

KUPASAN : *OUT-OF-TREND ANALYSIS* PADA INDUSTRI FARMASI

Dinda Arditta, Ida Musfiroh

Program Studi Profesi Apoteker

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

Jalan Raya Bandung Sumedang, Km. 21, Jatinangor, 45363

e-mail: dindaditta@gmail.com

ABSTRAK

Out of trend analysis sebagai salah satu inovasi dan perbaikan berkelanjutan dalam melaksanakan *pharmaceutical quality system* pada Industri Farmasi. *Out-of-trend* dapat dijadikan sebagai pertimbangan dalam melakukan validasi proses ataupun monitoring manajemen siklus produksi untuk memprediksi secara jangka panjang. Sehingga dapat meminimalisir adanya kegagalan dalam memproduksi suatu batch yang berurutan. Hal ini merupakan langkah proaktif dalam mengidentifikasi adanya penyimpangan dalam siklus produksi. Ada beberapa metode dalam menentukan *out-of-trend* salah satunya dengan penggunaan batas *alert* dan batas *action*. Metode penelitian yang digunakan adalah penelusuran studi pustaka menggunakan 25 artikel yang terpilih. Artikel ini ditulis dengan tujuan memberikan gambaran melakukan *out-of-trend analysis* menggunakan *software Statistical process control* pada parameter tertentu beserta aspek yang harus diperhatikan dalam melakukan *out-of-trend analysis*.

Kata kunci : trend, analisis, statistical, process, control, pharmaceutical

ABSTRACT

Out of trend analysis as one of innovation and continuous improvement in implementing pharmaceutical quality system in Pharmaceutical Industry. Out-of-trend can be used as a consideration in conducting process validation or monitoring the production cycle management to predict in the long run. So as to minimize the failure to produce a sequential batch. This is a proactive step in identifying the deviations in the production cycle. There are several methods in determining out-of-trend one of them by using the limit of alerts and action limits. The research method used is the search of literature studies using 25 selected articles. This article was written with the aim of providing an out-of-trend analysis using Statistical process control software on certain parameters and aspects to be considered in out-of-trend analysis.

Keywords: trend, analysis, statistical, process, control, pharmaceutical

Diserahkan: 19 Mei 2018, Diterima 24 Juni 2018

PENDAHULUAN

Out-of-trend (OOT) sebagai salah satu langkah implementasi perbaikan berkelanjutan dalam rangka pelaksanaan *pharmaceutical quality system* pada Industri Farmasi (ICH Committee, 2008). Hasil *out-of-trend* didefinisikan sebagai hasil observasi data yang tidak sesuai dengan tren yang diharapkan, antara perbandingan dengan batch

lain ataupun dibandingkan dengan data sebelumnya dalam satu batch pada studi stabilitas (Binbing, 2017). FDA telah mempublikasikan mengenai panduan dalam mengendalikan *out-of-specification* pada industri farmasi dengan melakukan pendekatan manajemen siklus produksi, diperlukan adanya OOT dalam memprediksi kemungkinan terjadinya OOS dikemudian

hari (Torbovska, 2013). Sehingga OOT ini merupakan bagian penting dari pengaturan siklus hidup dari suatu produk untuk mendeteksi adanya penyimpangan (Davani, 2017). Hingga saat ini belum ada regulasi secara tertulis bagaimana mendeteksi dan mengendalikan OOT ini. Monitoring manajemen siklus produksi berkelanjutan dapat dilaksanakan dengan menggunakan *control charts* atau metode lainnya sehingga dapat memantau jalannya produksi dari bahan awal hingga uji stabilitas pasca pemasaran serta membantu dalam mencari akar masalah saat investigasi (Peraman, 2015). Hal ini dikarenakan pemantauan siklus produksi berkelanjutan yang dilakukan secara statistik (Daniel, 2015), membantu analisis secara proaktif mengidentifikasi penyimpangan *out-of trend* (Raman, 2015). Pendekatan melalui Quality by design masih bisa digunakan sebagai langkah awal dalam melakukan *out-of-trend* analisis (Lee, 2015). Pendekatan Quality by design juga dapat digunakan untuk produk farmasi biologi yang memiliki banyak variasi bioproses (Undey, 2010). Memantau proses produksi menggunakan *statistical process control* diharapkan dapat meningkatkan kualitas produk berkelanjutan (Kano, 2008).

