

**VALIDASI PEMBERSIHAN RESIDU ASETILSISTEIN SETELAH
PEMBERSIHAN PERALATAN PRODUKSI DI INDUSTRI FARMASI PT “MB”**



UNIVERSITAS 17 AGUSTUS 1945 JAKARTA

SKRIPSI

**NATANIEL IVAN
1643050071**

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI ILMU FARMASI
UNIVERSITAS 17 GUSTUS 1945
JAKARTA
2020**

**VALIDASI PEMBERSIH FARMASI PT “MB” AN RESIDU
ASETILSISTEIN SETELAH PEMBERSIHAN PERALATAN PRODUKSI
DI INDUSTRI FARMASI PT MB**



UNIVERSITAS 17 AGUSTUS 1945 JAKARTA

SKRIPSI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana farmasi

NATANIEL IVAN

1643050071

**FAKULTAS FARMASI
PROGRAM STUDI ILMU FARMASI
UNIVERSITAS 17 GUSTUS 1945
JAKARTA
2020**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya sendiri dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nataniel Ivan

Npm 1643050071

Tanda Tangan :



Tanggal :Agustus 2020

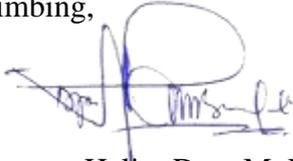
HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :
Nama : Nataniel Ivan
NPM : 1643050071
Program Studi : Ilmu Farmasi
Judul Skripsi : Validasi Pembersihan Residu Asetilsistein Setelah Pembersihan Peralatan Produksi Di Industri Farmasi PT “MB”

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta.

DEWAN PENGUJI

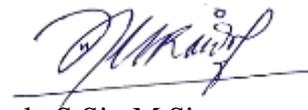
Pembimbing,



apt. Guntoro Halim, Drs., M. Farm., M.H.
NIDN : 0313116503

Penguji,

1.



Zuraida Sagala, S.Si., M.Si.
NIDN : 0301087105

2.

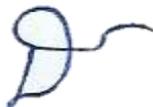


apt. Diah Ramadhani, M.Si.

NIDN : 0322039101

Mengetahui,

Dekan Fakultas Farmasi,



Dr. apt. Diana Laila Ramatillah, M.Farm.
NIDN : 0313048702

Ketua Program Studi Ilmu Farmasi,



apt. Rabima, M.Farm.
NIDN : 0310017103

Ditetapkan : Jakarta

Tanggal : 26 Juli 2020

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai mahasiswa Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Nataniel Ivan
NPM : 1643050071
Fakultas/Jurusan : Ilmu Farmasi
E-mail address : natanielivankantu@gmail.com

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Perpustakaan Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right) atas karya ilmiah :

LKP/KP Tugas Akhir/Skripsi Tesis Artikel jurnal

yang berjudul*) :

**VALIDASI PEMBERSIHAN RESIDU ASETILSISTEIN SETELAH PEMBERSIHAN
PERALATAN PRODUKSI DI INDUSTRI FARMASI PT “MB”.**

beserta perangkat yang diperlukan (bila ada). Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini Perpustakaan Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta berhak menyimpan, mengalih-media/format-kan, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (database), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Internet atau media lain *) :

- secara *fulltext*
- hanya sebatas cantuman bibliografi dan abstrak, karena

untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan atau penerbit yang bersangkutan.

Saya bersedia untuk menanggung secara pribadi, tanpa melibatkan pihak Perpustakaan Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, segala bentuk tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah saya ini.

Demikian pernyataan ini yang saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta

Pada tanggal : Agustus 2020

Penulis,



(Nataniel Ivan)

Mengetahui,
Dosen Pembimbing,



(apt. Guntoro Halim, Drs., M. Farm., M.H)

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nataniel Ivan

NPM : 1643050071

Program Studi : Ilmu Farmasi

Fakultas : Farmasi

Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Nonexclusive Royalty-Free Right) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**VALIDASI PEMBERSIHAN RESIDU ASETILSISTEIN SETELAH PEMBERSIHAN
PERLATAN PRODUKSI DI INDUSTRI FARMASI PT MB.**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya seagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Universitas 17 Agustus 1945

Pada tanggal : Agustus 2020

Yang menyatakan



(Nataniel Ivan)

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis sampaikan kepada Tuhan Yesus Kristus, karena limpahan Berkah dan anugerahnya yang begitu besar kepada penulis sehingga pada akhirnya dapat menyelesaikan Skripsi yang berjudul “Validasi Pembersihan Residu Asetilsistein Setelah Pembersihan Peralatan Produksi di Industri Farmasi PT MB.” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kefarmasian pada Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta.

Penulis menyadari bahwa penulisan Skripsi ini jauh dari sempurna mengingat keterbatasan kemampuan penulis dalam hal pengetahuan, kemampuan dan pengalaman. Sehingga pada kesempatan yang baik ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Dr.apr.Diana Laila Rahmatillah, M.Farm.,Apt selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta.
2. apr.Rabima, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta.
3. apr.Drs. Guntoro Halim, M.farm.,Apt, selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan, arahan dan masukan sehingga Skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
4. Para Dosen dan staf sekretariat Fakultas Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta yang selalu memberikan ilmu dan bimbingan dalam perkuliahan sampai penyusunan skripsi saat ini.
5. Kedua orang tua, Opa, Oma, Adik Olivia serta seluruh keluarga yang telah memberikan kasih sayang, perhatian, semangat, doa, dan dukungan baik moril maupun materil yang tak ternilai harganya.
6. Squad Pak Guntoro, Mustiana, Marini dan Veny yang telah sama-sama menyelesaikan skripsi ini.
7. Keluarga Cemara yang telah memotivasi, memberikan semangat, membantu menuangkan pikirannya dan meluangkan waktunya kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman mahasiswa/i angkatan 2016/2017 yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas semua dukungan dan bantuan yang telah diberikan selama ini kepada penulis.

Menyadari bahwa penulisan dan pelaksanaan skripsi ini tidak luput dari berbagai kekurangan dan kesalahan baik dalam penulisan maupun penggunaan kata-kata. Karena itu dengan rendah hati saya mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan dan perbaikannya, sehingga skripsi ini menjadi lebih baik.

Akhir kata semoga penulisan skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi bidang pendidikan dan penerapan dilapangan serta dapat menambah wawasan bagi pembaca.

Jakarta, Agustus 2020



Nataniel Ivan

ABSTRAK

Nama : Nataniel Ivan
Program Studi : Ilmu Farmasi
Judul : Validasi Pembersihan Residu Asetilsistein Setelah Pembersihan Residu Asetilsistein Setelah Pembersihan Peralatan Produksi di Industri Farmasi PT “MB”

Dosen Pembimbing : apt.Drs. Guntoro Halim,M.Farm,

Perkembangan industri 4.0 mempengaruhi Industri farmasi di Indonesia dan menimbulkan persaingan yang ketat untuk menghasilkan sediaan farmasi yang berkualitas, aman dan berkhasiat. Validasi pembersihan adalah proses yang memastikan bahwa prosedur pembersihan secara efektif menghilangkan pencemaran mikroba dan menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi berdasarkan persyaratan yang telah ditentukan. Asetilsistein adalah turunan N-acetylsteine(NAC) dari asam amino yang terjadi secara alami. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan Validasi Pembersihan residu asetilsistein pada peralatan secara efektif menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi berdasarkan persyaratan yang telah ditentukan dan Membuktikan Metode Spesifik dapat mengkonfirmasi hasil determinasi residu asetilsistein pada peralatan produksi asetilsistein capsule setelah proses pembersihan. Pengujian Parameter yang dilakukan adalah pengamatan visual, pH dan conductivity, Kimia dan *Total organic Carbon(TOC)*. Setiap peralatan yang telah digunakan akan dibersihkan untuk diambil sampel usap dan bilasan. Data kimia dianalisis menggunakan metode spesifik yang telah tervalidasi. Hasil pH adalah 5,4 – 5,8, nilai *conductivity* 0,224 - 1,280 $\mu\text{s}/\text{cm}$, nilai *TOC* 0 -59 ppb. Hasil pengujian parameter menunjukkan bahwa permukaan peralatan yang diamati secara visual bersih secara visual dan tidak ada residu kontaminasi dari produk sebelumnya, memenuhi persyaratan kimia, *pH* dan *conductivity* dan *TOC*. Dari Hasil pengujian ini Metode Spesifik dan Non Spesifik dapat mengkonfirmasi hasil determinasi residu asetilsistein pada peralatan produksi asetilsistein capsule setelah proses pembersihan sesuai dengan persyaratan yang ditentukan dan Validasi Pembersihan residu asetilsistein pada peralatan secara efektif & efisien menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi berdasarkan persyaratan yang telah ditentukan.

Kata kunci : *Asetilsistein, Validasi Pembersihan, Spesifik*

ABSTRACT

Name : Nataniel Ivan
Study Program : Pharmacy Science
Title : Validation of Cleaning of Acetylcysteine Residue After Cleaning of Acetylcysteine Residue After Cleaning of Production Equipment in the Pharmaceutical Industry PT "MB".
Guides : apt.Drs. Guntoro Halim, M. Farm., Apt

The development of industry 4.0 affects the pharmaceutical industry in Indonesia and creates fierce competition to produce quality, safe and efficacious pharmaceutical preparations. Cleaning validation is a process that ensures that cleaning procedures effectively remove microbial contamination and remove residues from the surfaces of equipment and production facilities based on requirements which have been specified. Acetylsteine is an N-acetylsteine (NAC) derivative of a naturally occurring amino acid. This study aims to prove the validation of cleaning acetylcysteine residues on equipment effectively removes residues from the surface of equipment and production facilities based on predetermined requirements and Prove Specific Methods can confirm the results of determination of acetylcysteine residues in acetylcysteine capsule production equipment after the cleaning process. The parameter testing carried out was visual observation, pH and conductivity, chemistry and total organic carbon (TOC). Every equipment that has been used will be cleaned to take swab and rinse samples. Chemical data were analyzed using specific, validated methods. The pH results are 5.4 - 5.8, the conductivity value is 0.224 - 1.280 $\mu\text{s} / \text{cm}$, the TOC value is 0 -59 ppb. The result of the parameter test showed that the observed surface of the equipment was visually clean and there was no residual contamination from the previous product, meeting the chemical, pH and conductivity requirements and TOC. From the results of this test, the Specific and Non Specific Method can confirm the results of the determination of the acetylcysteine residue in the production equipment of acetylcysteine capsules after the cleaning process is in accordance with the specified requirements and Validation Cleaning of acetylcysteine residues on equipment effectively & efficiently removes residues from the surface of equipment and production facilities based on predetermined requirements.

Keywords: *Acetylcysteine, Cleansing Validation*

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS | iii |
| HALAMAN PENGESAHAN | iv |
| LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH | v |
| LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR | vi |
| KATA PENGANTAR | vii |
| ABSTRAK | ix |
| DAFTAR TABEL | xiii |
| DAFTAR GAMBAR | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang Masalah | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 5 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 5 |
| 1.5 Hipotesis | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 6 |
| 2.1 Tinjauan Asetilsistein | 6 |
| 2.1.1. Struktur Asetilsistein | 6 |
| 2.1.2. Monografi Asetilsistein | 6 |
| 2.1.3. Mekanisme Asetilsistein | 7 |
| 2.2. Tinjauan Validasi Pembersihan | 7 |
| 2.2.1. Tinjauan umum Validasi Pembersihan | 7 |
| 2.2.2. Kriteria Pemilihan Produk Validasi Pembersihan | 9 |
| 2.2.3. Metode Sampling Validasi Pembersihan | 14 |
| 2.2.3.1 Visual Inspeksi | 14 |
| 2.2.3.2 Tingkat Pembersihan | 15 |
| 2.2.3.3 Conductivity dan pH | 15 |

| | |
|------------------------------------|-----------|
| 2.2.3.4 Swab / Pengusapan | 15 |
| 2.2.3.5 Rinse / Pembilasan. | 16 |
| 2.3 Tinjauan Umum HPLC | 16 |
| 2.3.1. Prinsip Kromatografi | 16 |
| 2.3.2. Instrumentasi HPLC | 18 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 26 |
| 3.1 Alat dan Bahan | 26 |
| 3.1.1 Alat – Alat yang digunakan | 26 |
| 3.1.2 Bahan – bahan yang digunakan | 26 |
| 3.2 Prosedur Penelitian | 26 |
| 3.2.1 Produk | 26 |
| 3.2.2 Peralatan yang Dibersihkan | 26 |
| 3.2.3 Kriteria Penerimaan | 26 |
| 3.3 Metode Analisis | 31 |
| 3.4 Prosedur Kerja | 32 |
| BAB IV PEMBAHASAN | 36 |
| 4.1 Parameter Visual | 36 |
| 4.2 pH dan Conductivity | 42 |
| 4.3 Parameter Kimia | 44 |
| 4.4 Parameter TOC | 46 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 48 |
| DAFTAR PUSTAKA | 49 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 3.2.3.1 Kriteria Penanda produk | 27 |
| Tabel 3.2.3.2 Hasil Penilaian Resiko | 28 |
| Tabel 4.1 Visual Parameter Hari ke 0 | 37 |
| Tabel 4.1 Visual Parameter hari ke 1 | 39 |
| Tabel 4.2 Parameter pH dan Conductivity | 43 |
| Tabel 4.3 Tabel Residu Bahan Aktif | 45 |
| Tabel 4.4 <i>Total Organic Carbon</i> (TOC) | 47 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 2.1 Struktur bangun Asetilsistein | 6 |
| Gambar 2.2 Cara melakukan pengambilan sampel dengan cara usap. | 15 |
| Gambar 2.3.1 Kromatogram | 17 |
| Gambar 2.3.2 Diagram sistem HPLC | 18 |
| Gambar 2.3.2 Skema penyuntik keluk | 21 |
| Gambar 2.3.3 Skema reciprotating pump | 22 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|---------|
| Lampiran 1 Foto Hasil Pemeriksaan Fisik | 52 |
| Lampiran II Hasil Pemeriksaan Conductivity dan PH. | 65 |
| Lampiran III Hasil Pemeriksaan Kimia. | 71 |
| Lampiran IV Titik Pengambilan Sampel | 83 |
| Lampiran V Sertifikat Analisa Asetilsistein. | 9 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Perkembangan industri 4.0 berpengaruh terhadap Industri farmasi di Indonesia sangat cepat dan memiliki persaingan yang ketat untuk menghasilkan sediaan farmasi yang berkualitas, aman dan berkhasiat. Dalam hal ini industri-industri farmasi akan melakukan validasi terhadap sediaan farmasi, sistem dan fasilitas. Terutama validasi pembersihan yang masih jarang dilakukan oleh industri farmasi, validasi pembersihan memiliki peranan penting untuk mencegah terjadinya kontaminasi dalam pembuatan sediaan farmasi.

