

Strategi Peningkatan Objektivitas Hasil Uji Inspeksi Visual Sediaan Injeksi: Review Jurnal

by Deti Dewantisari

Submission date: 30-Jan-2020 10:23AM (UTC+0700)

Submission ID: 1248540155

File name: Deti_Dewantisari_Literature_Review_hasil_revisi.pdf (173.99K)

Word count: 2678

Character count: 17574

Strategi Peningkatan Objektivitas Hasil Uji Inspeksi Visual Sediaan Injeksi: Review Jurnal

Deti Dewantisari*, Ida Musfiroh

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah, Kec. Jatinangor
Kabupaten Sumedang, Jawa Barat 45363
*Email : detidewantisari@gmail.com

ABSTRAK

Sediaan injeksi merupakan sediaan steril yang mensyaratkan bebas kontaminasi pirogenik, endotoksin, partikulat, stabil secara fisika, kimia, dan mikrobiologi, isotonis, dan isohidris. Salah satu faktor penting untuk memastikan sediaan injeksi terbebas dari partikulat adalah inspeksi visual oleh seorang inspector, keakuratan dari hasil inspeksi visual ini sangat bergantung kepada ukuran partikel dan pengalaman dari inspector. Tujuan *literature review* ini menjelaskan prosedur pelaksanaan inspeksi visual dengan tepat dan tahapan yang dapat dilakukan untuk meningkatkan objektifitas hasil inspeksi, sehingga hasil yang ditetapkan tidak bias. Beberapa metode yang berpengaruh terhadap inspeksi visual ini diantaranya kontras *background* pengujian, cahaya, pergerakan partikel, waktu dan kecepatan inspeksi, waktu istirahat inspector, serta jumlah inspector. Pembuatan analisis bagan pareto yang cacat, pembuatan persetujuan spesifikasi cacat, evaluasi kinerja inspeksi, hingga sertifikasi inspector dapat diterapkan untuk meningkatkan objektifitas dari hasil visual inspeksi. Keputusan hasil inspeksi visual pada akhirnya ditentukan oleh ketelitian, penglihatan dan pengalaman dari seorang inspector.

Kata Kunci : Metode, Inspeksi visual, Inspector, Steril.

ABSTRACT

Injection dosage form are sterile product that must be free of pyrogenic and endotoxin contamination, free of particulates, physically stable, chemically, and microbiologically, isotonic, and isohydric. One of important factor to ensure that the injection product is free from particulates, a visual inspection is carried out by an inspector, the accuracy of the results of this visual inspection is very dependent on the particle size and experience of the inspector. The purpose of this review literature describes the procedures for carrying out visual inspections appropriately and the steps that can be taken to improve the objectivity of the inspection results, so that the results determined are not biased. Some methods that affect this visual inspection include contrasting background testing, light, particle movement, inspection time and speed, inspector break time, and number of inspectors. Making analysis of pareto defective charts, making approval of defect specifications, evaluating inspection performance, and inspector certification can be applied to improve objectivity of visual inspection results. The decision of the result of visual inspection is ultimately determined by the accuracy, vision and experience of an inspector.

Keywords: Method, Visual Inspection, Inspector, Sterile.

PENDAHULUAN

Industri farmasi terus mengalami perkembangan secara cepat, di mana proses produksi obat menjadi lebih kompleks sehingga memungkinkan tingkat produksi yang lebih tinggi dengan bentuk sediaan yang makin beragam. Hal ini berdampak pada peningkatan potensi bahaya dari kualitas produk yang tidak memenuhi spesifikasi, seperti kemasan obat yang tidak konsisten, label yang keliru hingga adanya kontaminasi dalam produk (J Watts, 2016). Salah satu bentuk sediaan yang sering digunakan adalah injeksi, menurut Farmakope Indonesia Edisi IV, injeksi umumnya berupa larutan obat dalam air yang bisa diberikan secara intravena dan dikemas dalam wadah 100 mL atau kurang. Sediaan steril injeksi dapat berupa ampul, ataupun berupa vial. Adapun syarat sediaan steril adalah sterilitas, bebas kontaminasi pirogenik dan endotoksin, bebas partikulat, stabil secara fisika, kimia, dan mikrobiologi, isotonis, dan isohidris (Depkes RI, 1995).