Kegunaan dari *Out-of-trend analysis* digunakan juga sebagai pertimbangan pada validasi proses (Bhaishaikh, 2017), dalam melakukan prediksi jangka panjang sehingga dapat meminimalisir adanya kegagalan dalam bets yang berkelanjutan (Šašić, S., 2018),

out-of-trend juga diperlukan dalam pengujian pemantauan kondisi lingkungan industri seperti kualifikasi air, mikroba (Shintani, 2016), serta prediksi stabilitas obat jadi selama penyimpanan (Mihalovits, 2017). Tujuan studi stabilitas obat dengan *out-of-trend analysis* adalah untuk mengkonfirmasi bahwa profil stabilitas mengikuti tren bets sebelumnya. Hasil yang tidak diharapkan dapat mengindikasikan bahwa bets berada di luar kecenderungan atau bahwa hasilnya tidak sesuai tren (OOT) (Kamper, 2017). Tujuan dari pembuatan artikel ini untuk memberikan gambaran bagaimana melakukan analisis *out-of-trend* menggunakan *software statistical process control* dan aspek yang harus diperhatikan dalam melakukan analisis *out-of-trend*.

METODE

Metode penelitian yang digunakan adalah penelusuran studi pustaka dengan mekanisme pencariannya menggunakan studi pustaka yang valid yaitu *google scholar*. Studi pustaka sebagai sumber data ilmiah merupakan artikel dengan rentang tahun publikasi 2008-2018. Pencarian dilakukan menggunakan kata kunci *pharmaceutical quality system, statistical process control, out-of-trend, out-of-trend analysis, control charts*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Langkah melakukan *out of trend analysis*

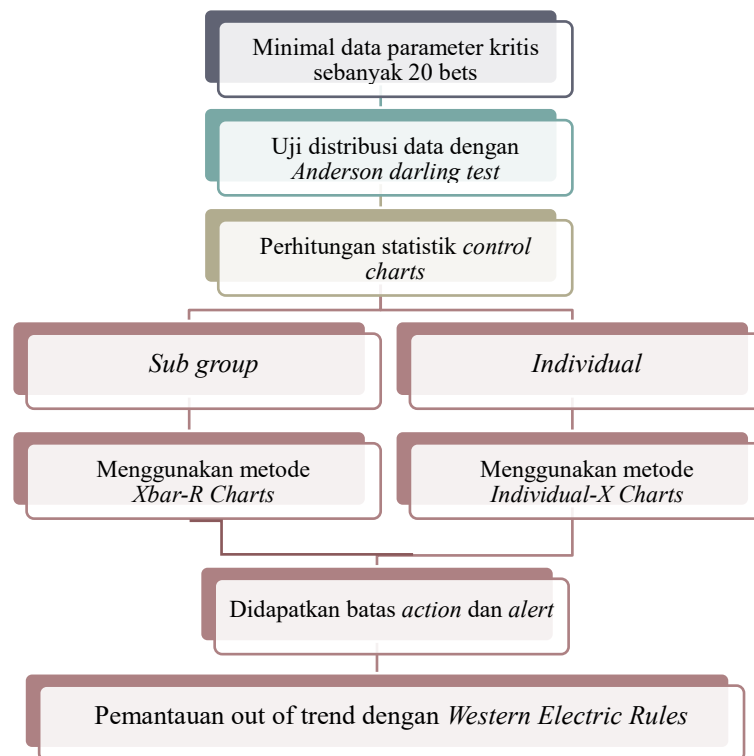
Pembuatan *out-of-trend analysis* dapat dilakukan dengan melakukan pendekatan

berdasarkan *Quality by design* (Lawrence, 2008) :

1. Menentukan target profil kualitas produk
2. Melakukan *design* produk dan proses pembuatannya
3. Identifikasi parameter kritikal, parameter proses dan variasinya
4. Melakukan kontrol produksi untuk memastikan kualitas tetap bermutu

Out-of-trend analysis dilakukan menggunakan metode *control charts* pada aplikasi *software statistical process control*

tool. *Statistical process control* merupakan alat yang dapat digunakan untuk memantau adanya perubahan kondisi dari *bets* yang telah diproduksi (Parkash, 2013). Salah satunya dengan metode *control charts* yang berguna dalam melakukan pemantauan proses produksi menggunakan parameter tertentu (Chang, 2011), tidak hanya digunakan dalam industri farmasi saja (Kourti, 2010), tetapi pada proses produksi lainnya seperti pada hewan (De Vries, 2010). Berikut bagan pembuatan *out-of-trend analysis*:



