

PENDEKATAN QUALITY BY DESIGN (QbD) DALAM VALIDASI PROSES PRODUKSI SEDIAAN TABLET SEBAGAI SALAH SATU ALAT PENJAMINAN MUT

by Dede Jihan

Submission date: 29-Jul-2021 02:04PM (UTC+0700)

Submission ID: 1625360936

File name: DUKSI_SEDIAAN_TABLET_SEBAGAI_SALAH_SATU_ALAT_PENJAMINAN_MUT.docx (63.78K)

Word count: 4257

Character count: 27036

**PENDEKATAN *QUALITY BY DESIGN* (QbD) DALAM VALIDASI PROSES
PRODUKSI SEDIAAN TABLET SEBAGAI SALAH SATU ALAT PENJAMINAN
MUTU PRODUK DI INDUSTRI FARMASI**

Dede Jihan Oktaviani^{1*}, Sriwidodo

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang KM 21, Sumedang, 45363

*Email korespondensi: jihanoktaviani16@gmail.com

ABSTRAK

Validasi proses produksi merupakan proses terdokumentasi yang membuktikan bahwa suatu proses akan menghasilkan produk yang sesuai spesifikasi dan atribut mutu yang telah ditetapkan sebelumnya secara konsisten. Untuk melakukan validasi proses, tren yang berkembang saat ini ialah dengan menggunakan pendekatan *Quality by Design* (QbD). Artikel *review* ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait penerapan pendekatan QbD dalam validasi proses produksi sediaan tablet yang menjadi salah satu alat dalam penjaminan mutu produk di industri farmasi. Metode yang dilakukan yaitu penelusuran pustaka dari *database* yang tersedia secara *online* dari Google Scholar. Hasil yang diperoleh berdasarkan *review* yaitu penerapan QbD berguna dalam tahap 1 validasi proses produksi obat (desain proses), dalam artikel ini mengacu pada tablet, dimana terdapat elemen-elemen kritis yang ditetapkan dalam proses untuk menjamin mutu sediaan. Selain itu, validasi proses menjadi penting untuk diterapkan di industri farmasi karena validasi proses merupakan elemen kunci dalam penjaminan mutu produk farmasi karena pengujian akhir dari produk jadi tidaklah cukup untuk menjamin mutu suatu produk.

Kata kunci: Validasi proses, *Quality by Design* (QbD), penjaminan mutu, industri farmasi

ABSTRACT

Process validation is a documented process that proves that a process will consistently produce a product that meets predetermined specifications and quality attributes. The current trend is to use a Quality by Design (QbD) approach to perform process validation. This review article aims to provide information regarding the application of the QbD approach in the process validation for the tablet which is one of the tools in product quality assurance in the pharmaceutical industry. The method used is a literature search from online databases such as Google Scholar. The results obtained based on the review are the application of QbD is useful in stage 1 process validation (process design), in this article refers to tablets, there are critical elements that are determined in the process to ensure the quality of drugs. In addition, process validation is important to be applied in the pharmaceutical industry because process validation is a key element in the quality assurance of pharmaceutical products as the final testing of the finished product is not enough to guarantee the quality of a product.

Keywords: *Process validation, Quality by Design (QbD), quality assurance, pharmaceutical industry*

PENDAHULUAN

Industri farmasi memiliki tujuan untuk memproduksi produk yang memenuhi kriteria keamanan, efikasi, dan mutu dengan biaya seminimal mungkin. Pada

pelaksanaannya, industri farmasi harus menerapkan kaidah *Good Manufacturing Practices* (GMPs) untuk mencapai tujuan tersebut. Di Indonesia sendiri, industri farmasi harus mengikuti kaidah Cara

Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) yang mana terdapat berbagai aspek yang harus diterapkan oleh industri farmasi, salah satunya validasi. Validasi merupakan proses terdokumentasi yang membuktikan bahwa prosedur, proses, peralatan, material, aktivitas, atau sistem sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan dan konsisten (Ahir *et al.*, 2014).

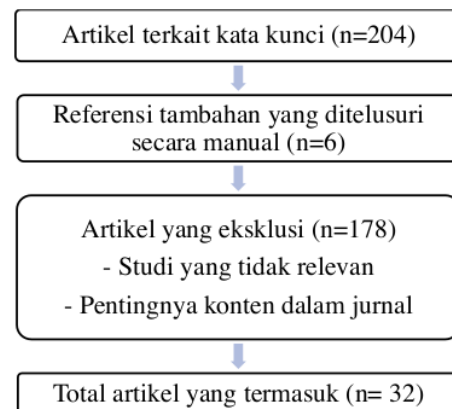
Validasi memiliki fokus utama dalam memastikan mutu produk terbangun dalam sistem untuk setiap tahapan dari proses produksi bukan hanya sekadar produk akhir saja. Validasi bukan merupakan suatu alat untuk perbaikan proses tetapi memastikan proses dikembangkan dengan baik dan terkendali. Hal tersebut merupakan persyaratan utama dari otoritas—di Indonesia mengikuti Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM)—yang harus dipenuhi oleh industri farmasi dan sebagai peluang untuk perbaikan industri farmasi. Saat ini, pendekatan *Quality by Design* (QbD) yang erat kaitannya dengan mutu menjadi tren pendekatan yang diterapkan pada validasi. Pendekatan QbD merupakan pendekatan sistematis yang didasarkan pada etos bahwa mutu harus terbangun dalam produk. Pada QbD dilakukan pengembangan dan optimasi berbagai proses farmasi yang kritis berdasarkan risiko, salah satunya dalam proses validasi (Sabale and Throat, 2021; Sarvani *et al.*, 2013; Dahmash *et al.*, 2018).