Inspeksi visual merupakan suatu metode untuk mendeteksi adanya partikulat asing dalam sediaan. Tahapan ini merupakan proses yang paling sulit dalam tahapan proses *quality control*. Partikulat dalam sediaan dapat dipengaruhi oleh beberapa

faktor, baik dalam proses produksi, bahan baku, peralatan yang digunakan, maupun kemasan yang digunakan. Adanya partikulat dalam sediaan injeksi dapat menimbulkan bahaya biologis, bahaya yang dapat ditimbulkan antara lain, menyebabkan luka yang dapat memicu terjadinya infeksi dan inflamasi, menstimulasi respon imun tubuh seperti terjadinya alergi atau anafilaksis, tromboemboli hingga timbulnya granuloma paru dan emboli (Bukofzer *et al*, 2015).

Adanya partikulat dalam sediaan injeksi akan menjadikan suatu produk dilakukan *recall*. Pada tahun 2014 terdapat beberapa kasus *recall* yang diakibatkan oleh adanya partikulat dalam produk injeksi, diantaranya : penarikan secara sukarela yang dilakukan oleh Hospira terhadap 1 lot injeksi Lidokain 1% karena adanya partikulat berupa rambut manusia, penarikan oleh Baxter terhadap dua lots larutan Dialisis Peritoneal karena adanya partikulat berupa *Oxidized stainless steel, garment fiber*, PVC, serta penarikan oleh Cubits Pharmaceuticals terhadap lots Cubicin karena adanya partikulat gelas (Sabushing, 2015). Pada Tahun 2014, 55 dari total 337 kasus *recall* disebabkan karena adanya partikel di sediaan parenteral, pada Tahun 2016, terdiri dari 97 laporan *recall* terhadap produk parenteral yang disebabkan oleh adanya

partikel, serta 25 dan 26 kasus *recall* pada tahun 2017 dan 2018 (open FDA database, 2019).

Pelaksanaan inspeksi visual di industri farmasi umumnya masih menggunakan penglihatan manual dari seorang inspector, untuk itu keakuratan dari hasil inspeksi visual ini sangat bergantung kepada ukuran partikel dan pengalaman dari inspector (Charles *et al*, 2015). Ukuran partikel yang mungkin ada pada sediaan berukuran 50-200 mikron. Sedangkan, ukuran probabilitas deteksi oleh seorang inspector terlatih yang memenuhi syarat hanya 4% untuk ukuran partikel 50 mikron, meningkat hingga lebih dari 90% probabilitas deteksinya pada ukuran partikel lebih dari 200 μm (Aldrich *et al*. 2016). Untuk itu, kekurangan penglihatan manusia dalam proses inspeksi harus dipertimbangkan terutama dalam menentukan probabilitas dan kecacatan karena dapat mempengaruhi objektivitas hasil inspeksi visual (Melchore, 2011). *Literature review* ini bertujuan untuk menjelaskan prosedur pelaksanaan inspeksi visual dengan tepat dan tahapan yang dapat dilakukan untuk meningkatkan objektivitas hasil inspeksi, sehingga hasil yang ditetapkan tidak bias.

3

METODE

Metode penulisan yang digunakan pada karya tulis ilmiah ini adalah berupa *Literature Review* yang terdiri dari tahapan pengumpulan hasil studi dan penelitian, pengujian kualitas hasil studi (penelitian), karakterisasi data kuantitatif dan kualitatif, analisis data yang diperoleh, interpretasi hasil studi, dan rekomendasi penelitian lebih lanjut yang dapat dilakukan.

