

Artikel Review: Intermediate Product Sampling Pattern Planning in the Validation Process

Artikel Review : Perencanaan Pola Pengambilan Sampel Produk Antara pada Validasi Proses

Ayu Nursiti Fatimah^{1*)}, Muchtaridi Muchtaridi²⁾

¹⁾Program Studi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Bandung, Indonesia.

²⁾Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Bandung, Indonesia.

*Author e-mail: ayu.nursiti78@gmail.com

ABSTRACT

The pharmaceutical industry must be able to ensure certainty in the production process through validation throughout the production process. Therefore, it is necessary to carry out process validation to ensure that every parameter and procedure used in each intermediate product production process obtains results that meet the requirements and specifications required. A sample is one of the guidelines in conducting process validation, so it is necessary to plan to determine the collection location based on risk and scientific reasons. This review aims to provide information on the tools used during the sampling process and the number of sample points taken on solid, semi-solid, and non-sterile liquid drug product preparations. Hopefully, this review can be a consideration for the pharmaceutical industry in planning sampling for the intermediate product during process validation. The method used is a library search from databases available online from ScienceDirect and standards from authoritative institutions. The results obtained in this review are tools that can be used in sampling patterns for solid preparations, namely thief samplers, simple bag-sampling spears, and scoop and for liquid and semi-solid non-sterile preparations, dip tubes and weighted containers. In the sampling pattern during the mixing process of the solid, there are 10 locations of sampling. While in the sampling pattern during the process of mixing liquid and semi-solid non-sterile, there are 9 locations of sampling. With this validity, it can represent the consistency of product quality.

Keywords: *Process Validation, Sampling Location, Quality, Pharmaceutical Industry.*

ABSTRAK

Industri farmasi harus dapat memastikan mutu suatu betas dalam proses produksi melalui validasi sepanjang proses produk. Maka dari itu, perlu dilakukan validasi proses untuk memastikan bahwa setiap parameter dan prosedur yang digunakan dalam setiap proses memproduksi produk antara memperoleh hasil yang memenuhi mutu dan spesifikasi yang dipersyaratkan. Pengambilan sampel merupakan salah satu pedoman dalam melakukan validasi proses, sehingga perlu dilakukan perencanaan untuk menentukan titik lokasi pengambilan yang didasarkan pada risiko dan alasan ilmiah. *Review* ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait alat-alat yang digunakan untuk pengambilan sampel, jumlah titik pengambilan sampel pada sediaan padat, semi padat dan non-steril cair.

Diharapkan *review* ini dapat menjadi pertimbangan untuk Industri Farmasi dalam perencanaan pengambilan sampel produk antara pada validasi proses. Metode yang dilakukan yaitu penelusuran pustaka dari *database* yang tersedia secara *online* dari *ScienceDirect* dan standar dari lembaga otoritas. Hasil yang didapat pada *review* ini yaitu alat yang dapat digunakan dalam pola pengambil sampel untuk sediaan padat yaitu *thief sampler*, *simple bag-sampling spears*, dan *scoop* dan untuk sediaan non-steril cair dan semi padat yaitu *dip tubes* dan *weighted container*. Pada pola pengambilan sampel saat proses pencampuran sediaan padat, terdapat 10 titik pengambilan. Sedangkan pada pola pengambilan sampel saat proses pencampuran sediaan non-steril cair dan semi padat, terdapat 9 titik pengambilan. Dengan validasi ini, maka dapat merespresentasikan konsistensi mutu produk.

Kata kunci: *Validasi Proses, Lokasi Pengambilan Sampel, Mutu, Industri Farmasi.*

PENDAHULUAN

Validasi proses merupakan tindakan pembuktian secara terdokumentasi untuk memastikan bahwa setiap parameter dan prosedur yang digunakan dalam setiap proses memproduksi produk antara atau BAO (bahan aktif obat), akan senantiasa secara konsisten memperoleh hasil yang memenuhi atribut mutu dan spesifikasi yang dipersyaratkan. Produk antara merupakan bahan atau campuran bahan yang sudah melewati satu atau lebih tahap pengolahan produksi namun masih terdapat tahap pengolahan selanjutnya (BPOM RI 2018; Loftus BT. 1984; Pandita et al. 2012).

