secara umum, faktor 200 biasa digunakan ketika zat aktif diberikan dalam bentuk oral.

Tabel 3 *Safety Factor*

Rute administrasi	<i>Safety factor</i>
Topikal	10 – 100
Produk oral	100 – 1000
Parenteral	1000 – 10000

Sumber : APIC, 2014

METODE SAMPLING VALIDASI PEMBERSIHAN

Metode *sampling* validasi pembersihan di industri farmasi yang

digunakan adalah metode *swab* dan metode *rinse*. Pemilihan metode ini ditentukan berdasarkan permukaan yang sulit bersih dari peralatan dan lokasi ini tidak dapat diakses dengan mudah. Oleh karena itu, sebelum memilih metode *sampling* harus disadari dalam memilih lokasi pengambilan sampel yang diinginkan (Murthy and Cithra, 2013).

Peralatan dalam proses pembuatan produk dijadikan *hotspot* dan situs kritis. *Hotspot* adalah lokasi yang cenderung kotor selama proses pembuatan dan sulit dibersihkan. Situs-situs kritis adalah lokasi yang tetap kotor sehingga menunjukkan tingkat pencemaran yang tidak proporsional pada proses berikutnya. Selain itu, pemilihan metode *sampling* juga berdasarkan bahan material dan jumlah

keseluruhan skala dari peralatan (Murthy and Cithra, 2013).

Pemilihan salah satu teknik ini harus dapat dibuktikan secara ilmiah dan memenuhi tujuan penelitian yang menunjukkan bahwa jumlah residu dapat dikurangi hingga batas yang dapat diterima. Metode *swab* merupakan metode *sampling* yang langsung melakukan kontak ke permukaan alat sedangkan metode *rinse* merupakan metode *sampling* yang tidak kontak secara langsung ke permukaan alat (Asgharian *et al.*, 2014).

Kombinasi metode ini umumnya yang paling diinginkan, terutama pada keadaan dimana beberapa peralatan tidak cukup dapat diakses bila dilakukan *sampling* langsung ke permukaan (Asgharian *et al.*, 2014).

Tabel 4 Kelebihan dan Kekurangan Metode *Sampling* Validasi Pembersihan

Metode Validasi Pembersihan	Kelebihan	Kekurangan
Metode <i>swab</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. melarutkan dan membuang sampel secara fisik. 2. beradaptasi dengan berbagai permukaan. 3. ekonomis dan banyak tersedia. 4. dapat memungkinkan pengambilan sampel area yang ditentukan. 5. berlaku untuk residu zat aktif, mikroba, dan residu agen pembersih. 6. residu yang tidak dapat dilarutkan dapat diambil dan dipindahkan secara fisik 	<ol style="list-style-type: none"> 1. teknik invasif yang mungkin dapat membawa serat kapas 2. hasil mungkin bergantung pada teknik pengambilan 3. bahan dan desain kapas bisa menghambat perolehan kembali dan spesifisitas metode. 4. sulit untuk dilakukan evaluasi di area yang besar, kompleks dan sulit (misal celah pipa, katup) 5. asumsi ketidakseragaman kontaminasi pada permukaan 6. harus secara teliti menentukan perhitungan lokasi <i>swab</i>
Metode <i>rinse</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. beradaptasi dengan pemantauan secara tidak langsung, mudah untuk mengambil sampel, non-intrusif 2. kurang bergantung pada teknik pengambilan seperti <i>swab</i> 3. memungkinkan pengambilan sampel pada area permukaan yang besar 4. memungkinkan pengambilan sampel dari suatu permukaan yang unik (misal berpori) dan pada area peralatan yang tidak dapat diakses secara rutin untuk dibongkar 	<ol style="list-style-type: none"> 1. jumlah residu yang sangat rendah mungkin tidak terdistribusi secara homogen 2. volume bilas sangat penting untuk memastikan interpretasi hasil yang akurat, karena kepekaan pengujian sangat dipengaruhi oleh pengenceran 3. sulit untuk mendeteksi secara akurat lokasi residu dan mengontrol area sampel 4. kelarutan kontaminan dalam pelarut harus dipertimbangkan karena dapat menghasilkan jumlah residu lebih rendah dalam sampel dibandingkan jumlah nyata pada permukaan