Validasi terdiri dari validasi proses produksi, validasi metode analisis, validasi pembersihan, dan validasi komputer. Dalam review artikel ini akan dibahas mengenai

validasi proses produksi. Secara spesifik, review artikel ini akan membahas mengenai penerapan pendekatan QbD dalam validasi proses produksi sediaan tablet. Adapun tujuan dari review artikel ini ialah untuk memberikan informasi terkait penerapan pendekatan QbD dalam validasi proses produksi sediaan tablet yang menjadi salah satu alat dalam penjaminan mutu produk di industri farmasi.

METODE

Metode yang dilakukan yaitu penelusuran pustaka dari *database* yang tersedia secara *online* dari Google Scholar menggunakan kata kunci *process validation*, *QbD approach*, *tablet*. *Database* yang diperoleh tersebut, selanjutnya dirangkum dan disusun sedemikian rupa.



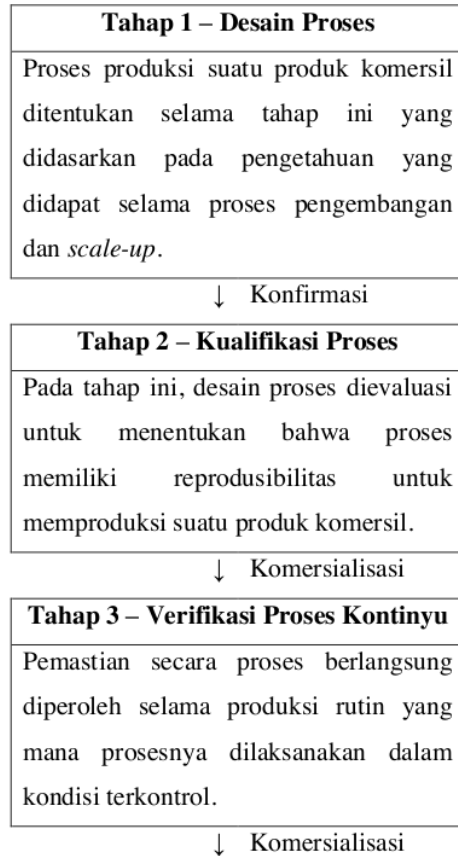
Gambar 1. Diagram alir proses pemilihan artikel untuk jurnal

HASIL DAN PEMBAHASAN

VALIDASI PROSES PRODUKSI

Validasi proses merupakan bukti terdokumentasi yang memberikan jaminan tingkat tinggi bahwa suatu proses akan menghasilkan produk yang sesuai spesifikasi dan atribut mutu yang telah

ditetapkan sebelumnya secara konsisten. Validasi proses meliputi serangkaian kegiatan yang berlangsung selama siklus hidup produk dan proses. Validasi proses terbagi menjadi tiga tahap seperti yang dijelaskan pada Gambar 2 (FDA, 2011).



Gambar 2. Tahapan Validasi Proses

Validasi proses merupakan elemen kunci dalam penjaminan mutu produk farmasi karena pengujian produk akhir tidaklah cukup untuk menjamin mutu dari produk jadi. Alasan utama untuk mengoptimalkan dan memvalidasi proses produksi produk dan proses pendukung adalah terkait jaminan mutu, penekanan biaya produksi, dan regulasi dari pemerintah yang harus diikuti. Tujuan dari validasi proses ialah untuk menciptakan proses produksi yang kuat yang secara konsisten

menghasilkan produk dengan variasi yang memenuhi kriteria mutu termasuk kemurnian, identitas, dan potensi (Patel *et al.*, 2015; Elsie and Augustine, 2002; Patni *et al.*, 2013).

Tim validasi dibentuk dalam pelaksanaan validasi proses produksi ini untuk menentukan progres, mengkoordinasikan, dan menyetujui seluruh kegiatan serta dokumentasi yang dihasilkan. Pihak yang terlibat biasanya mencakup anggota staf berikut yaitu Kepala Bagian Pemastian Mutu, Kepala Bagian Pengawasan Mutu, Kepala Bagian Teknik, Manajer Validasi, Manajer Produksi, dan ahli validasi dari semua disiplin ilmu (FDA, 2005; Satyabratajena *et al.*, 2013; Sindhurnag *et al.*, 2012; Nikam *et al.*, 2013).