Regulasi Food and Drug Administration (FDA) merekomendasikan bahwa prosedur pembersihan dapat digunakan dalam industri farmasi, karena menurut regulasi tersebut ditetapkan bahwa peralatan dan area produksi harus dibersihkan secara menyeluruh setelah proses produksi dilaksanakan. Oleh karena itu, validasi pembersihan adalah proses yang memastikan bahwa prosedur pembersihan secara efektif menghilangkan pencemaran mikroba dan menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi berdasarkan persyaratan yang telah ditentukan. Hal ini dilaksanakan tidak hanya untuk memastikan kualitas produk tetapi juga untuk mencegah kontaminasi silang sesuai persyaratan *World Health Organization (WHO)* dan *Good Manufacturing Practice (GMP)*.(*FDA*, 2014)

Validasi pembersihan terdiri dari tiga kegiatan yaitu, (1) untuk mengkonfirmasi efektivitas prosedur pembersihan, (2) pengembangan dan validasi prosedur pengambilan sampel yang digunakan untuk menghilangkan residu obat dan penentuan batas pencemaran mikroba dan (3) validasi metode analisis untuk mengukur residu dari permukaan peralatan produksi. Dalam validasi pembersihan juga menentukan titik kritis pengambilan sampel dari fasilitas dan peralatan produksi yang kontak langsung dengan produk yang dipilih dan diuji untuk menverifikasi terjadinya kontaminasi produk sebelumnya. Sehingga metode analisis yang digunakan harus peka mendeteksi residu atau cemaran, sederhana dan cepat.(*WHO*, 2005)

Namun, batas yang dapat diterima untuk residu dalam peralatan tidak ditentukan dalam regulasi saat ini. Menurut *FDA*, batas residu harus didasarkan pada kriteria logis, yang melibatkan resiko yang terkait dengan residu produk yang ditentukan . Perhitungan batas

residu yang dapat diterima dan dampak residu maksimum yang diperbolehkan (*MAC*) dari produk aktif dalam peralatan manufaktur harus didasarkan pada dosis terapi, indeks toksikologi dan batas umum (10 ppm).(APIC, 2016)

Penentuan suatu parameter validasi pembersihan memenuhi syarat atau tidak ditentukan oleh metode penilaian *MACO* (*Maximum Allowable Carryover*). Nilai maksimum penerimaan *MACO* adalah 10 ppm (CPOB, 2012).Batas yang dapat diterima untuk residu obat harus memastikan tidak adanya kontaminasi silang untuk betas berikutnya yang diproduksi di dalam peralatan yang terpengaruh. (Rubashvili, *et al* 2018). *MACO* adalah jumlah transfer yang dapat diterima dari produk sebelumnya ke produk yang berikutnya dalam mg. Perhitungan nilai *MACO* didasari *health-base data*, *dosis terapeutik harian*, dan *toksitas* (LD50)

Asetilsistein adalah turunan N-acetylsteine(NAC) dari asam amino yang terjadi secara alami. Senyawa tersebut adalah bubuk Kristal putih dengan rumus molekul $C_5H_9NO_3S$, berat molekul 163,2 sma dan nama kimia N-asetil-L- sistein. Asetilsistein mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 102,0 persen $C_5H_9NO_3S$, dihitung berdasarkan zat yang telah dikeringkan. Asetilsistein adalah obat golongan mukolitik yang disetujui untuk mengobati overdosis parasetamol dan melonggarkan lendir kental pada individu dengan fibrosis kistik atau penyakit paru obstruktif klinis pada pasien dewasa. (Tjay dan Rahardja,2007).

Dalam melakukan validasi pembersihan digunakan metode analisis yang tervalidasi yang memiliki kepekaan untuk mendeteksi residu atau cemaran. Batas deteksi masing-masing metode analisis harus peka dalam batas tertentu untuk mendeteksi tingkat residu atau cemaran yang dapat diterima (BPOM RI, 2012). Terdapat dua jenis metode analisis yaitu metode spesifik dan metode non spesifik. Metode spesifik digunakan untuk mendeteksi komponen yang sudah diketahui sedangkan metode non spesifik digunakan untuk mendeteksi semua komponen yang memberikan respon terhadap metode analisis yang digunakan. Contoh metode analisis spesifik yang dapat digunakan adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) atau HPLC, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), Kromatografi Ion, dan lain-lain. Sedangkan contoh dari metode non spesifik adalah penentuan *Total Organic Compound* (TOC), penentuan pH, dan lain-lain (Kaiser, 2003).

Terdapat dua jenis metode pengambilan sampel dalam melakukan validasi pembersihan yaitu cara usap dan cara bilas (CPOB, 2012). Pada metode pengambilan sampel cara bilas, peralatan produksi dibilas dengan sejumlah air dengan volume yang diketahui lalu air tersebut dianalisis untuk diketahui jumlah residu bahan aktif. Pada metode pengambilan sampel dengan cara usap dilakukan dengan mengusap peralatan produksi pada area tertentu yang diketahui luasnya untuk mendapatkan residu bahan aktif (Kaiser, 2003). Pengambilan sampel dengan cara usap menggunakan batang usap yang dibasahi pelarut secara langsung dapat menyerap residu dari permukaan alat (CPOB, 2012). Kelebihan dari metode pengambilan sampel dengan cara usap adalah dapat menjangkau area peralatan produksi yang sulit untuk dijangkau dan residu bahan aktif yang telah mengering pada permukaan peralatan produksi dapat disampling secara fisik yaitu dengan mengusap residu tersebut (FDA, 2010).

Paramater validasi pembersihan dilihat dari tingkat residu bahan aktif obat, residu bahan pembersih dan kontaminasi Mikroba. Dalam proses produksi terkait produk asetilsistein kapsul di setiap batch nya belum terdapat laporan residu terikut di batch berikutnya, dalam SOP pembersihan peralatan-peralatan yang digunakan memang sudah terdapat cara pembersihan dengan menggunakan detergen dengan cara digosok dan dibilas pada permukaan peralatan. Tetapi belum dijamin berapa kali bilasan dan menggosok permukaan peralatan yang digunakan untuk menjamin bebas residu pada produk batch berikutnya. Maka harus dilakukan Validasi pembersihan yang bertujuan untuk memberikan cara rasional yang terdokumentasi yang solid untuk efisiensi dan konsistensi metode pembersihan yang digunakan dalam menghilangkan semua residu aktif, tidak aktif dan mikroba. (Andy Walsh, 2011).

Asetilsistein telah diidentifikasi sebagai target residu yang berada di antara berbagai zat obat di area produksi berdasarkan tingkat produksi yang tinggi, pendekatan penilaian kasus terburuk. Maka dilakukan Penentuan produk marker di setiap peralatan yang sesuai dengan tingkat risiko produk. Perhitungan tingkat risiko sesuai dengan probabilitas kontaminasi silang (probabilitas) dan tingkat keparahan produk penanda yang dijelaskan dalam tabel di bawah ini untuk masing-masing kriteria keparahan. Penilaian risiko ini dilakukan untuk menentukan produk penanda di setiap kelompok peralatan yang telah ditentukan sebelum pelaksanaan validasi pembersihan. Tujuan ini ditentukan sesuai dengan kemungkinan

kontaminasi silang menggunakan aspek kemampuan bersih dan tingkat keparahan produk marker dengan kriteria penilaian berikut yaitu toksisitas (*ADE / PDE atau LD50*), kelarutan dalam air, warna produk, total bahan aktif per batch, dan dosis terapi terkecil. (*APIC, 2016*).

Dalam perusahaan ini terdapat dua produk yang memiliki formula dan ukuran batch yang sama dan memiliki tingkat produksi yang tinggi diantara produk lain nya yaitu Asetilsistein kapsul dan Nalitik Kapsul Maka perlu dilakukan perhitungan nilai resiko dan tingkat keparahan untuk melakukan validasi pembersihan terhadap produk tersebut, oleh karena itu kedua produk tersebut dipilih sebagai produk marker yang akan dilakukan dalam pelaksanaan validasi pembersihan.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

- 121 Bagaimana Validasi Pembersihan residu Asetilsistein pada permukaan peralatan produksi dapat mengkonfirmasi efisiensi prosedur pembersihan peralatan produksi?
- 122 Bagaimana Metode Spesifik dan non spesifik dapat mengkonfirmasi hasil determinasi residu asetilsistein atau cemaran pada peralatan produksi asetilsistein capsule setelah proses pembersihan?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini dilakukan adalah :

- 131 Membuktikan Validasi Pembersihan residu asetilsistein pada peralatan secara efektif menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi berdasarkan persyaratan yang telah ditentukan.
- 132 Membuktikan Metode Spesifik dan Non Spesifik dapat mengkonfirmasi hasil determinasi residu asetilsistein pada peralatan produksi asetilsistein capsule setelah proses pembersihan.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah :

- 141 Dapat memberikan informasi, data ilmiah dan pemilihan metode analisa yang efektif dan efisien serta valid pada senyawa asetilsistein pada peralatan produksi setelah pembersihan.
- 142 Memberikan referensi kepada industri farmasi dalam validasi pembersihan residu asetilsistein pada peralatan produksi setelah pembersihan.

1.5. Hipotesis

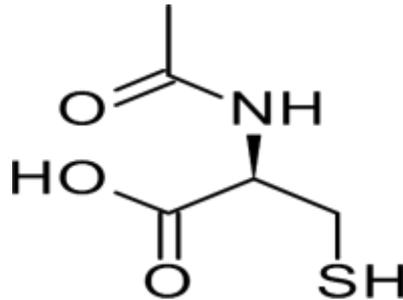
Validasi pembersihan residu asetilsistein pada peralatan produksi setelah pembersihan dapat mengkonfirmasi efisiensi prosedur pembersihan peralatan produksi dan metode HPLC akurat sebagai metode penentuan batas residu asetilsistein.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan tentang Asetilsistein

2.1.1. Struktur Asetilsistein



Gambar 2.1 Struktur bangun Asetilsistein (USP 36,2008)

2.1.2. Monografi Asetilsistein

| | |
|---------------|---|
| Rumus Molekul | : C ₅ H ₉ NO ₃ S |
| Bobot Molekul | : 163,20 |
| Nama Kimia | : L-Cysteine, <i>N</i> -acetyl- <i>N</i> -Acetyl-L-cysteine |
| Persyaratan | : Asetilsistein mengandung tidak kurang dari 98,0 persen dan tidak lebih dari 102,0 persen dari C ₅ H ₉ NO ₃ S, dihitung berdasarkan serbuk kering |
| Pemerian | : Serbuk Kristal berwarna putih |
| Kelarutan | : Larut dalam air, alkohol, alkohol isopropil Acetylpanas, metil asetat, dan etil asetat |

2.1.3. Mekanisme Asetilsistein

Asetilsistein merupakan derivat asam amino alamiah berkhasiat mencairkan dahak dengan mekanisme memutuskan jembatan disulfida, sehingga rantai panjang antara mukoprotein-mukoprotein panjang terbuka dan lebih muda dikeluarkan melalui batuk. Sebagai prekursor glutathion, memiliki aktivitas antioksidan dengan melindungi sel terhadap oksidasi dan perusakan radikal bebas dan mampu memperbaiki gerakan bulu getar (cilia) dan membantu efek antibiotika (doksisisiklin ,amoksisilin dan tiamfenikol). (Tjay dan Rahardja,2007).

2.2. Tinjauan Validasi Pembersihan

2.2.1. Tinjauan Umum Validasi Pembersihan

Validasi Pembersihan adalah proses yang memastikan bahwa prosedur pembersihan secara efektif menghilangkan pencemaran mikroba dan menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi berdasarkan persyaratan yang telah ditentukan. (*CPOB, 2018*). Validasi proses pembersihan di fasilitas farmasi apa pun, bertujuan untuk memberikan rasional yang terdokumentasi yang solid untuk efisiensi dan konsistensi metode pembersihan yang digunakan dalam menghilangkan residu aktif, tidak aktif atau mikroba apa pun.(Andy Walsh, 2011). API yang berbahaya atau sangat peka harus memiliki peralatan / fasilitas khusus, tetapi untuk menetapkan penilaian risiko berbasis kesehatan, jalur fleksibel diberikan untuk penentuan risiko API apa pun berdasarkan studi mekanistik, penting atau klinis yang tersedia, terutama di fasilitas multiproduk.(Sussman et al., 2016). Pendekatan batas tetap seperti (1/1000 dari dosis terapi minimal atau 10 ppm) adalah perwakilan yang buruk dan tidak akan memperhitungkan akumulatif, dosis seumur hidup, usia, berat badan, atau faktor keamanan lainnya yang berbasis kesehatan.(note). Kontaminan atau cemaran dapat bersumber dari bahan aktif obat dari produk sebelumnya, bahan pembersih atau detergen, mikroba dari lingkungan, dan bahan lain (debu, pelumas). Pembersihan dilakukan setelah pembuatan ataupun pengemasan suatu produk. Hasil pembersihan efektif akan menghilangkan sisa residu bahan aktif obat, sisa detergen maupun tingkat cemaran mikroba. Menurut *Guideline* validasi pembersihan target residu sebagai berikut (*APIC, 2016*):

A. Residu Bahan Aktif Obat

Residu zat aktif Penentuan parameter residu bahan zat aktif obat yang akan digunakan biasa disebut dengan senyawa marker. Senyawa marker ini ditentukan dari data tingkat keparahan, kelarutan, toksisitas (LD50), dan dosis terapeutik harian, (POPP, 2012). Kelarutan bahan zat aktif obat mempengaruhi kemampuan bahan pembersih untuk membersihkan alat. Semakin besar kelarutan senyawa *marker* dengan air, maka residu bahan zat aktif obat akan semakin mudah dibersihkan dan sedikit tersisa pada permukaan alat. Bila senyawa *marker* sulit larut dalam air dan alkohol maka dipastikan senyawa tersebut sulit dibersihkan dan semakin memperbesar peluang menjadi senyawa *marker* dalam validasi pembersihan (POPP,2012). Pemilihan pelarut ekstraksi yang tepat merupakan langkah penting dalam metode *sampling*. Untuk memilih larutan ekstraksi yang sesuai, kelarutan residu zat aktif harus dinilai. Berbagai alkohol, air, *buffer*, atau kombinasi dari mereka adalah larutan ekstraksi umum yang digunakan untuk membersihkan residu. (APICC,,2016).

B. Residu Bahan Pembersih

Penggunaan bahan yang cukup beracun untuk tujuan pembersihan untuk residu yang sulit dibersihkan, terutama dalam pembuatan bahan zat aktif. Bahan-bahan pembersih ini merupakan ancaman potensial sebagai kontaminan. Cara efektif untuk menangani tersebut adalah menggunakan agen pembersih dengan toksisitas terendah yang efektif dalam menghilangkan residu dalam situasi pembersihan. Faktor yang samajuga berlaku untuk agen sanitasi yang digunakan untuk membersihkan peralatan.(Andy Walsh, 2011).

C. Kontaminasi Mikroba

Kontaminasi mikroba sangat berbahaya karena kontaminan dapat berkembang bahkan setelah dibersihkan. Faktor penyebab utama adalah penyimpanan peralatan dalam kondisi basah menjadi media alami untuk bakteri dapat tumbuh.(Andy Walsh, 2011).

2.2.2. Kriteria Pemilihan Produk Validasi Pembersihan

Penentuan suatu parameter validasi pembersihan memenuhi syarat atau tidak ditentukan oleh metode penilaian *MACO* (*Maximum Allowable Carryover*). Nilai maksimum penerimaan *MACO* adalah 10 ppm (CPOB,2012).Batas yang dapat diterima untuk residu obat

harus memastikan tidak adanya kontaminasi silang untuk bets berikutnya yang diproduksi di dalam peralatan yang terpengaruh. (Rubashvili, *et al* 2018). *MACO* adalah jumlah transfer yang dapat diterima dari produk sebelumnya ke produk yang berikutnya dalam mg. Perhitungan nilai *MACO* didasari *health-base data*, *dosis terapeutik harian*, dan *toksisitas (LD50)*. (APIC, 2016.). *Maximum Allowable Carryover (MACO)* harus didasarkan pada *Eksposur Harian yang Dapat Diterima (ADE)* atau *Eksposur Harian yang Diizinkan (PDE)* ketika data ini tersedia. Prinsip perhitungan *MACO* adalah Anda menghitung carry-over yang dapat diterima dari produk Anda sebelumnya, berdasarkan *ADE / PDE*, ke dalam produk berikutnya. Berikut metode menghitung kriteria penerimaan :

A. Perhitungan nilai MACO berdasarkan Health-Base data

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

$$ADE = \frac{NOEL \times BW}{1 \times 365 \times 70}$$

$$PDE = \frac{NOEL \times BW}{1 \times 2 \times 3 \times 4 \times 5}$$

Sehingga nilai *MACO* dapat dihitung melalui persamaan berikut :

$$MACO = \frac{ADE \times BW}{PDE}$$

Keterangan :

- *MACO* : Maksimum yang diijinkan; jumlah transfer yang dapat diterima dari produk sebelumnya ke produk yang berikutnya (mg).
- *NOEL* : *No Absorved Adverse Effect Level* (mg/kg/hari)
- *ADE* : *Accetable Daily Exposure Factor*
- *BW* : Berat badan rata-rata orang dewasa (Misal 60 kg)

- UF_c : *Composite Uncertainty Factor* (kombinasi factor-faktor yang mencerminkan interindividual variabilitas, perbedaan antarspesies, ekstrapolasi sub-kronis-ke-kronis, ekstrapolasi LOEL-to-NOEL, kelengkapan basis data
- MF : *Modifying Factor* ; faktor untuk mengatasi ketidakpastian yang tidak tercakup oleh yang lain faktor-faktor.
- PK : *Penyesuaian farmakokinetik*
- TDD_{next} : *Therapeutic Daily Dose* ukuran standar dosis terapeutik harian untuk produk berikutnya (mg/hari)
- MBS_{next} : ukuran betas minimum untuk produk berikutnya (di mana *MACO* dapat berakhir) (mg).