Gambar 1. Bagan Pembuatan Out-Of-Trend Analysis

Ada dua jenis data yang bisa digunakan dalam melakukan analisis ini yaitu data dengan *subgroup* dan data individual. Terdapat perbedaan metode yang akan digunakan, dimana untuk data dengan *subgroup* menggunakan metode *X-Bar-R*

charts dan untuk data individual menggunakan metode *individual-x-charts*. *Out-of-trend analysis* dilakukan pada parameter-parameter kritis yang mempengaruhi efektivitas dari obat. Beberapa parameter yang digunakan dapat

dilihat pada CPOB dijelaskan dalam POPP, dimana parameter ini tidak boleh dikurangi dan wajib dilakukan yaitu pemerian, uji disolusi pada tablet kapsul dan serbuk, kadar bahan aktif obat, serta uji sterilitas pada produk steril (BPOM RI, 2012). Selain itu parameter tambahan untuk sediaan cair adalah kadar air, pH dan bobot jenis. Sebab parameter ini mempengaruhi stabilitas dari obat.

Minimal jumlah data yang dapat digunakan untuk analisis adalah sebanyak 20 data. Hal ini dikarenakan untuk meminimalisir adanya nilai galat dan hasil yang tidak valid. Apabila dilakukan percobaan menggunakan 3 data, 4 data, dan 5 data akan memberikan hasil *out-of-trend-analysis* yang menunjukkan tidak adanya nilai *out-of-trend*. Hal ini dikarenakan jumlah data yang digunakan tidak dapat untuk dijadikan perbandingan.

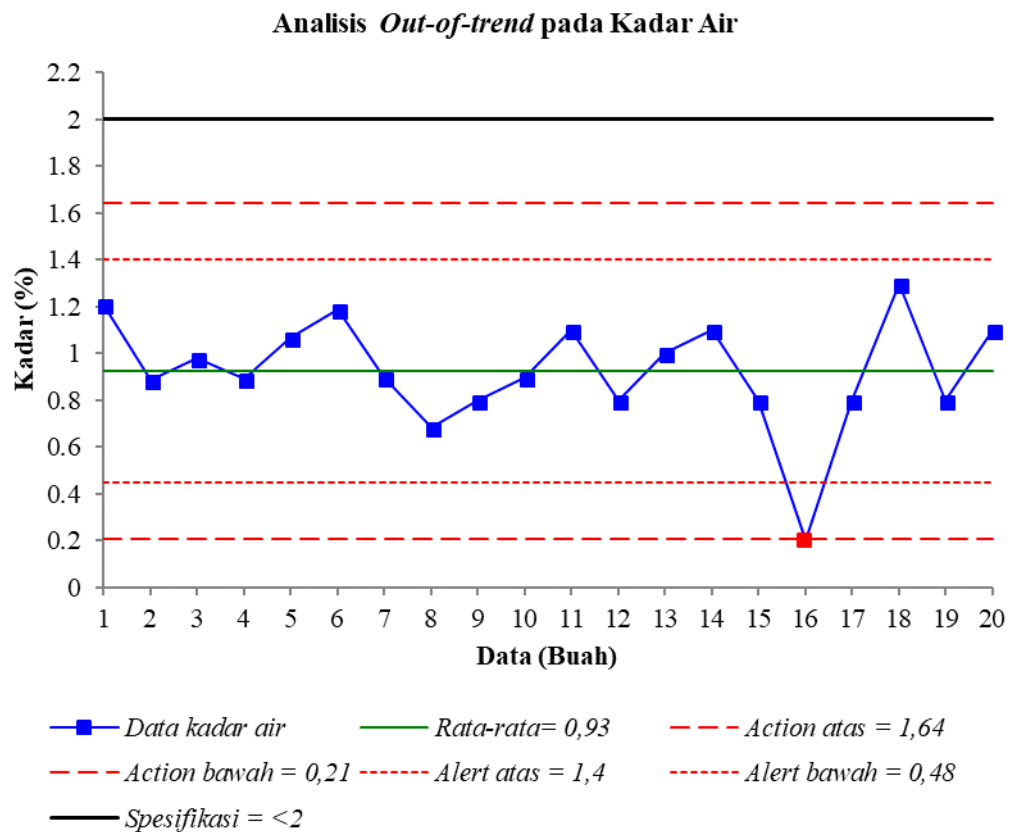
Metode *control charts* pada *software statistical process control tool* dilakukan pada data yang terdistribusi normal. Apabila tidak menggunakan data yang terdistribusi normal memungkinkan terjadinya *false alarm* (Chakraborti, 2008). Dilakukan uji distribusi data menggunakan *Anderson-darling test*. Uji ini sesuai untuk jumlah data yang digunakan berkisar dari 1-1000. Interpretasi hasil dari uji *Anderson-darling-test* yaitu apabila nilai p lebih dari 0,05 maka dikatakan data tersebut terdistribusi normal, sebaliknya bila nilai p kurang dari 0,05 maka data tersebut tidak terdistribusi normal.