PERTIMBANGAN UMUM DALAM VALIDASI PROSES PRODUKSI

Pada setiap tahapan siklus hidup produk, perlu adanya manajemen kegiatan dan dokumentasi yang baik untuk memastikan bahwa pengetahuan ilmiah dapat membuat validasi proses lebih efektif dan efisien. Berikut merupakan beberapa hal yang dipertimbangkan dalam melaksanakan validasi proses untuk memastikan pengumpulan dan penafsiran terhadap informasi yang seragam terkait proses dan meningkatkan aksesibilitas informasi tersebut dalam suatu siklus hidup produk (FDA, 2011; FDA, 2002):

1. Tim validasi proses yang terintegrasi yang terdiri dari ahli dari berbagai disiplin ilmu seperti farmasi industri, teknik, kimia analisis, mikrobiologi,

statistika, *manufacturing*, dan pemastian mutu. Rencana kegiatan harus didukung penuh oleh manajemen puncak agar kegiatan yang dilaksanakan berhasil dilakukan.

2. Selama siklus hidup produk, berbagai studi dapat dilakukan untuk menemukan, mengamati, mengkorelasikan, dan mengkonfirmasi informasi terkait produk. Semua studi harus direncanakan dan dilaksanakan berdasarkan prinsip-prinsip ilmiah, didokumentasikan, dan disetujui sesuai dengan prosedur yang telah ditetapkan untuk setiap siklus hidup produk.
3. Atribut (seperti mutu, produk, dan komponen) dan parameter (seperti proses, operasi, dan peralatan) tidak dikategorikan berdasarkan kekritisan dalam pedoman. Semua atribut dan parameter harus dievaluasi terkait perannya dalam proses dan dampaknya terhadap produk dalam proses.
4. Banyak produk yang merupakan *single-sources* atau melibatkan proses produksi yang rumit. Tujuan dari validasi proses adalah homogenitas dalam *batch* dan konsistensi antar *batch* sehingga kegiatan validasi ini menjamin bahwa suatu proses terjaga dari hal-hal yang menyebabkan variabilitas yang dapat memengaruhi hasil produksi, menyebabkan permasalahan dalam rantai pasok, dan berdampak negatif terhadap kesehatan masyarakat.

JENIS-JENIS VALIDASI PROSES PRODUKSI

Berdasarkan CPOB 2018, terdapat beberapa jenis validasi proses produksi, yaitu (BPOM, 2018):

1. Validasi Konkuren

Validasi konkuren merupakan validasi proses yang dilakukan saat terdapat rasio manfaat-risiko yang besar untuk pasien sehingga proses validasi memungkinkan untuk tidak diselesaikan sebelum proses produksi rutin dilaksanakan. Validasi konkuren dapat dikatakan sebagai validasi yang dilakukan di luar kebiasaan. Validasi konkuren ini dapat dilakukan apabila telah memperoleh persetujuan dari BPOM. Validasi konkuren juga harus didokumentasikan dalam Rencana Induk Validasi (RIV) dan memperoleh persetujuan dari Kepala Bagian Pemastian Mutu.

2. Validasi Proses Tradisional

Validasi proses tradisional merupakan validasi proses yang dilakukan sebelum pelaksanaan produksi rutin terhadap sejumlah *batch* produk untuk memastikan reproduibilitas. Jumlah *batch* yang diproduksi dan jumlah sampel yang diambil harus berdasarkan pada manajemen risiko mutu dan menghasilkan data yang cukup untuk dievaluasi. Pada umumnya, validasi proses tradisional dilakukan terhadap tiga *batch* produksi.

3. Verifikasi Proses Kontinyu

Validasi proses kontinyu merupakan validasi proses yang dilakukan terhadap produk yang telah dikembangkan berdasarkan *Quality by Design* (QbD),

produk telah ditetapkan secara ilmiah dalam proses pengembangannya, memiliki strategi pengendalian yang menjamin tingkat kepastian mutu produk yang tinggi.

4. Pendekatan Hibrida

Pendekatan hibrida merupakan validasi proses gabungan dari validasi proses tradisional dan verifikasi proses kontinyu. Validasi ini dapat diterapkan dalam validasi pascaperubahan atau verifikasi proses *on-going* walaupun pada awalnya produk tersebut telah divalidasi menggunakan validasi proses tradisional.

SIKLUS HIDUP DAN TAHAPAN VALIDASI PROSES PRODUKSI

Validasi merupakan proses yang berkelanjutan dan terus berkembang. Validasi proses yang terdiri dari studi secara teoritis dan metode yang sangat mendasar hingga hal yang lebih kompleks tentang kinerja sistem dan proses. Ruang lingkupnya meliputi pengontrolan revisi dokumen, pelatihan, dan pemeliharaan sistem dan proses. Validasi adalah metode untuk membangun dan mempertahankan mutu. Siklus hidupnya dimulai dari penentuan proses, penentuan sistem, sistem memenuhi kebutuhan proses, pemenuhan kualitas sistem, sistem memenuhi persyaratan yang ditetapkan, pemenuhan kualitas proses, dan validasi lanjutan (Paruchuri *et al.*, 2012).