B. Perhitungan Nilai MACO berdasarkan *Therapeutic Daily Dose*

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

- a. Yang kemungkinan bersifat karsinogenik (ADE = 1 μ g/hari)
- b. Senyawa senyawa yang memiliki potensi kuat atau sangat beracun (ADE = 10 μ g/hari)
- c. Senyawa yang tidak mungkin memiliki potensi beracun atau genotoksik(ADE= 100 μ g/hari)
- d. Perhitungan nilai MACO berdasarkan dosis terapeutik harian.

Ketika data dosis toksisitas tidak tersedia dan data dosis terapeutik harian diketahui, perhitungan ini dapat digunakan untuk perubahan proses zat aktif A menjadi zat aktif H.(*APIC Cleaning Validation Guide*-,2016). Tetapkan batas untuk Maximum Allowable Carryover (MACO) sesuai dengan persamaan berikut:

$$\text{MACO} = \frac{\text{LD}_{50} \times \text{TDD}_{\text{next}}}{\text{SF} \times \text{NOEL}}$$

Keterangan :

- SF : *Safety Factor* (biasanya 1000 digunakan dalam perhitungan berdasarkan TDD).
- TDD_{next} : *Therapeutic Daily Dose* ukuran standar dosis terapeutik harian untuk produk sebelumnya (mg/hari)
- Perhitungan nilai MACO berdasarkan toksisitas (LD₅₀)

Jika tidak ada data lain yang tersedia (misalnya ADE, OEL, TDD) dan hanya tersedia data LD50 (misalnya bahan kimia, bahan antara, deterjen), maka MACO dapat didasarkan pada data LD50. Perhitungan ini berdasar NOEL (No Observed Effect Local) disesuaikan dengan persamaan berikut dan hasilnya digunakan untuk pembentukan MACO :

$$\text{NOEL} = \frac{\text{LD}_{50} \times \text{SF}}{2000}$$

Dari nomor NOEL didapat perhitungan MACO sebagai berikut :

$$\text{MACO} = \frac{\text{LD}_{50} \times \text{TDD}_{\text{next}} \times \text{SF}}{\text{NOEL} \times 2000}$$

Keterangan :

- NOEL_{previous} : *No Observed Effect Level*(mg/hari)
- SF_{next} : *Safety Factor*
- LD50 : *Lethal Dose 50*(mg/kg) pada hewan. Identifikasi dari hewan (tikus, mencit, dll) dan rute pemberian penting
- 2000 :konstanta empiris

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

- Topical : 10 -100
- Produk Oral : 100 – 1000
- Parenteral : 1000 – 10000

C. Perhitungan nilai MACO berdasarkan *General limit*

Jika perhitungan MACO menghasilkan angka carryover yang tinggi atau tidak relevan, atau data toksikologis untuk zat antara tidak diketahui, pendekatan batas umum mungkin cocok. Perusahaan dapat memilih untuk memiliki batas atas sebagai kebijakan. Batas umum sering ditetapkan sebagai batas atas untuk konsentrasi maksimum (MAXCONC) dari zat yang terkontaminasi dalam kumpulan berikutnya. Dapat menggunakan persamaan berikut :

$$\text{MACOppm} = \text{MAXCONC} \times \text{MBS}$$

Keterangan :

- MACOppm : Maksimum Pemandangan yang Diizinkan: jumlah yang dapat ditransfer yang dapat diterima dari produk yang diselidiki ("sebelumnya"). Dihitung dari batas ppm umum
- MBS : Ukuran batch minimum untuk produk berikutnya (di mana MACO dapat berakhir)
- MAXCONC : Batas umum untuk konsentrasi maksimum yang diizinkan (kg / kg atau ppm) zat "sebelumnya" dalam kelompok berikutnya.

Misalnya. untuk batas umum 100 ppm: MACO = 0,01% dari ukuran batch minimum (MBS), dan untuk batas umum 10 ppm: MACO = 0,001% dari ukuran batch minimum (MBS). Batas atas umum untuk konsentrasi maksimum suatu zat yang terkontaminasi dalam batch berikutnya (MAXCONC) sering diatur ke 5-500 ppm (100 ppm dalam API sangat sering) dari produk sebelumnya ke produk berikutnya tergantung pada sifat produk diproduksi dari masing-masing perusahaan (misalnya toksisitas, aktivitas farmakologis). Konsep *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) dapat diterapkan untuk perantara atau API tanpa data klinis (mis. Perkembangan awal)

atau toksikologis. Konsep ini mencakup tiga kategori produk dengan data terbatas atau tanpa data :

- Produk yang cenderung bersifat karsinogenik
- Produk yang cenderung kuat dan sangat beracun
- Produk yang kemungkinan besar tidak bersifat karsinogenik, kuat atau sangat toksik

ADE terkait yang direkomendasikan untuk tiga kategori ini masing-masing adalah 1, 10, 100 µg / hari.

2.2.3. Metode Sampling Validasi Pembersihan

Metode Sampling Validasi pembersihan di industri farmasi yang umum digunakan adalah metode swab metode rinse. Area sampel ditentukan secara seksama, untuk mewakili seluruh permukaan alat. Pengambilan sampel harus mencakup metode swabbing, pembilasan, atau alternatif (misal Ekstraksi langsung yang sesuai), untuk mendeteksi residu yang tidak larut dan larut. Metode pengambilan sampel yang digunakan harus mampu mengukur tingkat residu secara kuantitatif pada permukaan peralatan setelah pembersihan dan Pemilihan metode ini ditentukan berdasarkan permukaan yang sulit bersih dari peralatan dan lokasi ini tidak dapat diakses dengan mudah. Oleh karena itu, sebelum memilih metode sampling harus disadari dalam memilih lokasi pengambilan sampel yang diinginkan. Status kebersihan dan validasi prosedur pembersihan diverifikasi berdasarkan kriteria penerimaan yang ditentukan sebelumnya maka perlu diperlukan verifikasi pembersihan sebagai berikut (*APICC, 2016*):

2.2.3.1. Visual Inspeksi

Setelah prosedur pembersihan dilakukan, peralatan harus dikeringkan untuk memungkinkan inspeksi visual. Tidak ada residu yang terlihat. Inspeksi visual harus dilakukan dengan teliti dan personil yang memiliki kemampuan terlatih. Selama inspeksi harus mempertimbangkan hal berikut:

- Permukaan mesin atau peralatan yang berubah warna dan sobek
- Residu padat (untuk peralatan produk akhir yang digunakan pada bagian penyaringan terakhir dan residu juga harus dievaluasi dengan melewati pencucian akhir melalui media filter kasar misal kain bebas serat kemudian dilakukan visual inspeksi).

Inspeksi visual biasanya dilakukan di Level 0 dimana tidak diperlukan validasi pembersihan secara spesifik. (APICC, 2016).

2.2.3.2. Tingkat Pembersihan

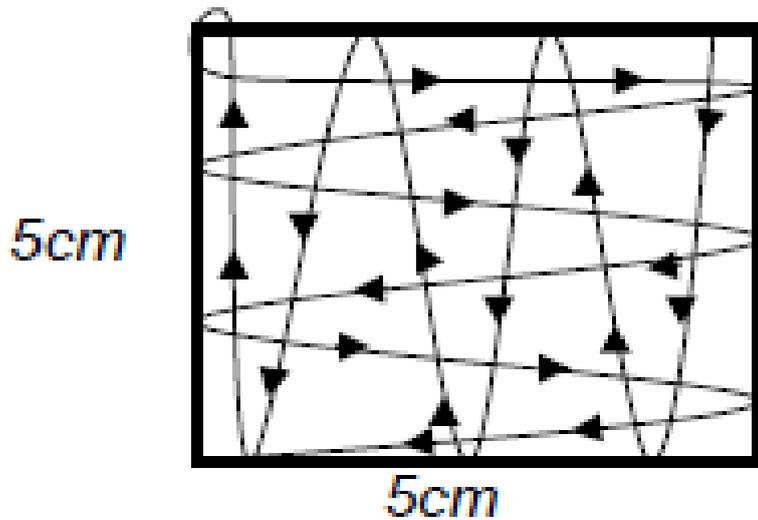
Disarankan bahwa setidaknya tiga tingkat pembersihan dalam produksi produk komersial dapat diterapkan. Pendekatan ini diuraikan dalam tabel di bawah ini, namun harus disebutkan bahwa level tambahan mungkin diperlukan tergantung pada sifat proses dan persyaratan masing-masing perusahaan tetapi harus selalu didasarkan pada penilaian risiko di mana karakteristik produk sebelumnya dan selanjutnya seperti sebagai kelarutan, studi pemulihan, sifat residu, langkah proses, dan lain-lain. harus dipertimbangkan setidaknya kriteria yang susah dibersihkan dan mudah dibersihkan (APICC, 2016).

2.2.3.3. Pemeriksaan Conductivity dan pH

Setelah validasi pembersihan dilakukan, dapat dilakukan verifikasi metode analitik yang lebih sederhana misalnya pemeriksaan conductivity (syarat conductivity $\leq 1,3 \mu\text{s}$) dan pH (syarat pH 5 – 7) terhadap cairan pembilas utama yang digunakan yaitu purified water (PW). (APICC, 2016)

2.2.3.4. Swab / Pengusapan

Pengambilan sampel dengan cara usap menggunakan batang usap yang dibasahi pelarut secara langsung dan dapat menyerap residu dari permukaan alat. Jenis pelarut yang digunakan tergantung dari sifat fisik dan kimia residu. Pelarut yang sering digunakan antara lain air, etanol dan heksan. Sebelum mengambil sampel secara usap dilakukan uji perolehan kembali (*recovery*) dengan larutan yang telah diketahui kadarnya dan dikeringkan pada sebidang area seluas 5 x 5 cm². Setelah diambil secara usap, sampel diperiksa menggunakan metode Analisa yang telah ditetapkan (CPOB,2018.).



Gambar 2.2. Cara melakukan pengambilan sampel dengan cara usap (CPOB, 2012).

2.2.3.5. Rinse / Pembilasan

Pada metode pengambilan sampel cara bilas peralatan produksi dibilas dengan sejumlah air dengan volume yang diketahui lalu air tersebut dianalisis untuk diketahui jumlah residu bahan aktif. Sedangkan pada metode pengambilan sampel dengan cara usap dilakukan dengan mengusap peralatan produksi pada area tertentu yang diketahui luasnya untuk mendapatkan residu bahan aktif (Kaiser, 2003). Pengambilan sampel dengan cara usap menggunakan batang usap yang dibasahi pelarut secara langsung dapat menyerap residu dari permukaan alat (CPOB, 2012). Kelebihan dari metode pengambilan sampel dengan cara usap adalah dapat menjangkau area peralatan produksi yang sulit untuk dijangkau dan residu bahan aktif yang tidak larut air dan telah mengering pada permukaan peralatan produksi dapat disampling secara fisik yaitu dengan mengusap residu tersebut (FDA, 2010).

Worse Case Rating (WCR) berguna untuk memprioritaskan obat mana yang akan dilakukan validasi pembersihan, beberapa aspek dalam WCR diantaranya adalah kemudahan obat untuk dibersihkan dari peralatan produksi (dilihat dari pengalaman selama melakukan pembersihan), kelarutan bahan obat dalam pelarut yang digunakan untuk membersihkan, dosis terapeutik atau data toksisitas (LD50). (APICC,2016).Jika distribusi homogen diasumsikan pada semua permukaan, nilai yang disarankan dapat ditetapkan untuk konten dalam swab. Maksimal pengangkutan yang diizinkan dari satu batch ke batch lainnya dapat ditetapkan berdasarkan mis. ADE, NOEL atau TDD (lihat di atas). Jika total permukaan kontak langsung diketahui,

nilai target untuk kontaminasi per meter persegi dapat dihitung sesuai target pembersihan, Berikut dapat digunakan sebagai informasi dasar untuk persiapan metode analisis dan batas deteksi.

2.3. Tinjauan Umum HPLC

2.3.1. Prinsip Kromatografi

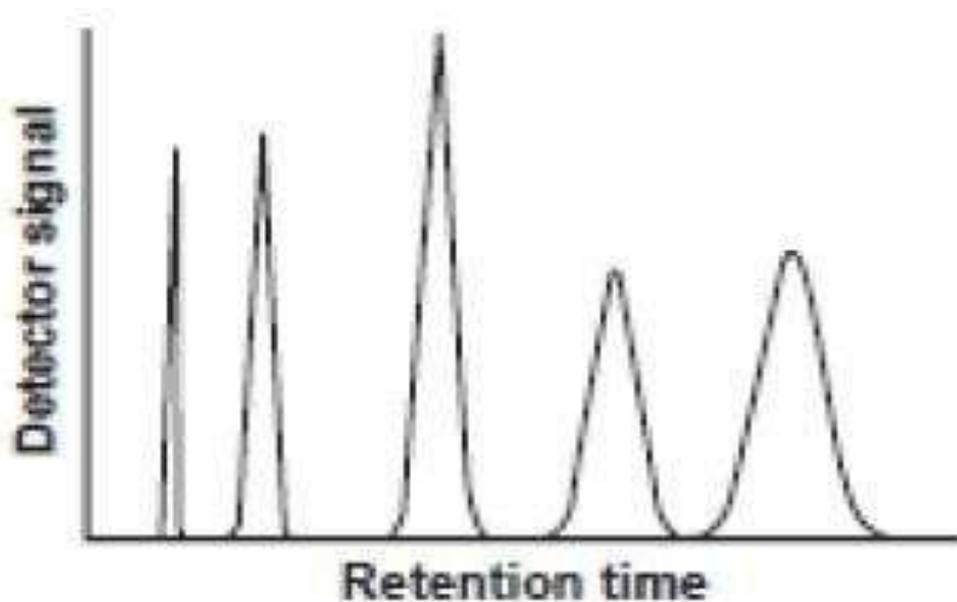
Kromatografi merupakan suatu teknik pemisahan yang menggunakan fase diam (*stationary phase*) dan fase gerak (*mobile phase*). Kromatografi merupakan teknik yang mana solut dan zat-zat terlarut terpisah oleh perbedaan kecepatan elusi, dikarenakan solut-solut ini melewati suatu kolom kromatografi. Pemisahan solut-solut ini diatur oleh distribusi solut dalam fase gerak dan fase diam. (Gandjar dan Rohman, 2014). Salah satu kromatografi cair yang banyak digunakan didalam analisis bidang farmasi yaitu kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) atau lebih dikenal dengan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Kromatografi Cair Kinerja Tinggi merupakan teknik

Analisis kromatografi cair yang digunakan baik dalam analisis kualitatif yaitu dalam bentuk pemisahan senyawa maupun dalam analisis kuantitatif yaitu penentuan jumlah senyawa didalam suatu larutan. Adapun prinsip dari HPLC yaitu suatu sampel berupa larutan diinjeksikan kedalam kolom yang berisi fase diam dan fase gerak, kemudian diberikan tekanan tinggi sehingga fase gerak dapat mengelusi sampel keluar dari kolom dan terdeteksi oleh detector yang kemudian dihasil kromatogram (Charde dkk, 2014). Kelebihan dari teknik

Kromatografi cair kinerja tinggi diantara mempunyai resolusi yang tinggi, kolom yang terbuat dari bahan gelas atau stainless steel dan berdiameter kecil yang bisa memberikan hasil pemisahan yang sempurna, proses analisis berlangsung cepat, tekanan yang diberikan oleh fase gerak relative tinggi, laju alir dapat diatur sesuai kebutuhan (Gupta dkk, 2012). Teknik kromatografi cair kinerja tinggi merupakan

Suatu metode kromatografi cair – cair yang dapat digunakan baik untuk analisis pemisahan maupun analisis secara kuantitatif. Analisis kuantitatif dengan teknik kromatografi cair kinerja tinggi didasarkan pada pengukuran luas area standar. Pada prakteknya, metode perbandingan area standard dan area sampel kurang menghasilkan data

yang akurat bila hanya melibatkan suatu konsentrasi standar. Oleh karena itu, dilakukan dengan menggunakan teknik kurva kalibrasi (Wiji dkk, 2010).