3

Literature Review ini dilakukan dengan mengumpulkan data dari beberapa *Compendial*, dan berbagai jurnal penelitian yang telah dipublikasi baik pada jurnal nasional maupun jurnal internasional. Data-data yang diperoleh mencakup data kualitatif dan data kuantitatif. Data kualitatif yang diperoleh kemudian diolah melalui suatu proses pemilihan dan penyederhanaan data yang disajikan dalam bentuk naratif. Kemudian ditarik kesimpulan secara bertahap dengan mempertimbangkan dan memperhatikan perolehan data. Data kuantitatif yang diperoleh kemudian diolah dengan mendeskripsikan variabel penelitian yang telah diambil dari berbagai sumber studi dengan menarasikan menjadi suatu bentuk paragraf, sehingga data yang dihasilkan memiliki penjelasan yang komprehensif.

PEMBAHASAN

Regulasi dunia mempersyaratkan 100% inspeksi visual untuk produk parenteral terhadap adanya cemaran partikel asing. *United States Pharmacopeia* (USP) menggunakan terminologi “*essentially free*”, bahwa tidak ada sejumlah unit partikulat yang ditemukan melebihi batas maksimal yang telah ditentukan pada produk injeksi yang diperiksa. Sedangkan *European Pharmacopeia* (EP) menggunakan terminologi “*Practically free*” of visible particles, dan *Japanese Pharmacopoeia* (JP) menggunakan terminologi ‘*free from readily detectable foreign insoluble matters*’ (Das, 2017).

Inspeksi visual manual merupakan metode yang digunakan dalam pemeriksaan partikulat. Inspeksi ini dilakukan di bawah kondisi terkendali dengan melihat isi kemasan tertutup. Pelaksanaan inspeksi visual dilakukan oleh seorang inspector, dimana seorang inspector menentukan tingkat kualitas dan keberhasilan dari proses inspeksi visual. Sebagai standar minimum seorang inspector harus memiliki pengelihan yang baik, teliti, tidak buta warna, serta terlatih (Das, 2017).

Beberapa faktor yang berpengaruh terhadap pelaksanaan inspeksi visual dan hasilnya yaitu :

1. Kontras antara cacat yang terdeteksi dan latar belakang item

Telah dipersyaratkan dalam semua Farmakope untuk inspeksi digunakan latar belakang hitam dan putih. Latar belakang hitam dan putih mampu memberikan kontras yang dapat membantu mata untuk mendeteksi partikel dan kecacatan kemasan. Peningkatan kontras akan membuat mata dapat lebih sensitif dalam melihat partikulat, sehingga lebih mudah untuk membedakan dan meningkatkan probabilitas cacat yang dapat terdeteksi. Direkomendasikan untuk penggunaan latar belakang yang tidak mengkilap agar menghindari pantulan yang dapat mengganggu pengamatan (Shabushnig dan Katayama, 2015).

2. Pencahayaan pada saat proses deteksi

Untuk dapat melihat suatu objek diperlukan sumber cahaya oleh mata. Lampu lucutan (fluoresens) sering digunakan sebagai sumber cahaya, selain itu dapat digunakan pula lampu pijar, dan LED (Shabushnig dan Katayama, 2015).

Pencahayaan yang digunakan merupakan cahaya baur tidak langsung

(diffuse). Pencahayaan umumnya dilakukan dari arah atas obyek yang diinspeksi. Diperlukan pencahayaan melewati isi wadah dari arah bawah untuk beberapa kasus tertentu. Misalnya, untuk larutan atau wadah yang berwarna kuat. Pencahayaan dari belakang dengan melewati wadah dapat dilakukan untuk inspeksi produk dengan wadah kantung yang fleksibel (Shabushnig dan Katayama, 2015).

USP dan EP merekomendasikan tingkat pencahayaan pada titik inspeksi dalam rentang 2.000-3.750 luks cahaya putih untuk wadah gelas bening. Sedangkan wadah plastic buram atau gelas amber dapat digunakan peningkatan lux hingga 10.000 lux (Shabushnig dan Katayama, 2015).