Berdasarkan pendekatannya, validasi proses dibagi menjadi tiga (BPOM RI 2018) yaitu, pendekatan tradisional dimana validasi yang dilakukan terhadap sejumlah bets produk yg diproduksi dalam kondisi rutin untuk memastikan reproduktibilitas yang dilakukan. Jenis validasinya yaitu prospektif dan konkuren. Lalu, Pendekatan proses kontinu dimana validasi yang dilakukan terhadap produk yang dikembangkan berdasarkan pendekatan *Quality by Design*, dan pendekatan hibrida yaitu validasi gabungan pendekatan tradisional dan kontinu yang dapat dilakukan apabila telah terdapat pemahaman yang banyak tentang produk dan proses yang diperoleh dari data riwayat bets (Bt. and Loftus n.d.; Industry n.d.).

Validasi proses dilakukan sebanyak 3 (tiga) bets berturut-turut dengan hasil yang memenuhi parameter persyaratan validasi proses (BPOM RI 2018; K, Gurpreet, and Nimrata 2013). Pengambilan sampel merupakan salah satu pedoman dalam melakukan validasi proses, untuk menjaga kualitas dan efisiensi produk yang diproduksi serta untuk memeriksa efisiensi proses

(Wei et al. 2019). Hal tersebut dapat dinilai dengan mengambil dan menguji sampel yang representatif untuk melihat mutu suatu bets bahan awal. Oleh karena itu pengambilan sampel memiliki peran penting dalam mencapai hasil analisis yang akurat. Rencana dan prosedur pengambilan sampel harus ditetapkan dalam protokol validasi (Thaduvai, Rao, and Jeybaskaran 2012).

Sampel yang diuji merupakan sebagian kecil dari satu bets. Metodologi pengambilan sampel harus dapat memenuhi tujuan dasar pengambilan sampel (Palinkas et al. 2015). Semua prosedur terkait dengan pengambilan sampel harus dilakukan menggunakan peralatan yang sesuai dan dilakukan hati-hati sehingga menghindari terjadinya kontaminasi terhadap sampel (Napoli, C., Marcitrigiano and Montagna 2012). Pengambilan sampel memiliki tujuan tertentu seperti prakualifikasi, persetujuan batch, pengujian rilis bets, dalam proses cek kualitas atau untuk mendapatkan sampel retensi (sampel dicadangkan untuk pengujian di masa mendatang) (Anon 2007; Zameeruddin et al. 2015). Keabsahan kesimpulan secara keseluruhan didasarkan pada pengujian yang dilakukan terhadap sampel yang mewakili satu bets (Levy and Lemeshow 2013).

Pada *review* ini akan dibahas mengenai perencanaan pengambilan sampel produk antara pada validasi proses. Dibuat dengan tujuan untuk memberikan informasi terkait alat-alat yang digunakan saat proses pengambilan sampel, jumlah titik yang diambil, serta titik lokasi saat pengambilan sampel pada sediaan padat, non-steril cair dan semi padat. Hal ini dapat menjadi pertimbangan dalam perencanaan pengambilan sampel produk antara saat validasi proses.

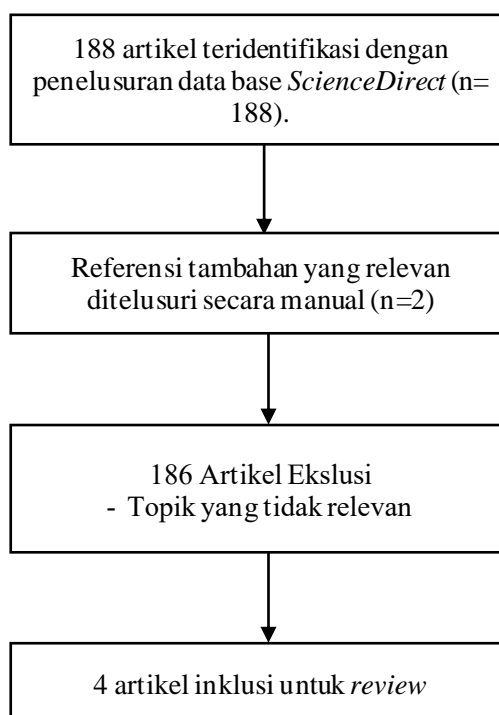
METODE

Metode yang digunakan dalam penyusunan artikel *review* ini yaitu penelusuran Pustaka dari sumber primer dan sekunder, yaitu regulasi dan standar dari lembaga otoritas, jurnal, dan panduan yang berhubungan dengan *Sampling Plan Validation Process*. Data primer yang diperoleh dari jurnal yang kemudian dilakukan skrining jurnal yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir sebagai kriteria. Literatur didapatkan secara online diberbagai jurnal internasional yang diakses dari situs *ScienceDirect* dengan kata kunci "*Sampling*