Dalam *out-of-trend analysis* perhitungan statistik umum yang digunakan adalah perhitungan standar deviasi (sigma atau SD) dan perhitungan relatif standar deviasi (RSD). Nilai standar deviasi menunjukkan besaran sebaran data yang ada dan seberapa dekat titik individu ke nilai rata-rata data. Selain itu, perhitungan relatif standar deviasi dilakukan untuk melihat ukuran presisi dengan membagi standar deviasi dengan nilai rata-rata data. Persentase RSD ditunjukkan tanpa melihat unit pengukuran, sehingga semakin kecil nilai RSD, maka semakin tinggi presisi pengukuran. Dimana setiap jumlah data memiliki batas RSD masing-masing.

Batas yang digunakan dalam *out-of-trend analysis* ada dua yaitu dengan menggunakan batas *action* dan batas *alert*. Penentuan batas *action* dan *alert* menggunakan (+/-) 3 sigma dan (+/-) 2 sigma. Sigma merupakan nilai standar deviasi. Kegunaan dari batas *action* dan batas *alert* adalah apabila nilai dari data berada dalam rentang batas *action* maka diperlukan tindakan penanganan lebih lanjut sebelum mencapai kondisi *out-of-specification*. Sedangkan batas *alert* apabila nilai dari data berada didalam rentang maka diperlukan perhatian dan pemantauan lebih ketat dan *preventive action* sebelum mencapai batas *action*.

Dilakukan percobaan *out-of-trend analysis* menggunakan data pada kadar air sediaan *Dry Syrup*, dengan jumlah data 20

buah. Apabila jumlah data sudah sesuai dan aplikasi tersebut akan dihasilkan grafik data terdistribusi normal, saat dijalankan analisis seperti dibawah ini :



Gambar 2. Contoh hasil analisis *Out-of-trend* Kadar Air pada produk dry syrup

Intepretasi data dapat dilakukan dengan menggunakan *zone western electric rules* dan ICH Q1A – WHO. ICH Q1A – WHO menyebutkan bahwa dikatakan data memiliki nilai *out-of-trend* yaitu apabila memiliki perbedaan nilai 5% dari bets sebelumnya (Bajaj, 2012). Namun, interpretasi nilai *out-of-trend* dengan menggunakan *zone western electric rules* memiliki keunggulan lebih spesifik karena dapat melihat adanya penyebab variasi dan kemungkinan yang terjadi selama proses produksi (Colin, 2015). Ada 8 peraturan untuk menentukan *out-of-trend* yaitu sebagai berikut (Noskievičová, 2013) :

1. Ada satu data atau lebih yang melebihi nilai 3 sigma atau dua sigma
2. Ada 2 dari 3 data berturut-turut yang berada di zona antara 2 dan 3 sigma
3. Ada 4 dari 5 data berturut-turut berada diantara zona 1 dan 3 sigma
4. Ada 7 data yang berurutan di satu sisi rata-rata
5. Ada 7 data yang berturut-turut meningkat dan menurun
6. Ada 15 data berurutan diatas atau dibawah dari rata-rata masih dalam zona 1 sigma
7. Ada 14 data berturut-turut bergantian naik dan turun

8. Ada 8 data berturut – turut di kedua sisi garis rata-rata tanpa zona 1 sigma

Dari 8 ketentuan tersebut, ketentuan nomor 1 merupakan panduan mutlak dalam menentukan *out-of-trend* sehingga pada pembahasan dibawah, data yang memiliki nilai lebih dari 3 sigma dan 2 sigma disebut sebagai data *out-of-trend*. Sedangkan ketentuan nomor 2 hingga 8 dapat digunakan untuk melihat *pattern non random* untuk mengetahui penyebab variasi dalam proses. Maka intepretaasi dari grafik tersebut pada data 12 dan 21 terdapat nilai *out-of-trend*, hal ini dikarenakan pada data tersebut nilai data yang diberikan masuk ke dalam rentang batas *action* dan batas *alert*. Sehingga diperlukan adanya tindakan pengawasan dan pengamatan lebih ketat sebelum melewati batas *action* dan batas spesifikasi.