Sumber: Kumar & Sanjeev, 2012; Bodavula *et al.*, 2012; Asgharian, 2014; Patel *et al.*, 2012

KESIMPULAN

Parameter validasi pembersihan berdasarkan residu zat aktif, bahan pembersih, dan kontaminasi mikroba. Kriteria penerimaan parameter menggunakan metode penilaian MACO (*Maximum Allowable Carryover*) berdasarkan ADE (*Acceptable Daily Exposure*), dosis terapeutik harian, dan toksisitas (LD₅₀). Metode *sampling* yang

efektif bergantung pada permukaan peralatan, luas permukaan alat, bahan material peralatan serta kelarutan senyawa *marker*. Kombinasi metode *swab* dan *rinse* digunakan untuk saling menutupi kekurangan.

DAFTAR PUSTAKA

1. APIC. 2014. Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants.

- Europe : Active Pharmaceutical Ingredients Committee
2. Asgharian, R. F. M. Hamedani, and A. Heydari. 2014. Step by Step How to Do Cleaning Validation. *Int. J. of Pharm. Life Sci*, 5 (3) : 3345-3366
 3. Bodavula, S.S Rao, Y. S. Reddy, M. Jeybaskaran. 2012. Cleaning Validation of Albendazole Tablets 400 mg. *The Pharma Innovation Journal*, 1(4): 76-94
 4. BPOM RI. 2012. Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik. Jakarta: BPOM RI.
 5. BPOM RI. 2013. Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik 2012 Jilid II. Jakarta: BPOM RI.
 6. Ghosh, A. and S. Dey. 2010. Overview of Cleaning Validation in Pharmaceutical Industry. *Int. J. of Pharm. Quality Assurance*, 2 (2) : 26-30
 7. Hall, W. E. 2003. Validation and Verification of Cleaning Process in Pharmaceutical Process Validation (3rd Ed.). USA : Marcel Dekker, Inc.
 8. ISPE. 2017. Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products – A Guide To Managing Risks Associated To Cross-Contamination, Baseline Guide (1st Ed, Vol. 7). Wisconsin: International Society for Pharmaceutical Engineering.
 9. Kumar,V. S., and T. Sanjeev. Overview of Cleaning Validation in Pharmaceutical Manufacturing Unit. *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Biosciences*, 1(2): 154-164.
 10. Murthy, N. and K. Cithra. 2013. A Review Article on Cleaning Validation. *Int. J. Pharm. Science and Research*, 4 (9) : 3317-3327
 11. Patel, S., K. Kamath, and R. Shabaraya. 2012. Evaluation of Cleaning Method Validation Techniques of Ciprofloxacin. *Int. J. of Pharmaceutical and Chemical Sci*, 1 (3) : 1118-1127
 12. Rubashvili, I., N. Karukhnishvili, K. Makharade, V. Tsitsishvili. 2018. Development and Validation of Quantitative Determination and Sampling Methods for Acetaminophen Residues on Pharmaceutical Equipment Surfaces. *Bull of The Georgian National Academy of Sci*, 12(1) : 107-112
 13. Satinder, K., Shashikant, and P. Bharat. 2012. A Review on Concept of Cleaning Validation in Pharmaceutical Industry. *Int. Research J. of Pharmacy*, 3 (7) : 17-19
 14. Walsh, A. 2015. Cleaning Validation for Biologics Can alternative approaches to the permitted/acceptable daily exposure be justified?. *Biopharm International*, 14-22.
 15. WHO. 2016. *Guideline for Validation*. Switzerland: WHO