Langkah-langkah pelaksanaan validasi proses sesuai GMP dapat diuraikan sebagai berikut (Kaur *et al.*, 2013):

1. Pada awalnya seluruh tahapan validasi proses harus dilakukan sesuai protokol

validasi atau serangkaian protokol terperinci yang telah diterima sebelumnya meskipun pada akhirnya akan mengikuti prosedur *change control* saat ada perubahan.

2. Personel yang akan melakukan validasi dan yang akan menjalankan proses harus terlatih dan terqualifikasi serta sesuai dengan tanggung jawab yang telah ditentukan.
3. Semua data yang dibuat selama validasi proses harus ditinjau dan disertifikasi sebagaimana evaluasi terhadap kriteria yang telah ditentukan sebelumnya.
4. Fasilitas pengujian, laboratorium, peralatan, instrumen, dan metode yang sesuai harus tersedia.
5. Fasilitas kelas bersih harus dibuat sesuai dengan latar belakang area.
6. Proses harus divalidasi ulang pada interval waktu tertentu dan dokumentasi hasil validasi proses harus disimpan sedemikian rupa.

DOKUMENTASI DALAM VALIDASI PROSES PRODUKSI

Dokumentasi dalam setiap tahapan validasi proses merupakan hal yang penting untuk mengkomunikasikan informasi dalam kegiatan yang kompleks, durasi yang panjang, dan multidisipliner. Dokumentasi penting dilakukan agar informasi yang diperoleh terkait suatu produk dapat diakses dan dipahami oleh setiap orang yang terlibat dalam siklus hidup produk. Prinsip dasar metode ilmiah mencakup transparansi dan aksesibilitas sehingga proses dokumentasi menjadi penting dilakukan dalam suatu

kegiatan. Selain itu, dokumentasi menjadi sebuah alat bagi organisasi terhadap pertanggung jawaban proses untuk membuat informasi, pembuatan keputusan berdasarkan sains yang pada akhirnya mendukung *release* produk ke pasar (Kaur *et al.*, 2013; FDA, 2011). Dalam pelaksanaan

validasi proses produksi, terdapat beberapa dokumen yang digunakan dan harus dipersiapkan yaitu:

1. Rencana Induk Validasi (RIV)
2. Protokol Validasi Proses
3. Laporan Pelaksanaan Validasi Proses
4. *Standard Operating Procedures* (SOP)

Tabel 1. Dokumen dalam Validasi Proses Produksi

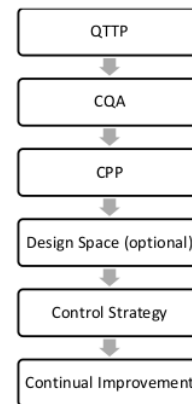
	Definisi	Cakupan Informasi	Referensi
Rencana Induk Validasi (RIV)	Dokumen yang berisi ringkasan dari seluruh filosofi, tujuan, dan pendekatan terkait validasi yang digunakan untuk menetapkan kecukupan kinerja perusahaan. RIV ini harus disepakati oleh manajemen. RIV memberikan gambaran keseluruhan dari pelaksanaan validasi, struktur organisasi, isi, dan perencanaan.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kebijakan terkait kualifikasi dan validasi. 2. Struktur organisasi yang dijabarkan terkait peran dan tanggung jawab setiap bagian dalam proses kualifikasi dan validasi. 3. Ringkasan terkait peralatan, fasilitas, sistem, proses, serta status dalam proses kualifikasi dan validasi. 4. Pengendalian perubahan dan penanganan penyimpangan yang dilakukan dalam proses kualifikasi dan validasi. 5. Pedoman terkait kriteria keberterimaan. 6. Referensi dokumen. 7. Strategi kualifikasi dan validasi serta re-kualifikasi. 	(PIC/S, 2007; Jain <i>et al.</i> , 2018; BPOM RI, 2018).
Protokol Validasi Proses	Dokumen yang berisi rencana tindakan yang akan dilakukan selama proses validasi, termasuk menentukan siapa yang akan melakukan setiap tugas dalam validasi proses dan mendefinisikan parameter pengujian, rencana pengambilan sampel, metode pengujian, dan spesifikasi yang diharapkan. Dalam protokol validasi juga mencakup karakteristik bahan dan peralatan yang digunakan. Harus dinyatakan juga	<ol style="list-style-type: none"> 1. Judul. 2. Tujuan dan cakupan. 3. Penjelasan singkat terkait proses yang mengacu pada Prosedur Pengolahan Induk. 4. Fungsi dan tanggung jawab. 5. Ringkasan <i>Critical Quality Assurance</i> (CQA) yang akan diinvestigasi. 6. Ringkasan <i>Critical Process Parameters</i> (CPP) dan batasannya. 7. Ringkasan atribut dan parameter lain yang tidak kritikal yang akan diinvestigasi berikut alasan penyertaannya. 	(Anju and Pandey, 2017; BPOM RI, 2018; Sarvani <i>et al.</i> , 2015).