KESIMPULAN

Out-of-trend analysis berguna dalam memprediksi suatu penyimpangan dari trend pada Industri Farmasi dengan aspek yang perlu diperhatikan adalah jumlah data, standar deviasi, relatif standar deviasi dan jenis distribusi data.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan penuh rasa hormat, penulis mengucapkan terimakasih kepada Bu Ida Musfiroh sebagai dosen pembimbing dalam menyelesaikan artikel kupasan ini. Penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan,

dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Bajaj, S., Singla, D. and Sakhuja, N., 2012. Stability testing of pharmaceutical products. J App Pharm Sci, 2, pp.129-138.
2. Bhaishaikh, I.m., Chavan, A.v., Kadam, V.p., Desai, S. And Gurav, N.n., 2017. Process Validation: An Essential Process In Pharmaceutical Industry.
3. Binbing, Yu., Zeng, L., Ren, P. And Yang, H., 2017. A Unified Framework For Detecting Out-of-trend Results In Stability Studies. *statistics In Biopharmaceutical Research*.
4. BPOM RI, 2012. Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik. Jakarta.
5. Chakraborti, S., Human, S.W. and Graham, M.A., 2008. Phase I statistical process control charts: an overview and some results. *Quality Engineering*, 21(1), pp.52-62.
6. Chang, Y.M. and Wu, T.L., 2011. On average run lengths of control charts for autocorrelated processes. *Methodology and Computing in Applied Probability*, 13(2), pp.419-431.
7. Colin, J. and Vanhoucke, M., 2015. Developing a framework for statistical process control approaches in project management. *International Journal of Project Management*, 33(6), pp.1289-1300.
8. Daniel, Y. Peng, 2015. Using Control Charts To Evaluate Process Variability. Pqri Annual Meeting North Bethesda, Maryland.
9. Davani, B. Ed., 2017. *pharmaceutical Analysis For Small Molecules*. John Wiley & Sons.
10. De Vries, A. and Reneau, J.K., 2010. Application of statistical process control charts to monitor changes in animal production systems. *Journal of Animal Science*, 88(suppl_13), pp.E11-E24. --
11. ICH Comittee, 2008. Pharmaceutical quality system q10. Current Step, 4.

12. Kamper, N.v.h.l., 2017. A Statistical Decision System For Out-of-trend Evaluation.
13. Kano, M. and Nakagawa, Y., 2008. Data-based process monitoring, process control, and quality improvement: Recent developments and applications in steel industry. *Computers & Chemical Engineering*, 32(1-2), pp.12-24.
14. Kourti, T., 2010. Pharmaceutical manufacturing: the role of multivariate analysis in design space, control strategy, process understanding, troubleshooting, and optimization. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: R&D to Manufacturing*, pp.853-878.
15. Lawrence, X.Y., 2008. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control. *Pharmaceutical research*, 25(4), pp.781-791.
16. Lee, S.L., O'Connor, T.F., Yang, X., Cruz, C.N., Chatterjee, S., Madurawe, R.D., Moore, C.M., Lawrence, X.Y. and Woodcock, J., 2015. Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 10(3), pp.191-199.
17. Mihalovits, M. And Kemény, S., 2017. Methods For Identifying Out-of-trend Data In Analysis Of Stability Measurements—part I: Regression Control Chart. *pharmaceutical Technology Europe*.
18. Noskievičová, D., 2013. Complex Control Chart Interpretation. *international Journal Of Engineering Business Management*, 5, P.13.
19. Parkash, V., Kumar, D. and Rajoria, R., 2013. Statistical process control. *Int. J. Res. Eng. Tech*, 2, pp.70-72.
20. Peraman, R., Bhadraya, K. And Padmanabha Reddy, Y., 2015. Analytical Quality By Design: A Tool For Regulatory Flexibility And Robust Analytics. *international Journal Of Analytical Chemistry*, 2015.
21. Raman, N.v.v.s.s., Mallu, U.r. And Bapatu, H.r., 2015. Analytical Quality By Design Approach To Test Method Development And Validation In Drug Substance Manufacturing. *journal Of Chemistry*, 2015.
22. Šašić, S., Gilkison, A. And Henson, M., 2018. Multivariate Modeling Of Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform (drift) Spectra Of Mixtures With Low-content Polymorphic Impurities With Analysis Of Outliers. *international Journal Of Pharmaceutics*, 536(1), Pp.251-260.
23. Shintani, H., 2016. Validation Study Of Rapid Assays Of Bioburden, Endotoxins And Other Contamination. *biocontrol Science*, 21(2), Pp.63-72.
24. Torbovska, A. And Trajkovic-jolevska, S., 2013. Methods For Identifying Out-of-trend Results In Ongoing Stability Data. *pharmaceutical Technology Europe*.
25. Ündey, C., Ertunç, S., Mistretta, T. and Looze, B., 2010. Applied advanced process analytics in biopharmaceutical manufacturing: Challenges and prospects in real-time monitoring and control. *Journal of Process Control*, 20(9), pp.1009-1018.