Plan", "*Process Validation*", dan "*Non-Sterile Liquid, Semi Solid, Solid Drugs Product*". Diperoleh hasil 188 artikel dengan 2 inklusi dan 186 eksklusi dengan kata kunci tersebut di database *ScienceDirect*, lalu dirangkum sedemikian rupa untuk dibuat suatu kesimpulan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut merupakan alat-alat yang dapat digunakan untuk mengambil sampel:



Gambar 1. Diagram alir metode untuk *review*

Tabel 1. Alat Pengambilan Sampel

No	Alat	Fungsi	Referensi
Bahan Cair dan Semi Padat:			
1	<i>Dip tubes</i>	Mengambil sampel bahan cair dan semi padat.	
2	<i>Weighted container</i>	Mengambil sampel dari wadah penyimpanan dan tangki besar, dapat disesuaikan dengan kedalaman yang diperlukan.	
Bahan padat:			
1	<i>Thief sampler</i>	Mengambil sampel bahan padat dengan menembus lapisan serbuk yang berada pada posisi sempit.	(BPOM RI 2012)
2	<i>Simple Bag-Sampling Spears</i>	Mengambil sampel dari kantong-kantong dengan simpel dan cepat.	
3	<i>Scoop</i>	Mengambil sampel dari wadah-wadah kecil.	

Validasi Proses

Validasi proses didefinisikan sebagai pengumpulan dan evaluasi data, dari bagian desain proses melalui komersial produksi, yang menghasilkan bukti ilmiah bahwa suatu proses mampu secara konstan memberikan produk yang berkualitas. Validasi proses melibatkan serangkaian kegiatan yang berlangsung selama siklus hidup produk. Validasi proses terbagi dalam tiga tahap seperti proses desain, kualifikasi proses, dan verifikasi proses lanjutan (Center for Drug Evaluation and Research. 2008; E and AD 2022; FDA Guidelines on General Principles of Process Validation. 1987; Products 2001; WHO Technical Report 2014).

Desain proses dilakukan untuk produksi rutin yang secara konsisten akan menghasilkan produk yang memenuhi atribut kualitas kritisnya, kualifikasi proses untuk menentukan proses tersebut mampu untuk direproduksi secara komersial sehingga semua batasan yang ditetapkan dari parameter proses kritis adalah valid karena tahap ini diperlukan sebelum distribusi komersial suatu produk dan yang terakhir yaitu verifikasi proses lanjutan untuk memastikan bahwa prosesnya tetap dalam keadaan terkendali selama rutinitas produksi (Anon n.d.; Department et al. 2011; Kathiresan et al. 2014; Oechslein and M. S Lazar 2012).

Validasi proses memberikan fleksibilitas dan batasan dalam pengendalian proses produksi dalam pencapaian kualitas dalam produk obat dan mencegah penyimpangan (A and AH 2003). Dokumen yang harus disediakan dalam validasi yaitu rencana induk validasi, protokol validasi, laporan validation, SOP (*Standard Operational Procedure*) (M Sharma and Agarwal 2015; Sharma and Singh 2013).

Semua kegiatan validasi harus direncanakan. Dasar-dasar kunci dari program validasi harus jelas didefinisikan dan didokumentasikan dalam rencana induk validasi atau dokumen yang setara (Edelman et al. 2020; U.S. Food and drug administration 2015).

Pola Pengambilan Sampel

Pada proses validasi, diperlukan rencana tertulis bagaimana proses validasi akan dilakukan, menentukan parameter pengujian, pola pengambilan sampel metode pengujian dan spesifikasi, karakteristik produk, serta peralatan

yang akan digunakan (Pharmaceutical Dosage Form – Saudi Food & Drug Authority 1992; Sharma and Singh 2013). Rencana pengambilan sampel termasuk kedalam protokol validasi (Aleem et al. 2003) yang harus tertulis jelas, dapat dipahami dan rinci yang berisi tentang pola pengambilan sampel, waktu sampling, metode analisis dan juga metode pemantauan (Rajpal, Arya, and Kunwar 2016). Berikut hal yang perlu di perhatikan pada protokol validasi (ISO 3951 1999; J, G, and K 2010; RR et al. 2015):

- Berisi detail tentang titik pengambilan sampel, jumlah total sampel yang akan diambil, frekuensi pengambilan sampel di setiap operasi unit, ini diputuskan berdasarkan peralatan yang digunakan dalam validasi.
- Setidaknya 3 kali pengulangan dari setiap titik pengambilan sampel untuk kepercayaan statistik dari kualitas baik dalam satu betas maupun antar betas.
- Lokasi dari mana sampel akan diambil ditarik dari peralatan apapun harus jelas.