Untuk pemastian pemenuhan persyaratan intensitas pencahayaan secara berkala harus diukur. Data pengalaman penggunaan jenis lampu yang digunakan dapat dijadikan dasar dalam menentukan frekuensi pemantauan. Frekuensi ini dapat dilakukan mingguan atau dalam interval lebih panjang. Selama sistem pencahayaan masih stabil, pemantauan selama proses inspeksi atau harian tidak diperlukan (Aldrich *et al*, 2016).

Penetapan batas terendah tindakan intensitas pencahayaan, contoh +10% dari

batas terendah kompendial harus ditetapkan untuk dilakukan tindakan koreksi sebelum inspeksi dijalankan di bawah batas rentang (Aldrich *et al*, 2016).

3. Waktu dan kecepatan pada saat pemeriksaan

USP merekomendasikan durasi inspeksi untuk setiap wadah yang adalah 10 detik, dengan latar belakang hitam dan putih masing-masing 5 detik. Waktu yang lebih lama dapat digunakan untuk kemasan yang lebih besar atau lebih kompleks. Waktu yang ditetapkan untuk mengamati suatu obyek akan berdampak pada sensitivitas proses inspeksi, pencarian detail masalah dan waktu keputusan diterima atau ditolak merupakan bagian penting yang harus ditetapkan (USP, 2017).

4. Pergerakan sampel

Pergerakan obyek dalam melakukan proses inspeksi visual dimulai dengan kondisi awal diam, pembalikan, dan penggoyangan. Ada atau tidaknya partikel berat pada latar belakang putih merupakan pengamatan yang dilakukan di awal dengan melihat partikel yang mungkin terendap di dasar kemasan. Selanjutnya, kemasan dibalik, setiap partikel dari sisi dibilas atas kemasan sehingga terbawa aliran cairan. Untuk membuat partikel halus bergerak

1 kemasan dimiringkan hingga membentuk sudut 45° dan digoyang perlahan. Dalam pergerakan kemasan perlu diperhatikan gelembung udara yang mungkin terbentuk. 1 Munculnya gelembung dapat menyebabkan jumlah unit yang ditolak secara keliru meningkat karena gelembung dan partikel sulit dibedakan. 1 Dalam tiap urutan ini, kemasan dari dasar ke atas diamati untuk dapat mendeteksi dini partikel berat dan memberikan kesempatan gelembung naik. Kecacatan kemasan juga perlu diperiksa untuk mendeteksi adanya retakan, kebocoran, atau penutupan yang tidak tepat. Kemudian urutan tersebut diulangi hingga semua tahap inspeksi selesai dengan menggunakan latar belakang hitam (Sabushing, 2015).

Selain faktor-faktor yang disebutkan diatas terdapat beberapa hal lain yang dapat mempengaruhi hasil inspeksi visual terhadap sediaan. Menurut studi yang dilakukan oleh Shabushing *et al* (1995) pada visual inspection “*Clear Glass Vials using polystyrene and glass spheres*” dihasilkan perbedaan interpretasi probabilitas kecacatan yang cukup signifikan dari beberapa inspector karena adanya perbedaan waktu istirahat.

Proses inspeksi visual yang dilakukan oleh para inspector dari waktu ke waktu juga akan menurunkan probabilitas deteksi, sehingga sangat dibutuhkan waktu istirahat setiap jamnya. Menurut Hoag (1973) umumnya, peningkatan waktu yang diberikan akan berdampak pada peningkatan kecacatan yang terdeteksi, 1 hingga pada titik waktu tertentu mulai terjadi penurunan. Untuk mengurangi subjektifitas dari inspeksi visual dapat dilakukan dengan mengatur waktu inspeksi dan jadwal istirahat secara periodik.