Gambar 2.3.1 Suatu Kromatogram

Kromatografi cair kinerja tinggi merupakan suatu metode yang sensitive dan akurat untuk penentuan kuantitatif serta baik untuk pemisahan senyawa yang tidak mudah menguap seperti asam amino, protein, pestisida, dan lain lain (Skoog, 2007). Pemisahan dengan HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) mempunyai beberapa keuntungan dibandingkan dengan metode konvensional seperti waktu analisis yang cepat, biaya yang rendah, dan kemungkinan untuk menganalisis sampel yang tidak stabil (Ishii, 1988).

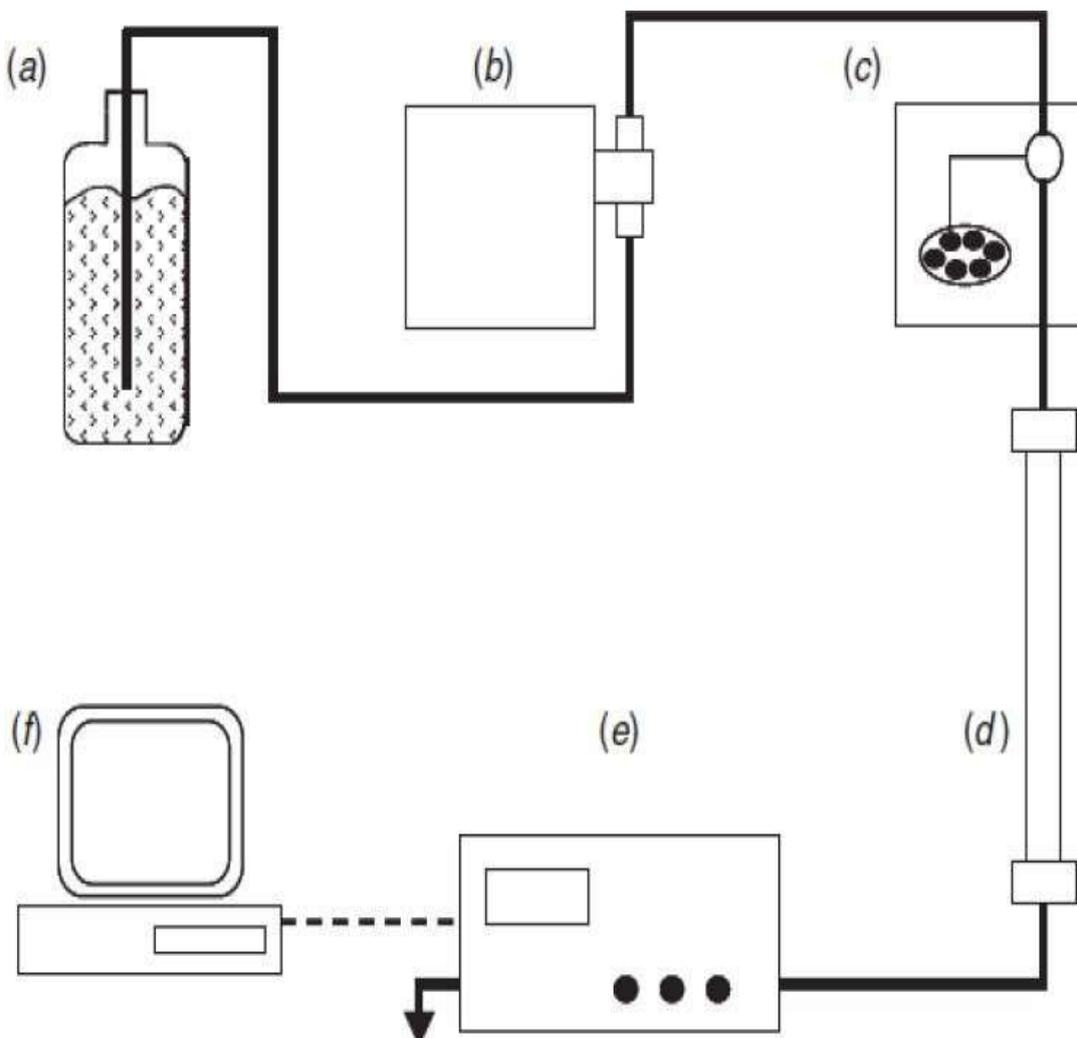
Pada saat ini, HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) merupakan metode kromatografi cair yang pemakaiannya telah sangat berkembang, baik untuk analisis rutin maupun untuk preparative pada banyak laboratorium. Dibandingkan dengan kromatografi gas, HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dioperasikan pada suhu kamar, dimana senyawa yang tidak tahan panas dapat ditentukan dengan mudah dan sifat fasa gerak dapat diubah dengan merubah komposisi dari fasa gerak digunakan (Gritter dkk, 1991).

Selain itu, kelebihan dari metode HPLC diantaranya adalah risiko peruraian sampel yang lebih kecil dibandingkan dengan metode Kromatografi Gas, mudah diotomatisasi, pemasukan sampel yang tepat dan mudah dikendalikan menjamin presisi kuantitatif, dan keragaman kolom

serta detektor menunjukkan bahwa selektivitas metode tersebut dapat disesuaikan dengan mudah. HPLC merupakan teknik kromatografi yang perkembangannya tampak paling intensif beberapa tahun belakangan ini (Watson, 2013).

2.3.2. Instrumentasi HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*)

Instrumentasi HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) pada dasarnya terdiri atas: wadah fase gerak, pompa, alat untuk memasukkan sampel (tempat injeksi), kolom, detector, wadah penampung buangan fase gerak, dan suatu komputer atau integrator atau perekam (Rohman, 2014)



Gambar 2.3.2 Diagram sistem HPLC. (a) wadah fase gerak; (b) pompa; (c) autosampler atau injector; (d) kolom; (e) detector; (f) sistem pendataan (Snyder, Kirkland dan Dolan, 2010).

A. Fase Gerak pada HPLC

Fase gerak atau eluen biasanya terdiri atas campuran pelarut yang dapat bercampur dan secara keseluruhan berperan dalam daya elusi dan resolusi. Daya elusi dan resolusi tersebut ditentukan oleh polaritas keseluruhan pelarut, polaritas fase diam, dan sifat komponen – komponen sampel. Untuk fase normal (fase diam lebih polar dibandingkan fase gerak), kemampuan elusi meningkat dengan meningkatnya pelarut. Sementara untuk fase terbalik (fase diam kurang polar dibandingkan fase gerak), kemampuan elusi menurun dengan meningkatnya polaritas pelarut. Elusi pada HPLC ada dua cara yakni cara isokratik dan cara gradient. Cara isokratik, komponen fase gerak tetap selama elusi sementara untuk cara gradient komponen fase gerak berubah – ubah selama elusi. Deret elutropik yang disusun berdasarkan tingkat kepolaran pelarut merupakan panduan yang berguna dalam memilih fase gerak yang akan digunakan pada penetapan metode dengan HPLC (High Performance Liquid Chromatography). Nilai pemenggalan UV (UV cut-off) merupakan panjang gelombang pada kuvet 1 cm, pelarut akan memberikan absorbansi lebih dari 1,0 satuan absorbansi. Pengetahuan tentang pemenggalan UV ini sangat penting untuk analisis yang menggunakan detector UV-Visible dan fluorometri. Oleh karena itu sangat dianjurkan untuk menggunakan panjang gelombang deteksi yang tidak bertepatan atau disekitar angka pemenggalan UV pelarut yang digunakan sebagai fase gerak (Gandjar dan Rohman, 2014).

Fase gerak yang digunakan dalam HPLC (High Performance Liquid Chromatography) adalah fase terbalik yang merupakan campuran hidro organik. Senyawa organik yang umumnya digunakan adalah methanol dan asetonitril atau campuran keduanya. Senyawa – senyawa lainnya yang dapat digunakan dalam fase gerak untuk penyesuaian selektivitas adalah tetrahidrofur, IPA dan DMSO (Gandjar dan Rohman 2014)

Konsentrasi dari larutan organik dalam fase gerak merupakan faktor dominan yang mempengaruhi retensi analit dalam sistem HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Pertimbangan dalam memilih solven fase gerak meliputi kompatibilitas

antar solven, kelarutan sampel dalam eluen, polaritas, transmisi cahaya, viskositas, stabilitas dan pH. Solven yang digunakan sebagai fase gerak harus dapat bercampur serta tidak menimbulkan presipitasi saat dicampur. Sampel harus dapat terlarut dalam fase gerak karena apabila tidak, maka dapat terjadi presipitasi didalam kolom. Transmisi cahaya penting diperhatikan apabila digunakan deteksi UV yang akan menentukan UV cutoff masing – masing solven. Solven yang memiliki nilai UV cutoff lebih tinggi dibandingkan panjang gelombang sampel yang dianalisis tidak dapat digunakan. Tabel menunjukkan nilai UV cutoff untuk beberapa solven yang sering digunakan. Solven yang terlalu kental menyebabkan bentuk puncak kromatogram yang melebar (Kazakevich dan Lobrutto, 2007)

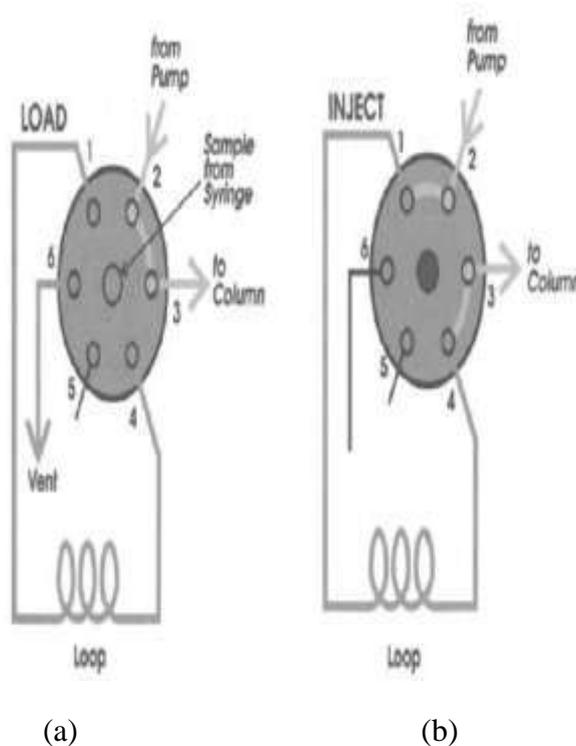
B. Fase Diam pada HPLC

Kebanyakan fase diam pada HPLC berupa silika yang dimodifikasi secara kimiawi, silika yang tidak dimodifikasi, atau polimer-polimer stiren dan divinil benzen. Permukaan silika memiliki sifat polar dan sedikit asam karena adanya residu gugus silanol (Si-OH). Silika dapat dimodifikasi secara kimiawi dengan menggunakan reagen-reagen seperti klorosilan. Reagen-reagen ini akan bereaksi dengan gugus silanol dan menggantinya dengan gugus-gugus fungsional lain. Hasil reaksi yang diperoleh disebut dengan silika fase terikat yang stabil terhadap hidrolisis karena terbentuk ikatan-ikatan siloksan (Si-O-O-Si). Salah satu jenis silika yang dimodifikasi adalah oktadesil silika (ODS atau C18) yang merupakan fase diam yang paling banyak digunakan karena mampu memisahkan senyawa-senyawa dengan kepolaran yang rendah, sedang, maupun tinggi (Gandjar dan Rohman, 2014).

C. Injector

Sampel – sampel cair dan larutan disuntikkan secara langsung ke dalam fase gerak yang mengalir dibawah tekanan menuju kolom menggunakan alat penyuntik yang terbuat dari tembaga tahan karat dan katup Teflon yang dilengkapi dengan keluk sampel (*sample loop*) internal atau eksternal. Pada saat pengisian sampel, sampel digelontor melewati keluk sampel dan kelebihan akan dikeluarkan ke pembuangan. Pada saat penyuntikan, katup diputar sehingga fase gerak melewati keluk sampel dan menggelontor sampel kedalam kolom. Presisi penyuntikan dengan keluk sampel ini dapat mencapai nilai RSD 0,1%. Penyuntik ini muadah

digunakan untuk otomatisasi dan sering digunakan untuk autosampler pada HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) (Gandjar dan Rohman, 2014).



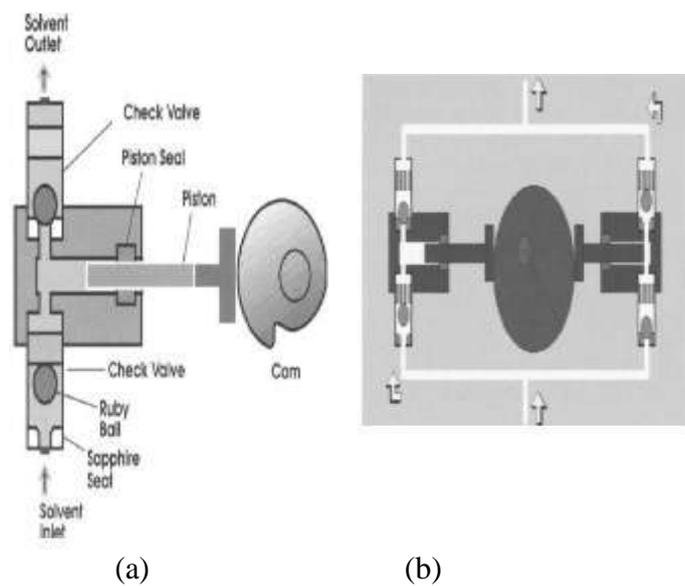
Gambar 2.3.2 Skema penyuntik keluk (sample loop) (a) pada saat memuat sampel ; (b) posisi pada saat menyuntik sampel (Ahuja dan Dong,2005).

D. Pompa

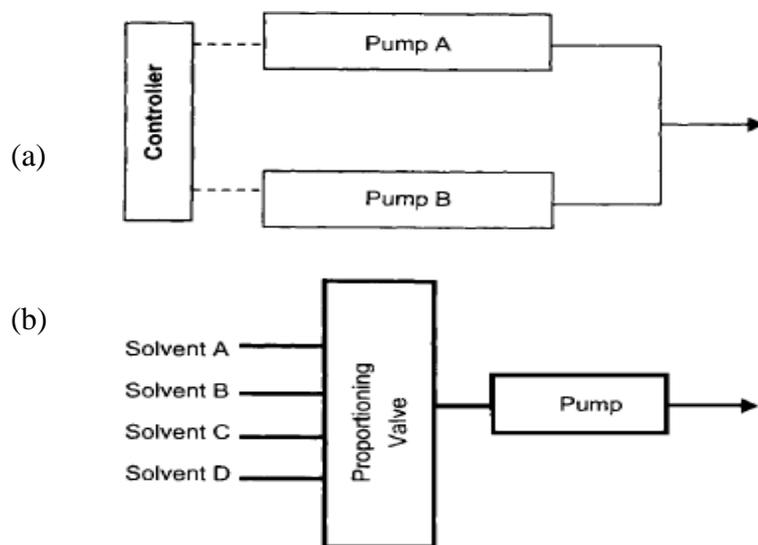
Pompa yang digunakan dalam HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dalam pompa yang memenuhi syarat wadah pelarut, yakni: pompa harus inert terhadap fase gerak. Pompa yang digunakan sebaiknya mampu memberikan tekanan sampai 5000 psi dan mampu mengalirkan fase gerak dengan kecepatan 3 mL setiap menitnya (Rohman, 2009). Tujuan penggunaan pompa atau sistem penghantaran fase gerak adalah untuk menjamin proses penghantaran fase gerak berlangsung secara tepat, reproduibel, konstan, dan bebas dari gangguan (Gandjar dan Rohman, 2014).