Jumlah sampel yang diambil untuk setiap studi validasi harus didasarkan pada risiko dan alasan ilmiah. Misalnya risiko untuk pasien dari formulasi baru secara signifikan lebih tinggi. Pedoman tersebut harus diperhatikan untuk pengambilan sampel pengisian/pengemasan. Selain itu jika ada kejadian kritis selama proses pengemasan yang dapat mempengaruhi produk, maka pengambilan sampel segera setelah kejadian. Alasan di balik pengumpulan dan/atau pengujian sampel harus diuraikan (FDA Guidance for Industry 2004; H, G, and N 2013; Kavita, G, and S 2013). Apabila ada beberapa usulan teknik dalam metode *sampling*, maka penentuannya dapat diambil berdasarkan analisis dispersi atau analisis varians (ANOVA) (Bodnar, Namieśnik, and Konieczka 2013; Ramsey 1998; Ramsey and Argyraki 1997).

Pola Sampling Untuk Sediaan Non-Steril Cair Dan Semi Padat

Aspek kunci yang harus diperhatikan selama validasi meliputi (FDA Guidance for Industry 2004; Gupta, Garg, and S Aggrwal 2008):

- Jaminan bahwa zat obat dan pengawet yang dilarutkan telah tercampur homogen. sediaan suspensi, berdasarkan sifat formulasinya menimbulkan perhatian khusus untuk

pengambilan sampel dan pengujian karena terdapat pengendapan.

- Untuk suspensi oral, selama transfer untuk proses *filling* dan saat *filling* ada potensi pengendapan selama pembuatan dan penyimpanan. Tergantung pada viskositas, suspensi memerlukan pengadukan terus menerus atau periodik selama pengisian proses.

Pola Sampling untuk Sediaan Padat

Bentuk sediaan padat melibatkan penanganan granul/serbuk. Serangkaian proses yang terlibat dalam pembuatan tablet meliputi

pencampuran serbuk untuk keseragaman lalu diubah menjadi bentuk masa padat baik melalui granulasi basah, granulasi kering atau kompresi langsung (Bhattacharjee, MaitY, and Manna 2013; H et al. 2013; Kavita et al. 2013). Proses yang dilalui yaitu penimbangan, pengayakan, pengadukan atau pencampuran kering, pencampuran basah pengeringan penggilingan dan pengayakan, pencampuran, lapisan kompresi dan pengepakan (C and S 2012; H.S Pahuja 2015). Oleh karena itu banyak kesalahan mungkin timbul di setiap langkah, untuk meminimalkannya kesalahan, maka setiap proses harus divalidasi (Anon n.d.).

Tabel 2. Pola Sampling Untuk Sediaan Non-Steril Cair Dan Semi Padat

Stase Produksi	Panduan Sampling Validasi Proses	Referensi
Pecampuran	Ambil sampel dari <i>drum roller</i> produksi dari atas, tengah, bawah wadah untuk homogenitas API dengan menguji sampel. Jumlah sampel yang akan diambil akan tergantung pada geometri vessel. Ambil dari 9 titik (misalnya satu titik dari atas, tengah dan bawah <i>mixer</i>)	
	<hr/> Lokasi Pengambilan Sampel <hr/> 1. Sisi Kiri-Atas 2. Sisi Kanan-Atas 3. Sisi Atas-Tengah 4. Sisi Kiri-Tengah 5. Sisi Kanan-Tengah 6. Sisi Tengah-Tengah 7. Sisi Bawah-Kiri 8. Sisi Bawah-Kanan 9. Sisi Bawah-Tengah <hr/>	(FDA Guidance for Industry 2004)
	Catatan: sampel yang memadai harus diambil dari setiap lokasi pengambilan sampel untuk memungkinkan pengujian yang ditentukan, bersama dengan penyelidikan OOS (<i>Out-of-Specification</i>) atau hasil yang tidak diharapkan (Kumar and Vishal Gupta 2015).	