Tabel 1. Contoh Pengaturan Waktu dan Jadwal Inspeksi

No.	Waktu (Jam)	Kegiatan
1.	7:30 - 9:30	Kerja
2.	9:30 - 9:40	Istirahat
3.	9:40 - 11:30	Kerja
4.	11:30 - 12:00	Makan siang
5.	12:00 - 2:00	Kerja
6.	2:00 - 2:10	Istirahat
7.	2:10 - 3:50	Kerja
8.	3:50- 4:00	Wash up time

Adanya waktu istirahat pada waktu tertentu menghasilkan profisiensi deteksi hingga 0,85. Selain itu terdapat sistem baru yang memberikan waktu 5 menit untuk

setiap 30 menit kerja, sistem ini menghasilkan profisiensi hingga 0.6. Pendekatan lain untuk menghilangkan subjektifitas pada inspeksi visual adalah penggunaan banyak inspector, yaitu menggunakan lebih dari satu inspector untuk melakukan pemeriksaan produk yang sama (Hoag, 1973).

Menurut penelitian Waikar (1973) dikatakan bahwa peningkatan jumlah inspector dari satu ke dua, dan dari dua hingga tiga inspektur akan meningkatkan kinerja inspeksi dengan mengurangi jumlah cacat yang diterima. Tetapi meningkatkan jumlah inspector lebih dari tiga tidak mengubah kinerja sistem inspeksi. Sedangkan, Menurut Johnson *et al* (2019) terdapat serangkaian metode untuk meningkatkan keakuratan keputusan lulus / gagal yang dibuat pada inspeksi visual, sehingga akan meningkatkan kualitas dari suatu produk yang mana pada umumnya diabaikan. Metode ini tidak dirancang untuk mengatasi faktor-faktor yang mempengaruhi cacat pada saat deteksi, seperti waktu yang diizinkan untuk inspeksi, keterampilan dan pengalaman inspector, atau visibilitas cacat, tujuan utama adalah untuk mengoptimalkan keakuratan keputusan lulus / gagal yang dibuat selama inspeksi visual. Metodenya yaitu :

5. Analisis bagan pareto yang cacat

Pembuatan bagan pareto berdasarkan frekuensi dan persentase serta jumlah kumulatif cacat, kemudian melakukan survei sederhana terhadap inspector untuk menentukan cacat mana yang paling sulit untuk dievaluasi dan karena itu paling membutuhkan perhatian. Apapun pendekatan yang digunakan, langkah pertama adalah mengidentifikasi cacat yang signifikan dan sering terjadi (Johnson *et al* 2019).

Analisis Pareto dapat digunakan untuk membandingkan jumlah unit yang rusak pada setiap jenis cacat. Bagan ini memungkinkan inspector untuk memprioritaskan cacat berdasarkan frekuensinya (Rathore *et al*, 2009).

6. Persetujuan spesifikasi cacat

Meminta pemangku kepentingan utama, kualitas, produksi dan pelanggan untuk menyepakati definisi dan spesifikasi untuk cacat yang dipilih. Berdasarkan spesifikasi yang akan dilakukan dalam proses atau pada persyaratan produk akhir. Semua yang berkepentingan sebagai pemangku kebijakan harus mencapai kesepakatan tentang definisi cacat dan batas yang diterima sehingga tingkat cacat yang

dapat diterima dan tidak dapat diterima bisa ditentukan sebelum operator dapat bekerja dengan spesifikasi tersebut. Dapat dilakukan dengan cara menunjukkan contoh dari salah satu standar untuk tanda identitas. Dengan mendokumentasikan cacat dengan contoh foto dan deskripsi teknis, menetapkan kriteria yang jelas dan konsisten bagi operator untuk membuat keputusan lulus/gagal (Johnson *et al*, 2019).

7. Evaluasi Kinerja Inspeksi saat ini menggunakan Attribute Agreement Analysis

Penelitian ini memberikan informasi tentang konsistensi keputusan lulus / gagal dari operator. Untuk melakukan penelitian, mintalah sekelompok operator yang representatif mengevaluasi sekitar 30 hingga 40 cacat visual dan kemudian ulangi evaluasi mereka setidaknya satu kali. Dari penelitian ini, dapat dinilai mengenai konsistensi keputusan antar inspector dan menentukan seberapa baik keputusan inspector tersebut sesuai dengan standar yang diketahui atau respons yang benar untuk setiap bagian (Johnson *et al*, 2019).