Pompa HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) dapat diklasifikasikan berdasarkan rentang kecepatan alir, mekanisme kerjanya atau berdasarkan metode pencampurannya. Pompa yang biasa digunakan dalam analisis umumnya memiliki rentang

kecepatan alir 0,001 sampai 10 mL tiap menitnya. Kebanyakan pompa menggunakan mekanisme resiprok. Sedangkan berdasarkan metode pencampurannya biasa menggunakan kondisi pencampuran tekanan rendah atau tekanan tinggi. Terdapat dua tipe pompa yang digunakan dalam kromatografi cair yaitu tipe *reciprocating pump* dan *screw-driven syringe pump*. *Reciprocating pump* lebih sering digunakan dalam kromatografi cair. Perkembangan lain adalah adanya pompa *dual-piston in-parallel pump* dimana terdapat satu motor yang menggerakkan dua piston. (Ahuja dan Dong, 2005).



Gambar 2.3.3 Skema reciprocating pump (a) dan dual piston in parallel pump (b) (Ahuja dan Dong,2005)



Gambar 2.3 (D.2) Diagram skematik dari sistem pencampuran bertekanan tinggi (a) dan sistem pencampuran bertekanan rendah (b)(Ahuja dan Dong, 2005).

E. Kolom

Kolom merupakan bagian dari HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yang terdapat fase diam didalamnya. Fase diam pada HPLC (High Performance Liquid Chromatography) berupa lapisan film cair yang terikat pada basis partikel silika. Tujuan terikatnya lapisan film ini adalah untuk mencegah kemungkinan terjadinya kebocoran cairan fase diam dari kolom. Lapisan film cair ini terikat pada partikel silika melalui ikatan kovalen (Harvey, 2000).

Kolom adalah suatu kunci penting untuk kromatografi yang baik pada HPLC. Silika ($\text{SiO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) merupakan bahan pengisi kolom terpacking yang sering digunakan. Kolom terdiri dari ikatan siloksan (Si-O-Si) dengan struktur tiga dimensi yang kaku yang mengandung pori yang saling berhubungan. Ukuran pori dan konsentrasi gugus silanol (Si-OH) dapat diatur pada proses produksi kolom. Grup silanol pada permukaan silika memberikan sifat polar dimana akan mempengaruhi proses adsorpsi pada kromatografi dengan menggunakan eluen organik. Silika dapat direaksikan dengan organo klorosilan atau organoalkiloksisilan untuk membentuk ikatan Si-O-Si-R pada permukaannya. Penambahan hidrokarbon pada permukaan

silika memberikan sifat non polar sehingga dapat digunakan sebagai fase diam terbalik. Bahan yang sering digunakan sebagai fase diam adalah oktadesilsilika (ODS) yang mengandung rantai C18(Moffat,et al 2011).Kolom yang digunakan pada HPLC pada umumnya memiliki panjang 5-25 cm dengan diameter bagian dalam sebesar 4,6 mm, ukuran partikel 5 μm dan mengandung 40.000 sampai 70.000 plat/meter. Pada kolom HPLC terdapat kolom penjaga (guard column) yang berfungsi untuk meningkatkan masa penggunaan kolom dengan mencegah ikatan kuat secara irreversibel antara partikel, kontaminan dari pelarut, dan komponen pada sampel dengan fase diam (Skoog et al., 2007).

Pada KCKT sistem terbalik (*reversed-phase*), temperature kolom menentukan waktu retensi dan mempengaruhi selektivitas. Temperatur yang digunakan dalam analisis berkisar antara 30-50 °C Penggunaan suhu lebih dari 60 °C berpengaruh pada stabilitas analit dan masa kerja kolom (Dong dan Ahuja, 2005).

F. Detektor

Detektor pada HPLC dikelompokkan menjadi 2 golongan yaitu: detektor universal yang mampu mendeteksi zat secara umum, tidak bersifat spesifik, dan tidak bersifat selektif dan golongan detektor yang secara spesifik yang hanya akan mendeteksi analit secara spesifik dan selektif, seperti detektor UV-Vis, detektor fluoresensi dan elektrokimia. Detektor UV-Vis merupakan detektor yang paling banyak dipakai, akan tetapi karena banyak analit yang diukur maka akan ada kecenderungan puncak-puncak kromatogram yang tidak terdeteksi dan juga akan ada pergeseran puncak-puncak kromatogram. Detektor ini mampu memberikan keunggulan kromatogram secara simultan pada panjang gelombang yang berbeda dalam proses (*single run*). Selama proses berjalan, suatu kromatogram pada panjang gelombang yang diinginkan (biasanya antara 190-400nm) dapat ditampilkan. PDA memberikan lebih banyak informasi komposisi sampel dibanding dengan detektor UV- Vis. Dengan detektor ini juga diperoleh spectrum UV tiap puncak yang terpisah sehingga dapat dijadikan sebagai alat penting untuk memilih panjang gelombang maksimal untuk sistem HPLC yang digunakan (Gandjar dan Rohman, 2014). Salah satu detector yang sering digunakan adalah detector UV-Visibel. Detector tersebut didasarkan pada penyerapan radiasi ultraviolet (UV) dan sinar tampak (Visibel) pada kisaran panjang gelombang 190 nm sampai 800 nm oleh spesies solute yang mempunyai struktur – struktur atau gugus – gugus kromoforik. Sel detector umumnya berupa

tabung dengan diameter 1 mm dan panjang celah optiknya 10 mm, serta diatur sedemikian rupa sehingga mampu menghilangkan pengaruh indeks bias yang dapat merubah absorbansi yang terukur (Dong dan Ahuja, 2005).

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Alat dan Bahan

3.1.1 Alat – Alat yang digunakan

Stopwatch, Swab cotton Stick, steril cotton swab stick, botol TOC , botol schott 100 mL, botol schott steril 100 ml , *Portable Conductivity* mettler toledo Seven 2 Go Pro S7& pH meter Seven compact S220 , HPLC Shimadzu LC- 20 AD, Plat SS 316 ukuran 5 cm x 5 cm, Plat SS 304 ukuran 5 cm x 5 cm dan Plat SS 316 L ukuran 5 cm x 5 cm.

3.1.2 Bahan – Bahan yang digunakan

Tap Water, Purified Water, Alcohol 70 % dan Solvent

3.2. Prosedur Penelitian

3.2.1. Produk

- Nama Produk : Asetilsistein Capsule
- Zat Aktif : N-Asetilsistein
- Bentuk Sediaan : Capsule
- Ukuran Batch : 30.828 Kg

3.2.2. Peralatan Yang Dibersihkan

- Mesh 30
- Drum Mixer 200 L
- Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah
- Polishing Machine Kwang Dah
- Metal Detector LOCK MET 38526/3
- Accede 160-S Stripping Machine

3.2.3. Kriteria Penerimaan

3.2.3.1. Berdasarkan Penilaian Resiko

Penentuan produk marker di setiap peralatan melatih sesuai dengan tingkat risiko produk. Perhitungan tingkat risiko sesuai dengan probabilitas kontaminasi silang

(probabilitas) dan tingkat keparahan produk penanda yang dijelaskan dalam beberapa table. (APIC,2016)

- Kriteria Tingkat Permasalahan A: Kategori berdasarkan toksisitas (ADE / PDE, atau LD50).
- Kriteria Keparahan B: Kategori berdasarkan kelarutan (dalam air).
- Kriteria Tingkat Permasalahan C: Kategori berdasarkan warna produk.
- Kriteria Tingkat Permasalahan D: Kategori berdasarkan total bahan aktif per batch.
- Kriteria Keparahan E: Kategori berdasarkan dosis terapi terkecil
- Probabilitas
- Kriteria Keparahan F: Kategori berdasarkan Kebersihan

Dari kriteria di atas, setiap kriteria yang ditentukan harus dilakukan untuk menentukan penanda produk. Detailnya dijelaskan dalam Tabel di bawah ini: **TABEL 3.2.3.1 Kriteria Penanda Produk**

| Kriteria | Subyek | | | Kategori | Nilai |
|----------|---------------------------|--------------|--------------------|---------------|-------|
| | Toksisitas | ADE/PDE | LD ₅₀ | | |
| A | Praktis tidak beracun | > 500 µg | > 15000 mg/kg | Sangat Rendah | 1 |
| | Sedikit beracun | 100 – 500 µg | 5000 – 15000 mg/kg | Rendah | 2 |
| | Cukup beracun | 10 – 99 µg | 500 – 4999 mg/kg | Medium | 3 |
| | Beracun | 1 – 9 µg | 50 – 499 mg/kg | Tinggi | 4 |
| | Sangat Beracun | < 1 µg | < 50 mg/kg | Sangat Tinggi | 5 |
| B | Larut (1 : 1 – 30) | | | Sangat Rendah | 1 |
| | Agak Larut (1 : 31 – 100) | | | Rendah | 2 |

| | | | |
|---|--|---------------|---|
| | Sedikit larut (1 : 101 – 1000) | Medium | 3 |
| | Sangat sedikit Larut (1 : 1001 – 10,000) | Tinggi | 4 |
| | Praktis tidak larut (1 : > 10,000) | Sangat Tinggi | 5 |
| C | (-) negatif (Tidak berwarna) | Sangat Rendah | 1 |
| | (+) positif 1 (putih kekuningan) | Rendah | 2 |
| | (++) positif 2 (Warna terang) | Medium | 3 |
| | (+++) positif 3 (warna agak gelap) | Tinggi | 4 |
| | (++++) positif 4 (warna gelap) | Sangat Tinggi | 5 |
| D | 0 – 0.60 Kg | Sangat rendah | 1 |
| | 0.61 – 1.20 Kg | Rendah | 2 |
| | 1.21 – 1.80 Kg | Medium | 3 |
| | 1.81 – 2.40 Kg | Tinggi | 4 |
| | > 2.40 Kg | Sangat Tinggi | 5 |
| E | >1,000 mg | Sangat Rendah | 1 |
| | 100 – 1,000 mg | Rendah | 2 |
| | 10 – 99 mg | Medium | 3 |
| | 1 – 9 mg | Tinggi | 4 |

| | | | |
|---|--------|---------------|---|
| | <1 mg | Sangat Tinggi | 5 |
| F | Mudah | Rendah | 1 |
| | Medium | Medium | 2 |
| | Sulit | Tinggi | 3 |

= Keparahan × Probabilitas

= (Kriteria A x Kriteria F) + (Kriteria B x Kriteria F) + (Kriteria C x Kriteria F) + (Kriteria D x Kriteria F) + (Kriteria E x Kriteria F)

TABEL 3.2.3.2 Hasil Penilaian Resiko

| Sub-Group | Product Name | Active Ingredients | Criteria A | Criteria B | Criteria C | Criteria D | Criteria E | Criteria F | Total Score |
|-----------|-----------------------|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Capsule 1 | Collastine Beauty | Collactive | 2 | 1 | 2 | 5 | 2 | 2 | 24 |
| | | Ascorbic Acid | 2 | 1 | 2 | 4 | 3 | 2 | 24 |
| | | Astaxanthin | 2 | 5 | 2 | 4 | 4 | 2 | 34 |
| | | Dry Vitamin A Acetate | 3 | 5 | 2 | 1 | 4 | 2 | 30 |
| Capsule 2 | Acetylcystein Capsule | N - Acetylcystein | 2 | 1 | 2 | 5 | 2 | 3 | 36 |
| | Nalitik Capsule | N - Acetylcystein | 2 | 1 | 2 | 5 | 2 | 3 | 36 |

| | | | | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|---|---|----|
| Capsule 3 | Prelin 75 mg Capsule | Pregabalin | 2 | 1 | 2 | 4 | 3 | 1 | 12 |
| | Pregabalin 75 mg Capsule | Pregabalin | 2 | 1 | 2 | 4 | 3 | 1 | 12 |
| Capsule 4 | BD-Gard Capsule | Echinacea Angustifolia Extract | 1 | 2 | 3 | 4 | 3 | 1 | 13 |
| | | Lactoferin | 1 | 1 | 3 | 4 | 2 | 1 | 11 |
| | | Ascorbic Acid | 2 | 1 | 3 | 4 | 3 | 1 | 13 |
| | | Zinc Picolinate | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 1 | 10 |
| | | Colostrum Bovine | 1 | 5 | 3 | 5 | 2 | 1 | 16 |

3.2.3.2. Parameter Fisik & Kimia

Parameter ini merupakan dua jenis metode analisis yaitu metode spesifik dan metode non spesifik. Metode spesifik digunakan untuk mendeteksi komponen yang sudah diketahui sedangkan metode non spesifik digunakan untuk mendeteksi semua komponen yang memberikan respon terhadap metode analisis yang digunakan. Contoh metode analisis spesifik yang dapat digunakan adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) atau HPLC, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), Kromatografi Ion, dan lain-lain. Sedangkan contoh dari metode non spesifik adalah penentuan *Total Organic Compound* (TOC), penentuan pH dan Conductivity. (Kaiser, 2003).

Tabel 3.2.3.2 Parameter Fisik dan Kimia

| No. | Parameter | Kriteria Penerimaan |
|-----|---|---|
| 1. | Fisik : - Visual - pH - Conductivity | Bersih, tidak ada kontaminasi residu dari produk sebelumnya yang ditemukan, 5.0 – 7.0 $\leq 1.3 \mu\text{S/cm}$ |
| 2. | Kimia : - Swab residue - Rinse residue - TOC | $\leq 10 \text{ ppm}$ $\leq 10 \text{ ppm}$ 500 ppb |

3.3. Metode Analisis

Metode spesifik digunakan untuk mendeteksi komponen yang sudah diketahui sedangkan metode non spesifik digunakan untuk mendeteksi semua komponen yang memberikan respon terhadap metode analisis yang digunakan. Contoh metode analisis spesifik yang dapat digunakan adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) atau HPLC, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), Kromatografi Ion, dan lain-lain. Sedangkan contoh dari metode non spesifik adalah penentuan *Total Organic Compound* (TOC), penentuan pH, dan Konduktivitas (Kaiser, 2003).

Sampel residu kimia diperiksa dengan metode HPLC yang disetujui untuk membersihkan residu N-Asetilsistein dalam Asetilsistein Kapsul untuk sampel swab dan pembilasan. Metode analitik tersebut telah divalidasi dan akan dibuktikan dengan dibandingkan dengan blanko.