Tabel 3. Pola Sampling Untuk Sediaan Padat

Stase Produksi	Panduan Sampling Validasi Proses Secara Umum	Referensi
----------------	--	-----------

Pencampuran	Sampel diambil dari 10 titik pada mesin pencampur.	(BPOM RI 2012)											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="644 215 986 248">Lokasi Pengambilan Sampel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td data-bbox="580 253 772 286">1. Sisi Kiri Atas</td></tr> <tr><td data-bbox="580 291 820 324">2. Sisi Atas Tengah</td></tr> <tr><td data-bbox="580 329 810 362">3. Sisi Kanan Atas</td></tr> <tr><td data-bbox="580 367 807 400">4. Sisi Kiri Tengah</td></tr> <tr><td data-bbox="580 405 858 439">5. Sisi Tengah-Tengah</td></tr> <tr><td data-bbox="580 443 842 477">6. Sisi Tengah Kanan</td></tr> <tr><td data-bbox="580 481 890 515">7. Sisi Bawah (Dasar)-Kiri</td></tr> <tr><td data-bbox="580 519 944 553">8. Sisi Bawah (Dasar)-Tengah</td></tr> <tr><td data-bbox="580 557 938 591">9. Sisi Bawah (Dasar)- Kanan</td></tr> <tr><td data-bbox="580 595 1008 629">10. Posisi Bawah Tengah Pengaduk</td></tr> </tbody> </table>	Lokasi Pengambilan Sampel	1. Sisi Kiri Atas	2. Sisi Atas Tengah	3. Sisi Kanan Atas	4. Sisi Kiri Tengah	5. Sisi Tengah-Tengah	6. Sisi Tengah Kanan	7. Sisi Bawah (Dasar)-Kiri	8. Sisi Bawah (Dasar)-Tengah	9. Sisi Bawah (Dasar)- Kanan	10. Posisi Bawah Tengah Pengaduk	
Lokasi Pengambilan Sampel													
1. Sisi Kiri Atas													
2. Sisi Atas Tengah													
3. Sisi Kanan Atas													
4. Sisi Kiri Tengah													
5. Sisi Tengah-Tengah													
6. Sisi Tengah Kanan													
7. Sisi Bawah (Dasar)-Kiri													
8. Sisi Bawah (Dasar)-Tengah													
9. Sisi Bawah (Dasar)- Kanan													
10. Posisi Bawah Tengah Pengaduk													
Pencampuran	<p data-bbox="485 680 1145 748">Catatan: jumlah sampel : 3 x berat 1 tablet dari masing-masing lokasi dan dianalisis.</p> <ul data-bbox="485 752 1145 1413" style="list-style-type: none"> - Ambil minimal 10 titik dari <i>blender mixer</i> pada tiga tingkat yang berbeda yaitu atas, tengah dan bawah. Pertimbangkan geometri peralatan saat menetapkan lokasi pengambilan sampel di dalam peralatan <i>mixing</i>. - Lokasi sampel harus mencakup area kritis, seperti titik mati yang diketahui. Untuk <i>blender tumbling</i> (misalnya <i>V-blender, double cones, mixer drum</i>) ambil sampel setidaknya dua kedalaman di sepanjang sumbu blender. Untuk blender konvektif (misalnya <i>ribbon blender</i>), ambil sampel setidaknya 20 titik untuk memasukkan sudut dan area pembuangan. - Ambil 3 sampel dari setiap titik untuk memastikan tersedianya sampel yang cukup, - Jika peralatan <i>mixing</i> atau konfigurasi sampling menghambat pengambilan sampel langsung dari <i>blender</i>, sampel dosis satuan dapat diambil dari setidaknya 10 titik dari aliran pembuangan atau dari wadah penampung akhir (<i>drum</i> atau <i>bin</i>). 	(FDA Guidance for Industry 2004)											
Pola Sampling berdasarkan Alat Mixer													
<i>Rapid Mixer Grinder</i>	Sampel diambil dari 5 titik pada mesin pencampur.												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="644 1565 986 1599">Lokasi Pengambilan Sampel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td data-bbox="596 1603 895 1637">1. Bagian Kiri dari Mesin</td></tr> <tr><td data-bbox="596 1641 932 1675">2. Bagian Kanan dari Mesin</td></tr> <tr><td data-bbox="596 1680 963 1713">3. Bagian Belakang dari Mesin</td></tr> <tr><td data-bbox="596 1718 932 1751">4. Bagian Depan dari Mesin</td></tr> <tr><td data-bbox="596 1756 948 1789">5. Bagian Tengah dari Mesin</td></tr> </tbody> </table>	Lokasi Pengambilan Sampel	1. Bagian Kiri dari Mesin	2. Bagian Kanan dari Mesin	3. Bagian Belakang dari Mesin	4. Bagian Depan dari Mesin	5. Bagian Tengah dari Mesin	(Inspectorate 2009; Sayeed and Goyal 2017)					
Lokasi Pengambilan Sampel													
1. Bagian Kiri dari Mesin													
2. Bagian Kanan dari Mesin													
3. Bagian Belakang dari Mesin													
4. Bagian Depan dari Mesin													
5. Bagian Tengah dari Mesin													
<i>Conta Blender</i>	Sampel diambil dari 5 titik pada mesin pencampur.												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="644 1872 986 1906">Lokasi Pengambilan Sampel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td data-bbox="549 1910 1066 1977">1. 2 inci dari dinding sisi kiri atas. 2 cm dibawah permukaan atas <i>powder bed</i>.</td></tr> <tr><td data-bbox="549 1982 1066 2051">2. 2 inci dari dinding sisi kiri atas, bagian tengah <i>powder bed</i>.</td></tr> </tbody> </table>	Lokasi Pengambilan Sampel	1. 2 inci dari dinding sisi kiri atas. 2 cm dibawah permukaan atas <i>powder bed</i> .	2. 2 inci dari dinding sisi kiri atas, bagian tengah <i>powder bed</i> .	(Practice. 1996; Sayeed and Goyal 2017)								
Lokasi Pengambilan Sampel													
1. 2 inci dari dinding sisi kiri atas. 2 cm dibawah permukaan atas <i>powder bed</i> .													
2. 2 inci dari dinding sisi kiri atas, bagian tengah <i>powder bed</i> .													