8. Komunikasikan hasil kepada Operator-per Bagian

Hasil penelitian diatas disampaikan kepada operator dengan jelas dan objektif, yang menunjukkan jenis perbaikan apa yang dibutuhkan. Matriks ini menunjukkan penilaian inspector untuk 20 bagian, dengan kode warna untuk menunjukkan respons yang benar dan salah. Jika seorang inspector lulus dan gagal pada bagian yang sama, maka respons yang salah ditampilkan. Matriks juga menunjukkan jenis respons yang salah: menolak bagian yang dapat diterima atau melewati bagian yang tidak dapat diterima (Johnson *et al*, 2019).

Matriks operator per bagian dengan jelas mengomunikasikan kinerja keseluruhan dari proses inspeksi. Setiap inspector dapat dengan mudah membandingkan tanggapannya dengan inspector lain untuk menilai kinerja relatif. Dengan juga mempertimbangkan kemampuan masing-masing inspector untuk mencocokkan penilaian untuk bagian yang sama. (Johnson *et al*, 2019).

Matriks ini dapat digunakan untuk menentukan apakah respons yang salah disebabkan oleh ketidakpastian tentang cacat (kesepakatan mandiri rendah) atau konsisten penggunaan kriteria yang salah (kesepakatan rendah dengan orang lain). Jika banyak respons yang salah terjadi di kolom sampel

yang sama, tingkat cacat atau cacat itu mungkin tidak memiliki respons standar yang jelas. Secara potensial, pengawas tidak menyepakati definisi atau spesifikasi yang jelas untuk cacat dan mungkin memerlukan pelatihan lebih lanjut untuk menyepakati tingkat keparahan untuk penolakan (Johnson *et al*, 2019; Clemons, 2013).

9. Evaluasi kembali proses

Selanjutnya memberikan pelatihan baru sesuai dengan kebutuhan, evaluasi ulang proses inspeksi dengan mengulangi metode 3 dan 4. Dalam mengukur peningkatan pada proses inspeksi adalah statistik kappa yang mengukur keseluruhan perjanjian antara penilaian dan standar operator. Nilai ini akan memberi tahu anda sejauh mana inspector melewati atau merusak bagian dengan benar (Johnson *et al*, 2019).

10. Menerapkan program sertifikasi Inspector

Untuk mempertahankan tingkat akurasi inspeksi yang tinggi, langkah terakhir dalam meningkatkan inspeksi visual adalah dengan menerapkan sertifikasi dan / atau program audit. Jika tidak ada program semacam itu yang diterapkan, kinerja

inspeksi dapat kembali ke level semula (Johnson *et al*, 2019).

SIMPULAN

Pelaksanaan inspeksi visual dilakukan oleh seorang inspector, dimana seorang inspector menentukan tingkat kualitas dan keberhasilan dari proses inspeksi visual. Sebagai standar minimum seorang inspector harus memiliki pengelihatannya yang baik, teliti, tidak buta warna, serta terlatih. Penurunan subjektivitas hasil inspeksi visual dapat dilakukan dengan memperhatikan parameter-parameter pengujian seperti kontras *background*, cahaya, pergerakan partikel, waktu dan kecepatan inspeksi, waktu istirahat inspector, serta jumlah inspector. Selain itu untuk meningkatkan mengoptimalkan keakuratan keputusan lulus/gagal dari hasil inspeksi dapat dilakukan dengan membuat analisis bagan, dilanjutkan dengan penentuan spesifikasi cacat, evaluasi kinerja, hingga sertifikasi inspector.

Strategi Peningkatan Objektivitas Hasil Uji Inspeksi Visual Sediaan Injeksi: Review Jurnal

ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

12%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

4%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

syx-gf.blogspot.com

Internet Source

8%

2

ifhaa-jasmin.blogspot.com

Internet Source

3%

3

Submitted to Padjadjaran University

Student Paper

3%

4

iwanpharm.blogspot.com

Internet Source

1%

5

media.neliti.com

Internet Source

1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%