3.4. Prosedur kerja

- 3.4.1. Proses pembuatan Nalitik (Asetilsistein) Capsule berdasarkan catatan manufaktur Batch yang disetujui.
- 3.4.2. Setelah proses pembuatan, lakukan pemeriksaan visual (hari-0) dengan memeriksa semua bagian produk kontak dan produk non kontak. Ambil foto untuk dokumentasi pemeriksaan visual.
- 3.4.3. Peralatan akan disimpan dalam kondisi kotor selama 24 jam (sehari). Bagian peralatan yang bisa dibongkar, akan disimpan di ruang cuci. Bagian peralatan yang tidak bisa dibongkar, akan disimpan di ruang prosesnya
- 3.4.4. Setelah 24 jam (sehari), peralatan akan dibersihkan sepenuhnya. Pembersihan dilakukan berdasarkan SOP Operasi dan Pembersihan peralatan produksi yang ditentukan
- 3.4.5. Setelah proses pembersihan selesai, lakukan pemeriksaan visual hari ke-1 dengan memeriksa semua bagian produk-kontak dan produk non-kontak. Ambil foto untuk dokumentasi pemeriksaan visual.
- 3.4.6. Setelah pemeriksaan visual (setelah proses pembersihan), pH dan konduktivitas diperiksa dalam air blanko dan air bilasan akhir dengan menggunakan pH meter dan konduktivitas meter yang dikalibrasi, seperti berikut di bawah ini;
 - 3.4.3.1. Bilas botol sampel dengan air murni beberapa kali kemudian ambil blanko air murni dari titik pengguna ± 100 mL dengan menggunakan botol bersih dan tutup rapat.
 - 3.4.3.2. Bilas botol sampel dengan air bilasan terakhir beberapa kali kemudian ambil sampel sekitar ± 100 mL dengan menggunakan botol bersih dan tutup rapat
 - 3.4.3.3. Sampel Dicek pH dan conductivity secara langsung.
- 3.4.7. Setelah pH dan nilai konduktivitas memenuhi spesifikasi, periksa nilai TOC, sebagai prosedur berikut
 - 3.4.4.1. Bilas botol sampel TOC dengan air murni beberapa kali kemudian ambil blanko air murni dari titik pengguna ± 40 mL dengan menggunakan botol TOC yang bersih dan tutup rapat.
 - 3.4.4.2. Bilas botol sampel TOC dengan air bilasan terakhir beberapa kali kemudian ambil sampel sekitar ± 40 mL dengan menggunakan botol TOC yang bersih dan tutup rapat
 - 3.4.4.3. Sampel Dicek dengan TOC meter

3.4.8. Uji kimia dilakukan dengan metode uji bilas dan usap sebagai berikut:

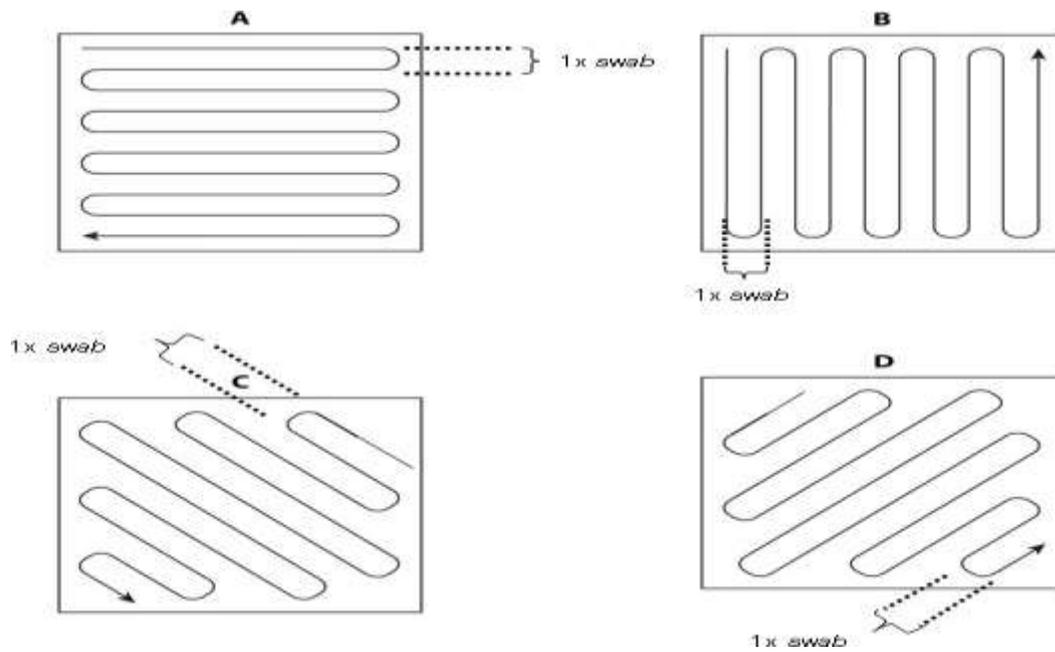
3.4.5.1. Bilas uji untuk residu kimia:

- 1.) Setelah pemeriksaan visual, pH, dan nilai konduktivitas memenuhi spesifikasi, lakukan pengambilan sampel air bilasan akhir.
- 2.) Bilas botol sampel dengan air bilasan terakhir beberapa kali kemudian ambil sampel sekitar ± 100 mL dengan menggunakan botol bersih, dan air murni dari titik pengguna ± 100 mL dengan menggunakan botol bersih sebagai blanko.
- 3.) Sampel di cek di laboratorium R&D untuk dianalisis.

3.4.5.2. Tes Swab untuk residu kimia

- 1.) Setelah diambil sampel bilas, diikuti dengan sampel swab yang diambil.
- 2.) Siapkan apusan, air untuk apusan basah, dan botol yang berisi air sebagai pelarut.
- 3.) Lakukan tes swab sekitar 5 cm x 5 cm sebagai berikut:
 - Celupkan swab ke dalam pelarut dan tiriskan pada dinding wadah kemudian usap mengikuti pola A dengan menggunakan satu sisi tongkat swab.
 - Diikuti dengan swab mengikuti pola B, dengan menggunakan tongkat swab yang sama dan di sisi yang sama.
 - Diikuti dengan swab mengikuti pola C, dengan menggunakan tongkat swab yang sama dan sisi swab lainnya.

- Diikuti dengan swab mengikuti pola D, dengan menggunakan tongkat swab yang sama dan sisi lainnya.



3.4.6. Skema Penelitian



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut adalah hasil dan pembahasan berdasarkan penelitian yang telah dilakukan beberapa waktu lalu Validasi dilakukan pada 3 batch produk kapsul analitik (Asetisistein) secara berturut-turut yaitu BN1 : JS19013, BN2 : JS19029 dan BN3: JS19030.

Berikut Ringkasan Parameter Fisik untuk validasi pembersihan tiga batch Kapsul Nalitik (Asetilsistein):

4.1. Parameter visual

Parameter visual dilakukan untuk melihat dan memastikan apakah ada sisa residu Asetilsistein yang dilihat secara langsung pada bagian-bagian mesin yang kontak langsung produk sebagai berikut : yang tersisa di bagian saringan (mesh), dalam wadah/tutup drum mixer 200 L, di bawah cakram mesin pengisian kapsul, di atas cakram mesin pengisian kapsul, di dalam saluran kapsul mesin pengisian kapsul, di hopper mesin pengkilapan kapsul, di tutup mesh mesin pengkilapan kapsul, di keluaran kapsul mesin pengkilapan kapsul, di infeed mesin metal detector, di hopper mesin pengemasan primer dan ada residu asetilsistein yang tersisa di feeding set mesin pengemasan primer. Parameter visual dilakukan dua tahap, tahap pertama pada hari/tanggal setiap mesin atau peralatan yang sudah digunakan produksi kapsul analitik (asetilsistein) yang belum dibersihkan (*Hari - 0*). Tahap kedua pada hari/tanggal mesin atau peralatan yang sudah digunakan produksi kapsul analitik (asetilsistein) yang sudah dibersihkan dengan sop yang telah berlaku (*Hari - 1*). Hal ini dilakukan untuk memastikan bahwa setelah mesin atau peralatan yang telah dibersihkan oleh personil kerja yang terlatih dan sesuai dengan prosedur kerja, setiap mesin dan peralatan yang digunakan bebas dari residu asetilsistein. Penampilan untuk semua kelompok pembersihan memenuhi kriteria penerimaan. Ada perbedaan yang signifikan antara tiga batch proses pembersihan untuk penampilan di hari - 0 dan hari - 1. Penampilan di hari - 1 menunjukkan peralatan permukaan / peralatan bagian bersih secara visual dan tidak ada kontaminasi residu dari produk sebelumnya yang ditemukan, tidak ada partikel dan serat ditemukan. Ini berarti prosedur pembersihan dapat membersihkan secara efektif dan memberikan status bersih secara visual.

Tabel Ringkasan Parameter Fisik (Inspeksi Visual) untuk validasi pembersihan tiga batch Kapsul Asetilsistein :

4.1 Tabel Visual parameter (Hari-0)

| No. | Mesin | Bagian | Kode Sampel | Hasil (Hari – 0) | | |
|-----|--|-----------------|-------------|---|---|---|
| | | | | BN1 : JS19013 | BN2 : JS19029 | BN3 : JS19030 |
| 1. | Mesh 30 | Mesh | Visual 1 | Ada sisa Asetilsistein tersisa di bagian jala | Ada sisa Asetilsistein tersisa di bagian jala | Ada sisa Asetilsistein tersisa di bagian jala |
| 2. | Drum mixer 200 L | Container/ Drum | Visual 2 | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa dalam wadah / drum | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa dalam wadah / drum | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa dalam wadah / drum |
| | | Lid | Visual 3 | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di tutupnya | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di tutupnya | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di tutupnya |
| 3. | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Under Disc | Visual 4 | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di bawah cakram | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di bawah cakram | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di bawah cakram |
| | | Disc Up | | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya |

| | | | | | | |
|----|---------------------------------|----------------|----------|---|---|---|
| | | Duct Capsule | Visual 5 | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper |
| 4. | Polishing Machine Kwang Dah | Hopper | Visual 6 | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper |
| | | Lid Mesh | Visual 7 | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di tutup mesh | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di tutup mesh | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di tutup mesh |
| | | Outlet Capsule | Visual 8 | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di outlet capsule | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di outlet capsule | Ada sisa Asetilsistein yang tersisa di outlet capsule |
| 5 | Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Infeed | Visual 9 | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya |

| | | | | | | |
|---|--------------------------------|-------------|-----------|---|---|---|
| 6 | Accede 160-S Stripping Machine | Hopper | Visual 10 | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper | Ada sisa Asetilsistein dalam hopper |
| | | Feeding Set | Visual 11 | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya | Tidak ditemukan kontaminasi residu dari produk sebelumnya |

4.1 Tabel *Visual* Parameter (Hari-1)

Setelah dilakukan Pembersihan mesin/peralatan didapat data sebagai berikut:

| No. | Mesin | Bagian | Kode Sampel | Hasil (Hari – 1) | | |
|-----|------------------|-----------------|-------------|---|---|---|
| | | | | BN1 : JS19013 | BN2 : JS19029 | BN3 : JS19030 |
| 1. | Mesh 30 | Mesh | Visual 1 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| 2. | Drum mixer 200 L | Container/ Drum | Visual 2 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |

| | | | | | | |
|----|--|-----------------|-------------|--|--|--|
| | | Lid | Visual 3 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| 3 | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Under Disc | Visual 4 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| | | Disc Up | | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| | | Duct Capsule | Visual 5 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| 4. | Polishing Machine Kwang Dah | Hopper | Visual 6 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| | | Lid Mesh | Visual 7 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |

| | | | | | | |
|----|---------------------------------|----------------|-----------|---|---|---|
| | | Outlet Capsule | Visual 8 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| 5. | Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Infeed | Visual 9 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| 6. | Accede 160-S Stripping Machine | Hopper | Visual 10 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |
| | | Feeding Set | Visual 11 | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein | Bersih & Tidak Ada residu Asetilsistein |

Penampilan untuk semua kelompok pembersihan memenuhi kriteria penerimaan.

Ada perbedaan yang signifikan antara tiga batch proses pembersihan untuk penampilan di hari – 0 (pengamatan dilakukan setelah alat digunakan dan dibersihkan) dan hari – 1. Penampilan di hari - 1 menunjukkan peralatan permukaan / peralatan bagian bersih secara visual dan tidak ada kontaminasi residu dari produk sebelumnya yang ditemukan, tidak ada partikel dan serat ditemukan. Ini berarti prosedur pembersihan dapat membersihkan secara efektif dan memberikan status bersih secara visual.

4.2. pH dan Conductivity

Pemeriksaan pH Sampel diambil dan dianalisis segera setelah proses pembilasan dilakukan. Nilai pH memenuhi spesifikasi air murni (5.0 - 7.0). Hasil pH adalah blanko 5,5 – 5,9 (JS19013), blanko 5,1 - 6,0 (JS19029), blanko 5,2 – 6,0 (JS19030). Hasil pemeriksaan

sebagai berikut 5,4 - 5,8 (JS19013), 5,4 - 5,8 (JS19029) dan 5,5 - 5,8 (JS19030). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara sampel pH dan blanko. Ini berarti prosedur pembilasan untuk setiap peralatan / bagian peralatan dapat membersihkan peralatan / bagian peralatan secara efektif dan membuat pH memenuhi kriteria penerimaan dan mematuhi kualitas air murni.

Pemeriksaan Conductivity Sampel diambil dan dianalisis segera setelah proses pembilasan dilakukan. Nilai konduktivitas memenuhi spesifikasi air murni ($\leq 1 \mu\text{S} / \text{cm}$). Hasil konduktivitas blanko adalah 0,526 – 1,257 $\mu\text{S} / \text{cm}$ (JS19013), 0,434 – 1,237 $\mu\text{S} / \text{cm}$ (JS19029) dan 0,422 – 1.067. Hasil Konduktivitas sampel adalah 0,862 - 1,210 $\mu\text{S} / \text{cm}$ (JS19013), 0,615 - 1,266 $\mu\text{S} / \text{cm}$ (JS19029), dan 0,224 - 1,280 $\mu\text{S} / \text{cm}$ (JS19030). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara sampel konduktivitas dan blanko. Nilai konduktivitas untuk Lid (bagian dari drum mixer) di JS19029 dan infeed (bagian dari detektor logam) di JS19030 memiliki nilai tinggi 1.266 $\mu\text{S} / \text{cm}$ dan 1.280 $\mu\text{S} / \text{cm}$. Secara teoritis, nilai ini mewakili ketersediaan residu di permukaan peralatan. Nilai ini dibenarkan dapat diterima karena nilai ini hanya ditemukan dalam batch tunggal, juga hasil residu kimia untuk drum mixer Lid dan detektor logam infeed tidak terdeteksi. Ini berarti prosedur pembersihan untuk setiap peralatan / bagian peralatan dapat membersihkan peralatan / bagian peralatan secara efektif dan membuat konduktivitas memenuhi kriteria penerimaan dan mematuhi kualitas air murni.

4.2 Tabel parameter pH dan Conductivity

| No. | Mesin | Bagian | Kode Sample | Hasil | | |
|-----|---------|--------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | | BN1 : JS19013 | BN2 : JS19029 | BN3 : JS19030 |
| 1. | Mesh 30 | Mesh | pH (1) C (1) | pH: 5.6 Conductivity: 1.108 | pH: 5.7 Conductivity: 1.149 | pH: 5.7 Conductivity: 1.063 |
| | | Lid | pH (2) C (2) | pH: 5.7 Conductivity: 0.963 | pH: 5.6 Conductivity: 1.266 | pH: 5.7 Conductivity: 1.071 |

| | | | | | | |
|----|--|---------------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 2. | Drum mixer 200 L | | | | | |
| | | Container/Drum | pH (3) C (3) | pH: 5.7 Conductivity: 1.210 | pH: 5.6 Conductivity: 1.138 | pH: 5.8 Conductivity: 1.092 |
| 3 | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Under Disc, Disc Up | pH (4) C (4) | pH: 5.8 Conductivity: 0.862 | pH: 6.0 Conductivity: 1.213 | pH: 5.5 Conductivity: 0.972 |
| 4. | Polishing Machine Kwang Dah | Lid Mesh | pH (5) C (5) | pH: 5.8 Conductivity: 1.039 | pH: 5.8 Conductivity: 0.893 | pH: 5.5 Conductivity: 0.945 |
| 5. | Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Infeed | pH (6) C (6) | pH: 5.6 Conductivity: 0.873 | pH: 5.7 Conductivity: 0.722 | pH: 5.7 Conductivity: 1.280 |
| 6. | Accede 160-S Stripping Machine | Infeed | pH (7) C (7) | pH: 5.6 Conductivity: 0.873 | pH: 5.7 Conductivity: 0.722 | pH: 5.7 Conductivity: 1.280 |

| | | | | | | |
|--|--|-------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | Feeding Set | pH (8) C (8) | pH: 5.5 Conductivity: 1.089 | pH: 6.0 Conductivity: 1.237 | pH: 5.8 Conductivity: 0.422 |
|--|--|-------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|

4.3. Parameter Kimia

Untuk kandungan standard dan residu Asetilsistein yang digunakan dapat di lihat pada Lampiran 5 .Parameter residu bahan farmasi aktif memenuhi spesifikasi (swab dan batas pembilasan ≤ 10 ppm). Residu kimia diambil dengan menggunakan metode swab dan pembilasan. Berdasarkan hasil swab dan pembilasan kimia, data diperoleh sedikit residu N-Acetylcystein yang tersisa di permukaan Drum mixer 200 L, Mesh 30, Kapsul Pengisian Semi Otomatis Kwang Dah, Poles Kwang Dah, Detektor Logam LOCK MET 38526/3, dan Mesin Pengupasan Accede 160-S, yang konsentrasi residunya kurang dari nilai LOD dan disimpulkan sebagai tidak terdeteksi (ND). Sampel kimia Swab dan Bilas dianalisis dengan menggunakan metode analitik yang divalidasi. Ini berarti prosedur pembersihan efektif untuk menghilangkan residu Asetilsistein dan meninggalkan residu di bawah batas spesifikasi.