3. 2 inci dari dinding sisi kanan atas, 2 cm dibawah permukaan atas *powder bed*.
4. 2 inhi dari dinding sisi kanan-tengah, ditengah permukaan *poweder bed*.
5. 2 inci dari bagian bawah-tengah, 2 cm diatas permukaan atas *powder bed*.

Product Container

Sampel diambil dari 5 titik pada mesin pencampur.

Lokasi Pengambilan Sampel

1. 2 inci dari dinding sisi kiri atas *Conta blender* kira-kira. 2 inci di bawah permukaan atas *powder bed*.
2. 2 inci dari dinding sisi kanan atas *Conta blender* kira-kira. 4 inci di bawah permukaan atas *powder bed*.
3. 2 inci dari dinding sisi kiri-tengah *Conta blender* kira-kira, 4 inci di bawah dari permukaan tengah *powder bed*.
4. 2 inci dari dinding sisi tengah-kanan-belakang *Conta blender*, 2 inci di bawah dari permukaan tengah *powder bed*.
5. 5 inci dari semua dinding samping *Conta blender*, 2 inci di atas permukaan bawah *powder bed*.

(Evans 1998;
Sayeed and Goyal
2017)

SIMPULAN

Validasi proses dilakukan untuk meyakinkan bahwa proses yang akan dilakukan dalam pola yang ditentukan dapat menjamin konsistensi kualitas produk akhir. Pada protokol validasi, alat pengambilan dan pola pengambilan sampel harus ditentukan secara tepat untuk merespresentasikan konsistensi mutu produk. Alat yang dapat digunakan dalam pola pengambil sampel untuk sediaan padat yaitu *thief sampler*, *simple bag-sampling spears*, dan *scoop* dan untuk sediaan non-steril cair dan semi padat yaitu *dip tubes* dan *weighted container*. Pada pola pengambilan sampel saat proses pencampuran sediaan padat terdapat 10 titik pengambilan dengan jumlah sampel 3 x berat 1 tablet dari masing-masing lokasi dan dianalisis. Sedangkan pada pola pengambilan sampel saat proses pencampuran sediaan non-steril cair dan semi padat, terdapat 9 titik pengambilan. Jumlah setiap sampel yang diambil untuk studi validasi harus didasarkan pada risiko dan alasan ilmiah