	didalamnya mengenai jumlah <i>batch</i> yang akan divalidasi serta siapa yang akan memberikan persetujuan.	<ol style="list-style-type: none"> 8. Daftar peralatan dan fasilitas yang akan digunakan dalam validasi proses termasuk status kalibrasinya. 9. Daftar metode analisis dan validasinya. 10. Parameter <i>In-Process Control</i> (IPC) dan kriteria keberterimaannya. 11. Pengujian tambahan dan kriteria keberterimaannya. 12. Pola pengambilan sampel termasuk alasan penggunaannya. 13. Metode pencatatan dan evaluasi hasil validasi. 14. Proses pelulusan dan sertifikasi <i>batch</i>. 15. Ringkasan validasi proses. 16. Kesimpulan. 	
Laporan Pelaksanaan Validasi Proses	Dokumen yang berisi hasil pelaksanaan validasi yang mencakup protokol validasi yang telah disetujui, data hasil validasi dalam tabel dan grafik, proses pemantauan, dan seluruh hasil analisis dari <i>batch</i> validasi. Laporan pelaksanaan validasi harus terdapat kesimpulan yang menjelaskan pernyataan spesialis manufaktur dan uji stabilitas pada seluruh <i>batch</i> validasi harus dilakukan sesuai protokol. Laporan pelaksanaan validasi proses harus dibuat setelah pelaksanaan validasi dan apabila telah memenuhi persyaratan maka harus ditandatangani oleh perwakilan dari masing-masing bagian yang terlibat dan disahkan oleh Kepala Pemastian Mutu.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Judul dan tujuan. 2. Referensi dari protokol. 3. Spesifikasi bahan yang digunakan. 4. Peralatan. 5. Program dan siklus yang digunakan. 6. Penjabaran prosedur dan metode pengujian. 7. Hasil. 8. Kesimpulan. 9. Rekomendasi terhadap batasan dan kriteria untuk diterapkan di kemudian hari. 	(Jena <i>et al.</i> , 2010; Akers, 2009; Agalloco, 2011; WHO, 1992; FDA, 1987).
Standard Operating Procedures (SOP)	Instruksi tertulis dengan tujuan untuk mencapai keseragaman kinerja dalam fungsi yang sesuai. SOP akan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Judul. 2. Kode. 3. Tujuan 4. Cakupan. 	(Chen <i>et al.</i> , 2016; Anjani and Hati, 2021;

	menghasilkan suatu prosedur atau pedoman dan peraturan-peraturan yang akan mengendalikan seluruh kegiatan agar dapat berjalan dengan baik yang memberikan pengaruh yang cukup besar dalam proses bisnis.	<ol style="list-style-type: none"> 5. Definisni. 6. Deskripsi. 7. Keamanan. 8. Dokumentasi. 9. Tanggal berlaku. 10. Tanggal <i>review</i>. 11. Nomer versi. 12. Catatan kaki (disiapkan oleh, di-<i>review</i> oleh, disetujui oleh, dan disahkan oleh). 13. Referensi. 	Nikam <i>et al.</i> , 2013).
--	--	--	------------------------------

1
PENDEKATAN QUALITY BY DESIGN (QbD) DALAM VALIDASI PROSES PRODUKSI SEDIAAN TABLET

1 QbD didefinisikan sebagai pendekatan sistematis untuk pengembangan yang dimulai dengan penetapan tujuan, penekanan pemahaman produk, pemahaman proses dan pengendalian proses berdasarkan ilmu pengetahuan dan manajemen risiko mutu. Tujuan utama dari QbD adalah untuk memahami produk dan pengendalian proses dengan alat yang efektif agar produk obat dapat diproduksi pada keadaan yang terkontrol untuk menjamin mutu yang konsisten. QbD diimplementasikan dengan bantuan beberapa elemen yang ditampilkan pada Gambar 2. Dalam penerapan QbD, hal utama yang dilakukan ialah memahami produk dan proses. QbD secara sederhana sama dengan tahap 1 validasi proses yaitu Desain Proses. Untuk melakukan validasi proses, penting untuk menentukan atribut mutu kritis dan variabel kontrol sehingga QbD ini sangat membantu dalam persiapan desain proses dalam validasi proses produksi (Gupta and Fuloria, 2012; Kanuri, 2016; Ravikanth *et al.*, 2015).



Gambar 2. Alur sederhana QbD

Tablet merupakan bentuk sediaan farmasi yang paling dikenal yang terdiri dari campuran zat aktif dan eksipien yang sesuai. Pemahaman terkait tahapan proses produksi dari setiap bentuk sediaan merupakan suatu keharusan untuk memvalidasi proses. Hal ini membantu dalam menentukan poin kritis yang memerlukan pertimbangan terkait kemungkinannya menyebabkan masalah dalam proses (Sharma, 2012). Adapun QbD yang diterapkan dalam validasi proses produksi tablet dijelaskan pada Tabel 2.