4.3. Tabel Residu Bahan Aktif

| No. | Mesin | Bagian | Kode Sample | Hasil Residu (ppm) | | |
|-----|------------------|----------------|--------------|----------------------|------------------|------------------|
| | | | | JS19013 | JS19029 | JS19030 |
| 1. | Mesh 30 | Mesh | SA 1 RA 1 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| 2. | Drum mixer 200 L | Lid | SA 2 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| | | Drum Container | SA 3 SA4 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |

| | | | | | | |
|----|--|----------------|-----|------------------|------------------|------------------|
| 3. | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Under Disc | RA2 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| | | Duct Capsule | SA5 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| 4. | Polishing Machine Kwang Dah | Hopper | SA6 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| | | Output Capsule | SA7 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| | | Lid Mesh | RA3 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| 5. | Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Infeed | SA8 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| 6. | Accede 160-S Stripping Machine | Hopper | RA4 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |
| | | Feeding Set | RA5 | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi | Tidak Terdeteksi |

4.4 Parameter *Total Carbonic Carbon* (TOC)

Pengambilan sampel TOC dilakukan pengambilan sampel bilasan di setiap titik sampel sebanyak 50 mL, sebelum pengambilan sampel harus dipastikan bahwa botol schott 50 mL yang digunakan harus di pastikan bersih dan tidak ada residu zat lain atau benda asing didalam nya yang dapat mempengaruhi hasil TOC dari sampel yang akan di uji. Setelah proses pembilasan langsung diambil sampel untuk tes TOC. Nilai TOC memenuhi spesifikasi air murni (≤ 500 ppb). Blanko TOC 25 – 29 ppb dan Hasil TOC adalah 0 - 10 ppb (JS19013), 0 - 37 ppb (JS19029), dan 0 - 59 ppb (JS19030). Berdasarkan data TOC, itu berarti prosedur pembersihan efektif untuk menghilangkan kontaminasi bahan kimia (karbon organik total) di permukaan peralatan, Air yang digunakan memiliki nilai kandungan carbon yang rendah dan nilai TOC memenuhi kriteria penerimaan.

4.4 Tabel Total Organic Carcon (TOC)

| No. | Mesin / Peralatan | Bagian | Kode Sample | Hasil Residu (ppb) | | |
|-----|--|----------------|-------------|---------------------|---------------|---------------|
| | | | | BN1 : JS19013 | BN2 : JS19029 | BN3 : JS19030 |
| - | Blanko | - | - | 25 | 28 | 29 |
| 1. | Mesh 30 | Mesh | T1 | 0 | 0 | 0 |
| 2. | Drum mixer 200 L | Lid | T2 | 10 | 3 | 10 |
| | | Container Drum | T3 | 1 | 0 | 0 |
| 3. | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Under Disc | T4 | 4 | 32 | 13 |

| | | | | | | |
|----|---------------------------------------|-------------|----|---|----|----|
| 4. | Polishing Machine Kwang Dah | Lid mesh | T5 | 5 | 54 | 59 |
| 5. | Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Infeed | T6 | 6 | 7 | 23 |
| 6. | Accede 160-S Stripping Machine | Feeding Set | T7 | 0 | 37 | 9 |

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan data penelitian yang didapat, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Metode Spesifik dapat mengkonfirmasi hasil determinasi residu asetilsistein pada peralatan produksi asetilsistein capsule setelah proses pembersihan. Berdasarkan Hasil uji Kimia Setiap sampel memiliki nilai ≤ 10 ppm sehingga memenuhi persyaratan yang telah ditentukan.
2. Validasi Pembersihan residu asetilsistein pada peralatan secara efektif & efisien menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi berdasarkan persyaratan yang telah ditentukan.

5.2. Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya dapat dilakukan penelitian lanjutan mengenai studi validasi pembersihan dengan metode spesifik non spesifik
2. Bagi peneliti selanjutnya dapat dilakukan penelitian lanjutan mengenai studi validasi pembersihan terhadap sediaan cairan dan semi solid.
3. Bagi peneliti dapat menentukan prosedur pembersihan yang efektif & efisien di dalam industri farmasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Active Pharmaceutical Ingredient Committee (APIC), Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants, in, Active Pharmaceutical Ingredient Committee (APIC), 2016.
- Ahuja, S, and Dong, M.W. Eds. 2005. *Handbok of Pharmaceutical Analysis by HPLC*. 1st Ed. United Kingdom : Elsevier, Inc., p. 191-217, 401-412
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2012. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.03.1.33.12.12.8195 Tentang Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik. Jakarta: Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. 2013. Petunjuk Operasional. Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik 2012 Jilid I. Jakarta : Badan POM RI 2013.
- Charde MS, AS Welankiwar, Jitendra K., *Method Development by Liquid Chromatography with Validation*, International Jurnal of Pharmaceutical Chemistry, 2014;4(2), PP. 57 – 61
- Gandjar, G. I., dan Rohman, A., 2007, *Kimia Farmasi Analisis*, Pustaka Belajar, Yogyakarta.
- Gandjar, I.G., dan Rohman, A., 2014. *Kimia Farmasi Analisis*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar, hal. 323-417.
- Gritter, R. J., J. M. Bobbitt, A. E. Schwarting, 1985, *Introduction to Chromatography*, halden Day Inc Oaklan: USA
- Gupta, V., Ajay DKJ., NS Gill, Kapil, G., *Development and Validation of HPLC Method: A Review*, Int. Res. J. Pharm., 2012; 2(4), PP.17 – 25.
- Harvey, D., 2000, *Modern Analytical Chemistry*, The McGraw-Hill, Inc: USA.
- Ishii, D., 1988, *Introduction to Microscale High Performance Liquid Chromatography*, VCH Publishers Inc, New York

ISPE. 2017. Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products – A Guide To Managing Risks Associated To Cross-Contamination, Baseline Guide (1st Ed, Vol. 7). Wisconsin: International Society for Pharmaceutical Engineering.

Jay, Tan Hoan dan Kirana Rahardja, 2007, Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya, Edisi Keenam, 262, 269-271, PT. Elex Media Komputindo, Jakarta

Kaiser, J. H., 2003. Methods for Pharmaceutical Cleaning Validation. *Surface Contamination and Cleaning*, Vol. 1, p.75-84.

Mulja, M., dan Suharman., 1995. Analisis Instrumental. Surabaya: Airlangga University Press, hal. 237-251.

Rohman, A., 2009, *Kromatografi Untuk Analisis Obat*, Graha Ilmu: Yogyakarta.

Rubashvili, I., Karukhnishvili, N., Makharadze, K., & Tsitsishvili, V. (2018). *Development and Validation of Quantitative Determination and Sampling Methods for Acetaminophen Residues on Pharmaceutical Equipment Surfaces*. 12(1), 6.

Skoog, D. A., Holler, F. J., Crouch, S. R., 2007, *Principles of Instrumental Analysis*, Edisi Keenam, Thomson Brooks/Cole: Canada.

Sussman, R. G., Schatz, A. R., Kimmel, T. A., Ader, A., Naumann, B. D., & Weideman, P. A. (2016). Identifying and assessing highly hazardous drugs within quality risk management programs. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 79, S11–S18. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.025>.

U. S. Food and Drug Administration. Validation of Cleaning Processes (7/93)', Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes. 2014 [cited 2019]

Watson, D.G., 2013. *Analisis Farmasi* edisi 2. Diterjemahkan oleh Syarif, W.R. Jakarta : EGC.

Wiji, Hernani, Mudzakir A, Zakiyah, Fatimah S, Siswaningsih, 2010, *Penuntun Praktikum Kimia Analitik Instrumen*, Jurusan Pendidikan Kimia FMIPA Universitas Pendidikan Indonesia: Bandung.

Walsh, Andy. (2011). *Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part I*. 10.

Walsh, A. 2015. Cleaning Validation for Biologics Can alternative approaches to the permitted/acceptable daily exposure be justified?. *Biopharm International*, 14-22.

Practices (GMP): Validation, in, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 200.

LAMPIRAN 1

Foto Hasil Pemeriksaan Fisik

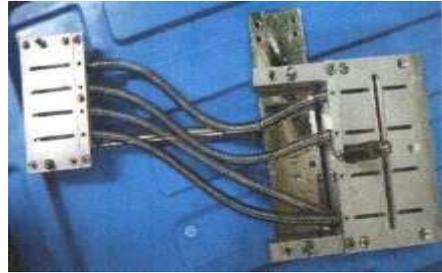
1. Nomor Batch JS19013

| Bagian Peralatan | Sebelum Dibersihkan (Hari Ke- 0) | Sesudah Dibersihkan (Hari Ke- 1) |
|---------------------------------|---|--|
| Mesh 30 |  |  |
| Drum Mixer (Penutup Mixer) |  |  |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Drum Mixer (Container)</p> |  |  |
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah (Under Disc)</p> |  |  |
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah (Disc Up)</p> |  |  |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah (Duct Capsule)</p> |  |  |
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Hopper)</p> |  |  |
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Lid Mesh)</p> |  |  |

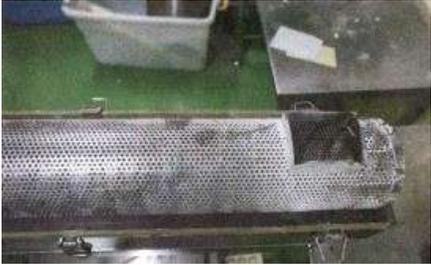
| | | |
|---|---|--|
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Outlet Capsule)</p> |  |  |
| <p>Metal Detector Lock MET 38526/3 (Metal Detector)</p> |  |  |
| <p>Accede 160-S Stripping Machine (Hopper)</p> |  |  |

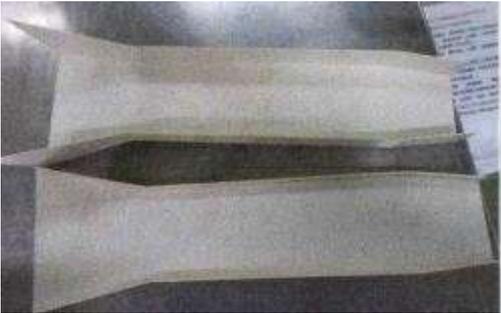
| | | |
|---|--|---|
| | | |
| Accede 160-S Stripping Machine (Feeding Set) |  |  |

2. Nomor Batch JS19029

| Bagian Peralatan | Sebelum Dibersihkan (Hari Ke- 0) | Sesudah Dibersihkan (Hari Ke- 1) |
|---------------------------------|--|---|
| Mesh 30 |  |  |
| Drum Mixer (Penutup Mixer) |  |  |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Drum Mixer (Container)</p> |  |  |
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah (Under Disc)</p> |  |  |
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah (Disc Up)</p> |  |  |

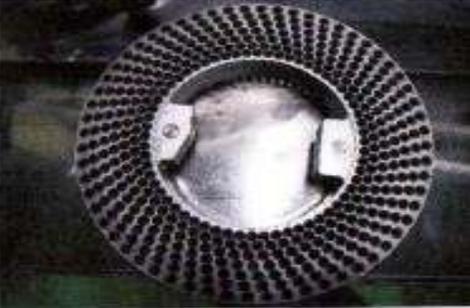
| | | |
|--|--|---|
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah Dah (Duct Capsule)</p> |  |  |
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Hopper)</p> |  |  |
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Lid Mesh)</p> |  |  |

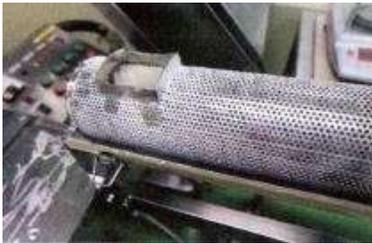
| | | |
|---|--|---|
| | | |
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Outlet Capsule)</p> |  |  |
| <p>Metal Detector Lock MET 38526/3 (Metal Detector)</p> |  |  |
| <p>Accede 160-S Stripping Machine (Hopper)</p> |  |  |

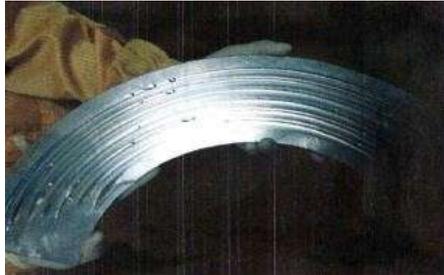
| | | |
|---|--|---|
| | | |
| Accede 160-S Stripping Machine (Feeding Set) |  |  |

3. Batch Nomor JS19030

| Bagian Peralatan | Sebelum Dibersihkan (Hari Ke- 0) | Sesudah Dibersihkan (Hari Ke- 1) |
|------------------|--|---|
| Mesh 30 |  |  |
| Drum Mixer |  |  |

| | | |
|---|--|---|
| <p>(Penutup Mixer)</p> <p>Drum Mixer (Container)</p> |  |  |
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah (Under Disc)</p> |  |  |
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah (Disc Up)</p> |  |  |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah Dah (Duct Capsule)</p> |  |  |
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Hopper)</p> |  |  |
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Lid Mesh)</p> |  |  |

| | | |
|---|--|---|
| <p>Polishing Machine Kwang dah (Outlet Capsule)</p> |  |  |
| <p>Metal Detector Lock MET 38526/3 (Metal Detector)</p> |  |  |
| <p>Accede 160-S Stripping Machine (Hopper)</p> |  |  |

| | | |
|---|--|---|
| | | |
| <p>Accede 160-S Stripping Machine (Feeding Set)</p> |  |  |

LAMPIRAN 2

Hasil Pemeriksaan Fisik (Conductivity & pH)

1. Batch Nomor JS19013

| No. | Machine name | Machine Part | pH | | | Conductivity | | | Meet specification/ Not meet specification |
|-----|--|--------------|---------------|------------|-----------|---------------|-------------|--------------------|--|
| | | | Specification | Code | Result | Specification | Code | Result | |
| 1. | Mesh 30 | Mesh | 5.0 - 7.0 | Blanko pH1 | 5.63 | ≤1.3 μS/cm | Blanko C1 | 1.083 μS/cm | Meet Specification |
| | | | | pH1 | 5.64 | | C1 | 1.108 μS/cm | Meet Specification |
| 2. | Lid | Blanko pH2 | | 5.74 | Blanko C2 | | 0.899 μS/cm | Meet Specification | |
| | | pH2 | | 5.70 | C2 | | 0.963 μS/cm | Meet Specification | |
| 3. | Container/ Drum | Blanko pH3 | | 5.80 | Blanko C3 | | 1.077 μS/cm | Meet Specification | |
| | | pH3 | | 5.70 | C3 | | 1.210 μS/cm | Meet Specification | |
| 4. | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Under Disc | | Blanko pH4 | 5.85 | | Blanko C4 | 0.861 μS/cm | Meet Specification |

| | | | | | | | | | |
|----|--|-----------------------|-----------|------------|------|------------|-----------|-------------|---------------------|
| 4. | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Disc Up | 5.0 - 7.0 | pH4 | 5.79 | ≤1.3 μS/cm | C4 | 0.862 μS/cm | Meets Specification |
| 5. | Polishing Machine Kwang Dah | Lid mesh | | Blanko pH5 | 5.49 | | Blanko C5 | 0.950 μS/cm | Meets Specification |
| | | | | pH5 | 6.79 | | C5 | 1.039 μS/cm | Meets Specification |
| 6. | Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Infeed metal detector | | Blanko pH6 | 5.29 | | Blanko C6 | 0.788 μS/cm | Meets Specification |
| | | | | pH6 | 5.59 | | C6 | 0.893 μS/cm | Meets Specification |
| 7. | Accede 160-S Stripping Machine | Hopper | | Blanko pH7 | 5.51 | | Blanko C7 | 0.968 μS/cm | Meets Specification |
| | | | | pH7 | 5.92 | | C7 | 1.097 μS/cm | Meets Specification |
| 8. | Accede 160-S Stripping Machine | Feeding Set | 5.0 - 7.0 | Blanko pH8 | 5.64 | ≤1.3 μS/cm | Blanko C8 | 0,526 μS/cm | Meets Specification |
| | | Feeding Set | | pH8 | 5,93 | | C8 | 1,237 μS/cm | Meets Specification |