REFERENSI

- A, Nash R., and Wachter AH. 2003. *Pharmaceutical Process Validation*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker.
- Aleem, H., Y. Zhao, S. Lord, T. McCarthy, and P. Sharratt. 2003. "Pharmaceutical Process Validation: An Overview." *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part E: Journal of Process Mechanical Engineering* 217(2):141–51. doi: 10.1243/09544080376612801.
- Anon. 2007. "Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation." *I J P R N*.
- Anon. n.d. *Quality Assurance of Pharmaceuticals: A Compendium of Guidelines And Related Materials*. 105th ed.
- Anon. n.d. *Quality Management System – Process Validation Guidance GHTF/SG3/N99-10:20 04*. 2nd ed.
- Bhattacharjee, D., S. MaitY, and A. Manna. 2013. "Industrial Application of Process Validation in the Development and Scale-Up of

- Pharmaceutical Tablet Dosage Form of a Low Dose Containing Drug and a High Dose Containing Drug." *J P S T* 3(3):570–73.
- Bodnar, Małgorzata, Jacek Namieśnik, and Piotr Konieczka. 2013. "Validation of a Sampling Procedure." *TrAC - Trends in Analytical Chemistry* 51(November 2018):117–26. doi: 10.1016/j.trac.2013.06.011.
- B POM RI. 2012. *Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik 2012 Jilid II*. Jakarta: B POM RI.
- B POM RI. 2018. *Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik*. Jakarta: B POM RI.
- Bt., Dietrick JM, and Loftus. n.d. *Regulatory Basis for Process Validation*. edited by 3rd. United States.
- C, Oechslein, and Lazar M. S. 2012. "Rocess Validation from View Report of the FDA, Maas & Peither AG – GMP Publishing." *LOGFILE*, 3.
- Center for Drug Evaluation and Research. 2008. "Guidance for Industry on General Principles and Practices of Process Validation."
- Department, U. S., Food and Drug of Health and Human Services, Centre for Drug Evaluation and Administration, Centre for Biologics Evaluation Research (CDER), Centre for Veterinary and Research (CBER), and Medicine (CVM). 2011. "Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices."
- E, Jatto, and Okhamafe AD. 2022. "An Overview of Pharmaceutical Validation and Process Controls in Drug Development." *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 1(2):117.
- Edelman, Alexandra, John Grundy, Sarah Larkins, Stephanie M. Topp, David Atkinson, Regional Training, Hub Lead, Bhavini Patel, Edward Strivens, Older Persons, Subacute Services, Nishila Moodley, Maxine Whittaker, Veterinary Sciences, Top End, Health Service, Royal Darwin Hospital, Rocklands Drive, and Hinterland Hospital. 2020. "Review Article Abstract : Full Article :." 20(4).
- Evans, P. K. 1998. "Streamlining Validation." *Pharmaceutical Technology Europe* 10(12):48–52.
- FDA Guidance for Industry. 2004. *Standard Operating Procedures CGMP*. United States: Food and Drug Administration.
- FDA Guidelines on General Principles of Process Validation. 1987. "Division of Manufacturing and Product Quality."
- Gupta, G. D., R. Garg, and S Aggrwal. 2008. "Guidelines on General Principles of Validation: Solid Liquid and Sterile Dosage Forms,." 6(1):28–33.
- H.S Pahuja. 2015. . "A Review on Pharmaceutical Process Validation." *International Journal of Pharmacy* 3(7):56–58.
- H, Kaur, Singh G, and Seth N. 2013. "Pharmaceutical Process Validation: A Review." *JDDT* 3(4).
- Industry, Guidance for. n.d. "Process Validation: General Principles and Practices." 2011.
- Inspectorate, Health Canada /. Health Products and Food Branch. 2009. "Validation Guidelines for Pharmaceutical Dosage Forms."
- ISO 3951. 1999. "Sampling Procedures for Inspection by Attributes."
- J, Satyabrata, Arjun G, and Ravipati A. K. 2010. "Industrial Process Validation of Solid Dosage Forms." *Overview Int. J. Pharma Sci Rev And Res* 4(2):145–48.
- K, Harpreet, S. Gurpreet, and S. Nimrata. 2013. "Pharmaceutical Process Validation : A Review." *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 3(4):189–94.
- Kathiresan k, Moorthi C, Prathyusha Y, and B. Gade. 2014. "An Overview of Pharmaceutical Validation; Research Journal of Pharmaceutical." *Biological and Chemical Sciences; ISSN: 0975-8585* 1(4).
- Kavita, Khurana G, and Chaudhary S. 2013. "Process Validation of Solid Dosage Form: A Review." *Pharma Science Monitor, An International Journal of Pharmaceutical Sciences* 4(4):390–91.
- Kumar, Kotha Arun, and N. Vishal Gupta. 2015. "Handling of out of Specification Results." *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance* 6(2):38–44.
- Levy, P. S., and S. Lemeshow. 2013. "Sampling Of Populations: Methods and Applications." *John Wiley & Sons*.
- Loftus BT. 1984. "The Regulatory Basis for Process Validation. Pharmaceutical Process Validation."
- M Sharma, and S. Agarwal. 2015. "Prospective Validation: A Review." *The Pharma Innovation* 4(3):1–7.
- Napoli, C., Marcitrigiano, V., and M. T. Montagna. 2012. "Air Sampling Procedures to Evaluate Microbial Contamination: A Comparison between Activea and Passive Methods in