Tabel 2. Pendekatan QbD dalam Validasi Proses Produksi Sediaan Tablet

	Definisi	Elemen	Referensi
QTTP (Quality Target Product Profil)	Dasar desain untuk pengembangan produk. Secara sederhana dapat dikatakan sebagai spesifikasi produk yang diinginkan. QTTP dapat memandu formulator untuk menetapkan strategi formulasi dan menjaga upaya formulasi tetap efisien.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bentuk sediaan dan desain bentuk sediaan 2. Kekuatan sediaan 3. Rute pemberian 4. Sistem wadah penutup 5. Atribut fisika dan kimia lainnya yang berdampak pada pelepasan obat (seperti disolusi) 6. Persyaratan mutu dan kemurnian produk obat 7. Aspek farmakokinetik 	(Chaudari <i>et al.</i> , 2014; Bhitre <i>et al.</i> , 2013; Roy, 2012).
CQA (Critical Quality Attributes) dan CPP (Critical Process Parameters)	<p>CQA (Critical Quality Attributes) Sifat atau karakteristik fisika, kimia, biologi, atau mikrobiologis yang harus berada dalam rentang batas yang sesuai untuk memastikan kualitas produk yang diinginkan. CQA ditentukan berdasarkan skrining awal dan studi literatur.</p> <p>CPP (Critical Process Parameters) Parameter proses yang variabilitasnya berdampak pada CQA. Oleh karena itu, harus dipantau atau dikendalikan untuk memastikan proses menghasilkan kualitas yang diinginkan. CPP memiliki dampak langsung pada CQA</p>	<p>Pencampuran Parameter: <ol style="list-style-type: none"> 1. Tipe <i>Mixer</i> 2. Urutan penambahan bahan 3. Kapasitas <i>Mixer</i> 4. Waktu dan kecepatan pengadukan Atribut: <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian 2. Keceragaman campuran 3. Distribusi ukuran partikel 4. <i>Bulk/Tap Density</i> 5. Sifat alir </p> <p>Granulasi Parameter: <ol style="list-style-type: none"> 1. Kecepatan, konfigurasi, dan penempatan impeller 2. Kecepatan, konfigurasi, dan penempatan chopper 3. Konsentrasi dan jumlah pengikat (granulasi basah) 4. Kecepatan penambahan pengikat (granulasi basah) 5. Kecepatan mixing 6. Lubrikasi Atribut: <ol style="list-style-type: none"> 1. Keceragaman campuran 2. Sifat alir 3. Kelembapan 4. Distribusi ukuran partikel </p>	(Bhitre <i>et al.</i> , 2013; Kanuri, 2016; Jena <i>et al.</i> 2010; Sharma, 2012; Sharma and Agarwal, 2015; Lakshmana <i>et al.</i> , 2014).

		<p>Pengeringan</p> <p>Parameter:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suhu inlet dan outlet, volume aliran, <i>dew point</i> 2. Suhu produk 3. Suhu <i>exhaust air</i> dan alirannya 4. Sifat filter dan ukuran 5. Waktu pengeringan 6. Kapasitas alat <p>Atribut:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sifat alir 2. <i>Bulk/Tap Density</i> 3. Kelembapan 4. Residu pelarut 	
		<p>Pencetakan</p> <p>Parameter:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kekuatan dan kecepatan pencetakan 2. Desain, berat, dan vibrasi hopper 3. Bobot dan tebal tablet 4. Kedalaman pengisian 5. Kekuatan ejeksi <p>Atribut:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pemerian 2. Variasi bobot 3. Kekerasan 4. Friabilitas 5. Waktu hancur 6. Keseragaman kandungan 7. Pengujian (identifikasi zat aktif) 8. Disolusi 	
Design Space	<p>Kombinasi multidimensi dan interaksi variabel input dan parameter proses yang telah ditentukan untuk memberikan jaminan mutu.</p> <p>Selama pengembangan proses produksi, diketahui bahwa proses pencampuran, pencampuran lubrikan, dan pencetakan memiliki dampak terhadap perilisan obat yang</p>	<p>Pencampuran</p> <p>Homogenitas pencampuran dikontrol dengan evaluasi keseragaman kandungan dengan <i>design space</i> pada rentang 95–105% dan standar deviasi <2%. Keseragaman kandungan akan berpengaruh terhadap akurasi dan presisi dosis pada tablet.</p> <p>Pencampuran Lubrikan</p> <p><i>Design space</i> dari waktu pencampuran lubrikan ditetapkan</p>	<p>(Das <i>et al.</i>, 2017; Bhitre <i>et al.</i>, 2013; Kanuri, 2016).</p>

	<p>bermutu sehingga proses-proses ini masuk ke dalam <i>design space</i>.</p>	<p>setelah validasi proses pada produksi skala komersial. Setelah interval waktu yang ditentukan, sampel diambil untuk keseragaman kandungan.</p> <p>Pencetakan Tekanan pencetakan 3-5 Kg/cm² telah terbukti menghasilkan tablet dengan kualitas yang sesuai sehingga kisaran tekanan ini ditetapkan dalam <i>design space</i>. Tekanan pencetakan mempengaruhi kekerasan tablet.</p> <p>Spesifikasi Produk Akhir Spesifikasi produk akhir digunakan untuk menjamin keamanan dan efikasi selama masa simpan. Kadar air telah ditetapkan sebagai komponen dalam <i>design space</i> untuk mengontrol <i>assay</i>, keseragaman kandungan, disolusi, dan pengotor hasil hidrolisis zat aktif dapat diidentifikasi.</p>	
<p>Control Strategy</p>	<p>Serangkaian kontrol yang direncanakan, yang diturunkan dari pemahaman produk dan proses yang menjamin kinerja proses dan mutu produk. <i>Control strategy</i> ditetapkan melalui penilaian risiko yang memperhitungkan kekritisan CQA dan <i>capability process</i>. Kontrol dapat mencakup parameter dan atribut yang terkait dengan zat aktif dan bahan produk obat, kondisi pengoperasian fasilitas dan peralatan, kontrol dalam proses, spesifikasi produk jadi, dan metode terkait serta frekuensi pemantauan dan pengendalian.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Procedural control</i> 2. <i>In Process Control</i> 3. Evaluasi dalam perilisan lot 4. Monitoring proses 5. Karakterisasi 6. Pengujian 7. Uji komparabilitas 8. Uji stabilitas 9. Kontrol dalam perilisan <i>batch</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Disolusi: ukuran partikel dari substansi obat dan kekerasan tablet dapat memengaruhi laju disolusi. Perlu konfirmasi pola laju disolusi tablet. - Keseragaman kandungan: berdasarkan pada homogenitas pencampuran. Perlu dipastikan pencampuran yang tepat. - <i>Packing</i> 	<p>(Das <i>et al.</i>, 2017; Bhitre <i>et al.</i>, 2013; Kanuri, 2016).</p>

KESIMPULAN

Validasi proses merupakan elemen kunci dalam penjaminan mutu produk farmasi karena pengujian akhir dari produk jadi tidaklah cukup untuk menjamin mutu suatu produk. Penerapan QbD berguna dalam tahap 1 validasi proses produksi obat (desain proses), dalam artikel ini mengacu pada tablet, dimana terdapat elemen-elemen kritis yang ditetapkan dalam proses untuk menjamin mutu sediaan. Hasil desain proses ini harus divalidasi pada tahap validasi berikutnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Agalloco, J. 2011. Validation: An Unconventional Review and Reinvention. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 49(4): 175-179.
- Ahir, K. B., K. D. Singh, S. P. Yadav, H. S. Patel, and C. B. Pohyari. 2014. Overview of Validation and Basic Concepts of Process Validation. *Sch. Acad. J. Pharm.* 3(2): 178.
- Akers, J. 2009. Simplifying and Improving Process Validation. *Journal of Parenteral Science and Technology.* 47(6): 281-284.
- Anjani, P. and S. W. Hati. 2021. Design of Standard Operating Procedures (SOP) and Implementation at PT. BSP. *Journal of Applied Business Administration.* March 2021: 106-115.
- Anju, G. and P. Pandey. 2017. Process Validation of Pharmaceutical Dossage Form: A Review. *Biomed J. Sci & Tech Rest.* 1(5): 1467-1475.
- Bhitre, M. J., A. V. Ingale, and R. A. Mene. 2013. Implementation of Quality by Design to the Process Validation with Risk-Based Approach for Quality Assurance of Salbutamol Sulphate Tablets. *IJPRS.* 2(1).
- BPOM RI. 2018. *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan No. 34 Tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik.* Jakarta : BPOM RI.
- Chaudhari, R. A., A. Pingle, C. Chaudhari, C. Yewale, and A. Kantilal. 2014. Quality by Design (QBD): An Emerging Paradigm For Development of Pharmaceuticals. *Int. J.Pharm.* 4(2): 138-146.
- Chen, C., S. Li, and C. Qiu. 2016. Standard Operating Procedures: The Devils is in The Detail. *Journal of Long Term Effect of Medical Implants.*
- Dahmash, E. Z., A. Al-khatawi, A. Iyire, H. Al-Yami, T. J. Dennison, and A. R. Mohammed. 2018. Quality by Design (QbD) Based Process Optimisation to Develop Functionalised Particles with Modified Release Propertie Using Novel Dry Particle Coating Technique. *PloS ONE.* 13(11): 1-20.
- Das, P., S. R. Mishra, and B. S. Nayak. 2017. The Colossal Role of QbD and PAT Tools in the Pharmaceutical Process Automation. *Int J Pharma Res Health Sci.* 5(6): 1909-1914.