- Operatiob Theaters." *BMC Pub Health*. 12(1):594.
- Oechslein, C., and M. S Lazar. 2012. "Process Validation from View Report of the FDA, Maas & Peither AG – GMP."
- Palinkas, L. .., S. .. Howirtz, C. .. Green, J. .. Wisdom, N. Duan, and K. Hoagwood. 2015. "Purposeful Sampling for Qualitative Data Collection and Analysis in Mixed Method Implementation Research." *Pol. Ment. Health Serv. . Res.* 42(5):533.
- Pandita, R., AC Rana, Seth N, and Bala R. 2012. "Introduction and General Overview of Pharmaceutical Process Validation A Review." *International Research Journal of Pharmacy* 3(6).
- Pharmaceutical Dosage Form – Saudi Food & Drug Authority. 1992. "Guidelines for Process Validation of Pharmaceutical Dosage Form."
- Practice., South African Guide to Good Manufacturing. 1996. "Pretoria: Medicines Control Council."
- Products, The European Agency for the Evaluation of Medicinal. 2001. "Guidelines on Process Validation."
- Rajpal, Govind, Rajeshwar Kamal Kant Arya, and Nitin Kunwar. 2016. "Basic Concept of Process Validation in Solid Dosage Form (Tablet): A Review." *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 6(4):79–87. doi: 10.22270/jddt.v6i4.1282.
- Ramsey, M. H. 1998. "Sampling as a Source of Measurement Uncertainty: Techniques for Quantification and Comparision with Analytical Sources." *J. Anal Atomic Spectrom.* 13:97–104.
- Ramsey, M. H., and A. Argyraki. 1997. "Estimation of Measurement Uncertainty Form Field Sampling: Implications for the Classification of Contaminated Land." *Sci. Total Environ* 198:243–57.
- RR, Parajuli, Shrestha S, Lamichane S, and Pokhrel P. 2015. "A Review on Pharmaceutical Process Validation of Solid Dosage Form [Tablets]." *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 5(6):1–7.
- Sayeed, Shaziya Y., and Anju Goyal. 2017. "Pharmaceutical Process Validation Approach for Extended Release Tablets: An Overview." *The Pharmaceutical and Chemical Journal* 4(4):9–19.
- Sharma, Sumeet, and Gurpreet Singh. 2013. "Process Validation in Pharmaceutical Industry; an Overview." *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 3(4):184–88. doi: 10.22270/jddt.v3i4.582.
- Thaduvai, Raveendranath, Bodavula Samba Siva Rao, and M. Jeybaskaran. 2012. "Process Validation of Pantoprazole 40mg Tablets." *The Pharma Innovation* 1(5):47–62.
- U.S. Food and drug administration. 2015. "Guide to Inspections of Oral Solid Dosage Forms Pre/ Post Approval Issue for Development and Validation."
- Wei, Xiaolin, Zhitong Zhang, Joseph P. Hicks, John D. Walley, Rebecca King, James N. Newell, Jia Yin, Jun Zeng, Yan Guo, Mei Lin, Ross E. G. Upshur, and Qiang Sun. 2019. "Long-Term Outcomes of an Educational Intervention to Reduce Antibiotic Prescribing for Childhood Upper Respiratory Tract Infections in Rural China: Follow-up of a Cluster-Randomised Controlled Trial." *PLoS Medicine* 16(2):1–20. doi: 10.1371/journal.pmed.1002733.
- WHO Technical Repor. 2014. *Guidelines on the Validation of Manufacturing.*
- Zameeruddin, M., SS Kale, SB Jadhav, VS Kadam, Kadam VS Zameeruddin M, Kale SS, Jadhav SB, and Chaware SS. 2015. "Process Validation of Oral Solid Dosage Form: Tablet – An Overview." *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4(12):358–73.