- Elsie, J. and O. Augustine. 2002. An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Control in Drug Development. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 1(2): 115-122.
- FDA. 1987. *Guidelines on General Principles of Process Validation*. United States: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
- FDA. 2002. *Guidance for Industry, Validation Procedures for Processing of Human Tissue Intended for Transplantation*. United States: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
- FDA. 2005. *Guide to Inspection Validation of Cleaning Processes*. United States: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
- FDA. 2011. *Guidance for Industry, Process Validation: General Principles and Practices*. United States: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
- Gupta, A. and N. K. Fuloria. 2012. Short Review on Quality by Design: A New Era of Pharmaceutical Drug Development. *International Journal of Drug Development and Research*. 4(3): 19-26.
- Jain, K., P. Argawal, and M. Bharkatiya. 2018. A Review on Pharmaceutical Validation and Its Implication. *International Journal of Pharmacy and Biological Science*. 8(2): 117-125.
- Jena, S., G. Arjun, N. V. A. K. Ravipati, D. S. Kumar, and D. Banji. 2010. Industrial Process Validation of Solid Dossage Forms – An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 4(2): 145-153.
- Kanuri, P. 2016. Science and Risk Based Approach to the Process Validation – Link from Quality by Design to Process Validation. *IJPSR*. 7(3): 914-929.
- Kaur, H., G. Singh, and N. Seth. 2013. Pharmaceutical Process Validation: A Review. *The Pharma Innovation Journal*. 4(3): 1-7.
- Lakshmana, P. S., T. N. K. Suriyaprakash, K. Ruckmani, and R. Thirumurugan. 2014. Concepts of Process Validation in Solid Dosage Form [Tablet] An Overview SAJ. *Pharma Pharmacology*. 1(1): 1-12.
- Nikam, U. A., A. V. Jadhav, V. R. Shalunke, and C. S. Magdum. An Overview of Pharmaceutical Process Validation of Solid Dossage Form. *Current Pharma Research*. 3(2): 824-835.
- Paruchuri, R., S. Trivedi, G. Pavuluri, B. Prasanthi, and S. M. Kumar. 2012. Process Validation of Finasteride Tablets. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical, and Biological Sciences*. 2(1): 11-28.

- Patel, C., D. Desai, and A. K. Setha. 2015. Process Validation of Arthemether and Lumefenantrine 80/480 mg Tablet. *Pharma Science Monitor*. 6(1): 233-243.
- Patni, M. P., A. Singh, and A. Kumar. 2013. Review on Process Validation of Fanciclovir 500 mg Tablets. *International Journal of Advances in Pharmacy, Biology, and Chemistry*. 2(3): 569-584.
- PIC/S. 2007. *Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation*. Jenewa: Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.
- Ravikanth, K., K. Anil, T. Deepak, S. Anirudh, H. Sudheer, *et al.* 2015. Quality Assurance by Effective Manufacturing Process Validation. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*. 6(4): 109-113.
- Roy, S. 2012. Quality by design: A Holistic Concept of Building Quality in Pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutical and Biomedical Research*. 3(2): 100-108.
- Sabale, S. and S. Throat. 2021. An Overview on Validation Process in Pharmaceutical Industry. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. 10(6): 95-101.
- Sarvani, V., R. P. Elisha, S. Nama, L. M. Pola, and C. B. Rao. 2013. Process Validation: An Essential Process in Pharmaceutical Industry. *International Journal of Medicinal Chemistry and Analysis*. 3(2): 49-52.
- Satyabratajena, G. Ajun, N. V. Anilkumarravipati, D. Satishkumar, K. R. Vinod, *et al.* 2013. Process Validation: An Essential Process. *Current Pharma Research*. 3(2): 824-835.
- Sharma, T. 2012. Basic Aspects of Process Validation of Solid Oral Dossage Form. *International Journal of Pharmaceutical Erudition*. 1(4): 1-15.
- Sharma, M. and S. Agarwal. 2015. Prospective Validation A Review. *The Pharma Innovation Journal*. 4(3): 1-7.
- Sindhurnag, N., B. Gouthami, L. Madhuri, L. V. Reddy, N. Khrisnaveni, *et al.* 2012. The Concept of Process Validation in Tablet Manufacturing: Review. *Journal of Pharmacy Research*.
- WHO. 1992. *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products, WHO Experts Commite on Spesification for Pharmaceutical Preparation*. Geneva: WHO.

PENDEKATAN QUALITY BY DESIGN (QbD) DALAM VALIDASI PROSES PRODUKSI SEDIAAN TABLET SEBAGAI SALAH SATU ALAT PENJAMINAN MUT

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

8%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	vibdoc.com Internet Source	4%
2	id.scribd.com Internet Source	1%
3	mafiadoc.com Internet Source	1%
4	ijpsr.com Internet Source	1%
5	Submitted to Universitas Pelita Harapan Student Paper	1%
6	biomedres.us Internet Source	1%
7	Madhulika Pradhan, Arun K. Parihar, Deependra Singh, Manju Rawat Singh. "Quality by design and formulation optimization using statistical tools for safe and efficient bioactive loading", Elsevier BV, 2020	1%

Publication

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%