2. Batch Nomor JS19029

| No. | Machine name | Machine Part | pH | | | Conductivity | | | Meet specification/ Not meet specification |
|-----|--|--------------|---------------|------------|-----------|---------------|-------------|--------------------|--|
| | | | Specification | Code | Result | Specification | Code | Result | |
| 1. | Mesh 30 | Mesh | 5.0 - 7.0 | Blanko pH1 | 5.48 | ≤1.3 μS/cm | Blanko C1 | 1.037 μS/cm | Meet Specification |
| | | | | pH1 | 5.66 | | C1 | 1.149 μS/cm | Meet Specification |
| 2. | Lid | Blanko pH2 | | 5.66 | Blanko C2 | | 0.988 μS/cm | Meet Specification | |
| | | pH2 | | 5.59 | C2 | | 1.266 μS/cm | Meet Specification | |
| 3. | Container/ Drum | Blanko pH3 | | 5.01 | Blanko C3 | | 1.048 μS/cm | Meet Specification | |
| | | pH3 | | 5.60 | C3 | | 1.138 μS/cm | Meet Specification | |
| 4. | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Under Disc | | Blanko pH4 | 5.60 | | Blanko C4 | 0.986 μS/cm | Meet Specification |

| No. | Machine name | Machine Part | pH | | | Conductivity | | | Meet specification/ Not meet specification |
|-----|--|-----------------------|---------------|------------|------------|---------------|-------------|-------------|--|
| | | | Specification | Code | Result | Specification | Code | Result | |
| 4. | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Disc Up | 5.0 - 7.0 | pH4 | 6.02 | ≤1.3 μS/cm | C4 | 1.213 μS/cm | Meet Specification |
| 5. | Polishing Machine Kwang Dah | Lid mesh | | Blanko pH5 | 5.74 | | Blanko C5 | 0.692 μS/cm | Meet Specification |
| | | | | pH5 | 5.79 | | C5 | 0.893 μS/cm | Meet Specification |
| 6. | Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Infeed metal detector | | Blanko pH6 | 5.78 | | Blanko C6 | 0.625 μS/cm | Meet Specification |
| | | | | pH6 | 5.55 | | C6 | 0.722 μS/cm | Meet Specification |
| 7. | Accede 160-S Stripping Machine | Hopper | | Blanko pH7 | 5,56 | | Blanko C7 | 0,434 μS/cm | Meet Specification |
| | | | | pH7 | 5,43 | | C7 | 0,615 μS/cm | Meet Specification |
| 8. | Accede 160-S Stripping Machine | Feeding Set | | 5.0 - 7.0 | Blanko pH8 | | 5,64 | ≤1.3 μS/cm | Blanko C8 |
| | | Feeding Set | pH8 | | 5,93 | C8 | 1,237 μS/cm | | Meet Specification |

3. Batch Nomor JS19030

| No. | Machine name | Machine Part | pH | | | Conductivity | | | Meet specification/ Not meet specification |
|-----|--|-----------------|---------------|------------|-----------|---------------|----------------|--------------------|--|
| | | | Specification | Code | Result | Specification | Code | Result | |
| 1. | Mesh 30 | Mesh | 5.0 - 7.0 | Blanko pH1 | 5,77 | ≤1.3 μS/cm | Blanko C1 | 1,153 μS/cm | Meet specification |
| | | | | pH1 | 5,71 | | C1 | 1,063 μS/cm | Meet specification |
| 2. | Lid | Blanko pH2 | | 5,77 | Blanko C2 | | 1,067 μS/cm | Meet specification | |
| | | pH2 | | 5,69 | C2 | | 1,071 μS/cm | Meet specification | |
| 3. | Drum mixer 200 L | Container/ Drum | | Blanko pH3 | 5,78 | | Blanko C3 | 1,071 μS/cm | Meet specification |
| | | | | pH3 | 5,76 | | C3 | 1,072 μS/cm | Meet specification |
| 4. | Semi Automatic Filling Capsule Kwana Dah | Under Disc | | Blanko pH4 | 5,77 | | Blanko C4 | 0,930 μS/cm | Meet Specification |

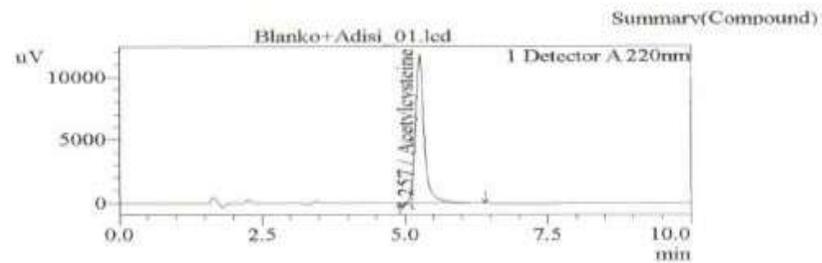
| No. | Machine name | Machine Part | pH | | | Conductivity | | | Meet specification/ Not meet specification |
|-----|--|-----------------------|---------------|------------|--------|---------------|--------------------|------------------------------------|--|
| | | | Specification | Code | Result | Specification | Code | Result | |
| 4. | Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Disc Up | 5.0 - 7.0 | pH4 | 5,45 | ≤1.3 μS/cm | C4 | 0,972 μS/cm | Meet Specification |
| 5. | Polishing Machine Kwang Dah | Lid mesh | | Blanko pH5 | 5,69 | | Blanko C5 | 0,858 μS/cm | Meet Specification |
| | | | | pH5 | 5,48 | | C5 | 0,945 μS/cm | Meet Specification |
| 6. | Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Infeed metal detector | | Blanko pH6 | 5,09 | | Blanko C6 | 0,924 μS/cm | Meet Specification |
| | | | | pH6 | 5,67 | | C6 | 1,280 μS/cm | Meet Specification |
| 7. | Accede 160-S Stripping Machine | Hopper | | Blanko pH7 | 5,56 | | Blanko C7 | 0,201 μS/cm | Meet Specification |
| | | | | pH7 | 5,60 | | C7 | 0,224 0,201 μS/cm no 2/10/10 | Meet Specification |
| 8. | Accede 160-S Stripping Machine | Feeding Set | | Blanko pH8 | 5,40 | | Blanko C8 | 0,218 μS/cm | Meet Specification |
| | | Feeding Set | pH8 | 5,75 | C8 | 0,422 μS/cm | Meet Specification | | |

LAMPIRAN 3

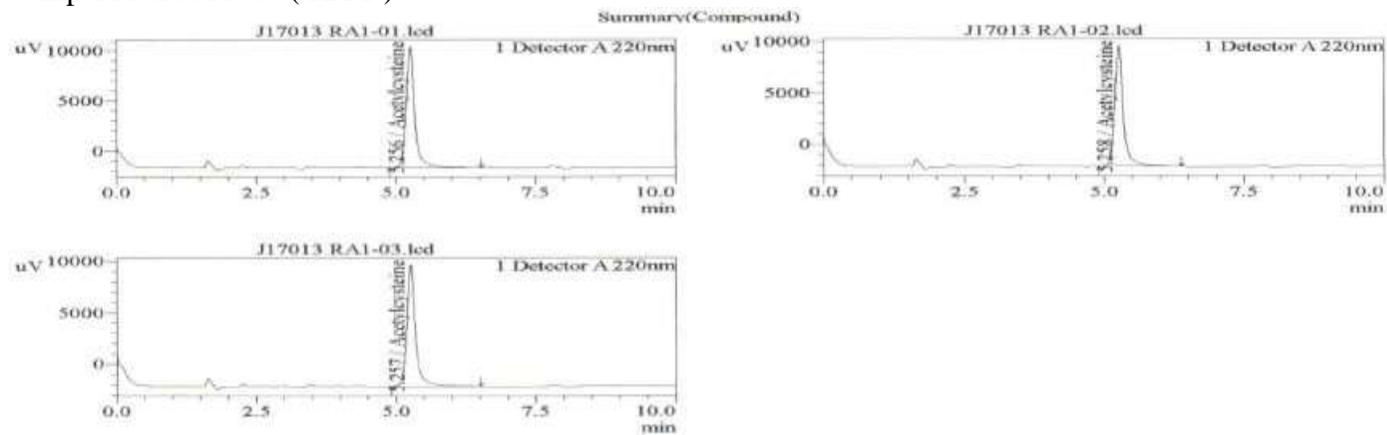
Hasil Pemeriksaan Kimia (Kimia)

1. Nomor Batch JS19013

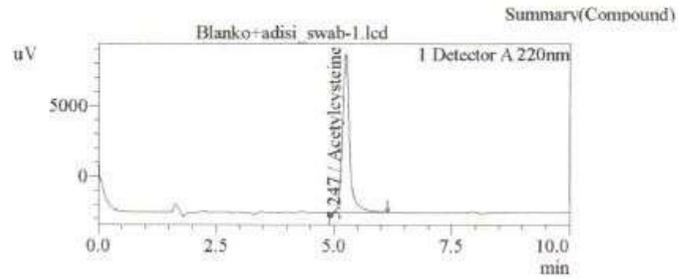
- Blanko + Residu *Rinse* (RA1) & Sampel residu *Rinse* (RA 1)



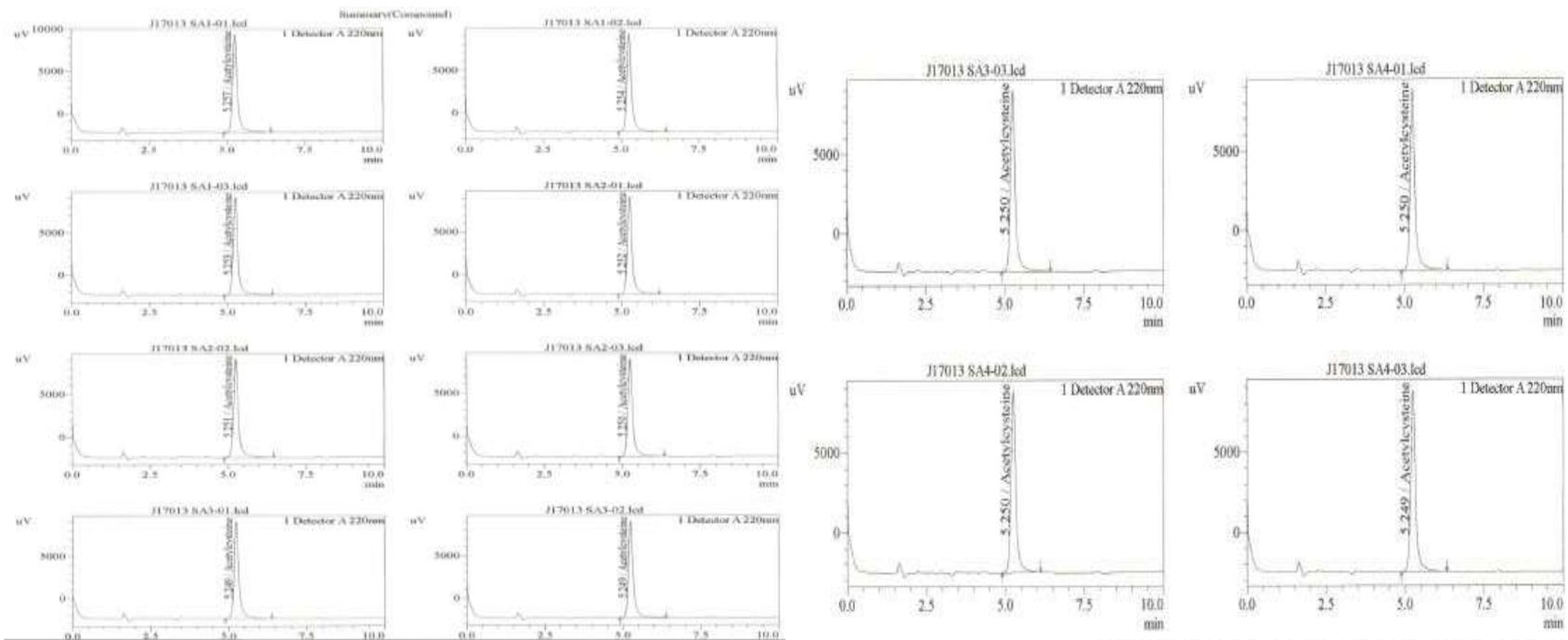
- Sampel Residu *Rinse* (RA 1)



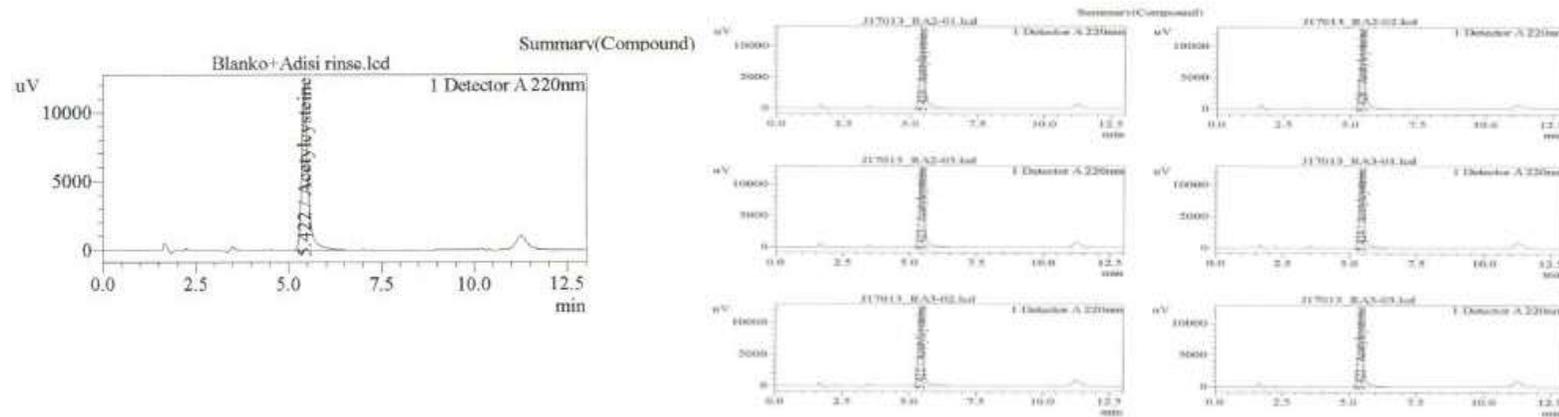
- Blanko + Residu *Swab* SA1, SA2,SA3,SA4



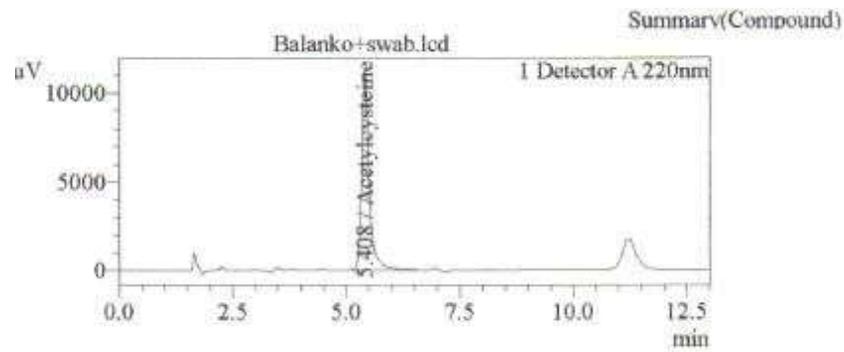
- Sampel residu *Swab* SA1, SA2,SA3,SA4



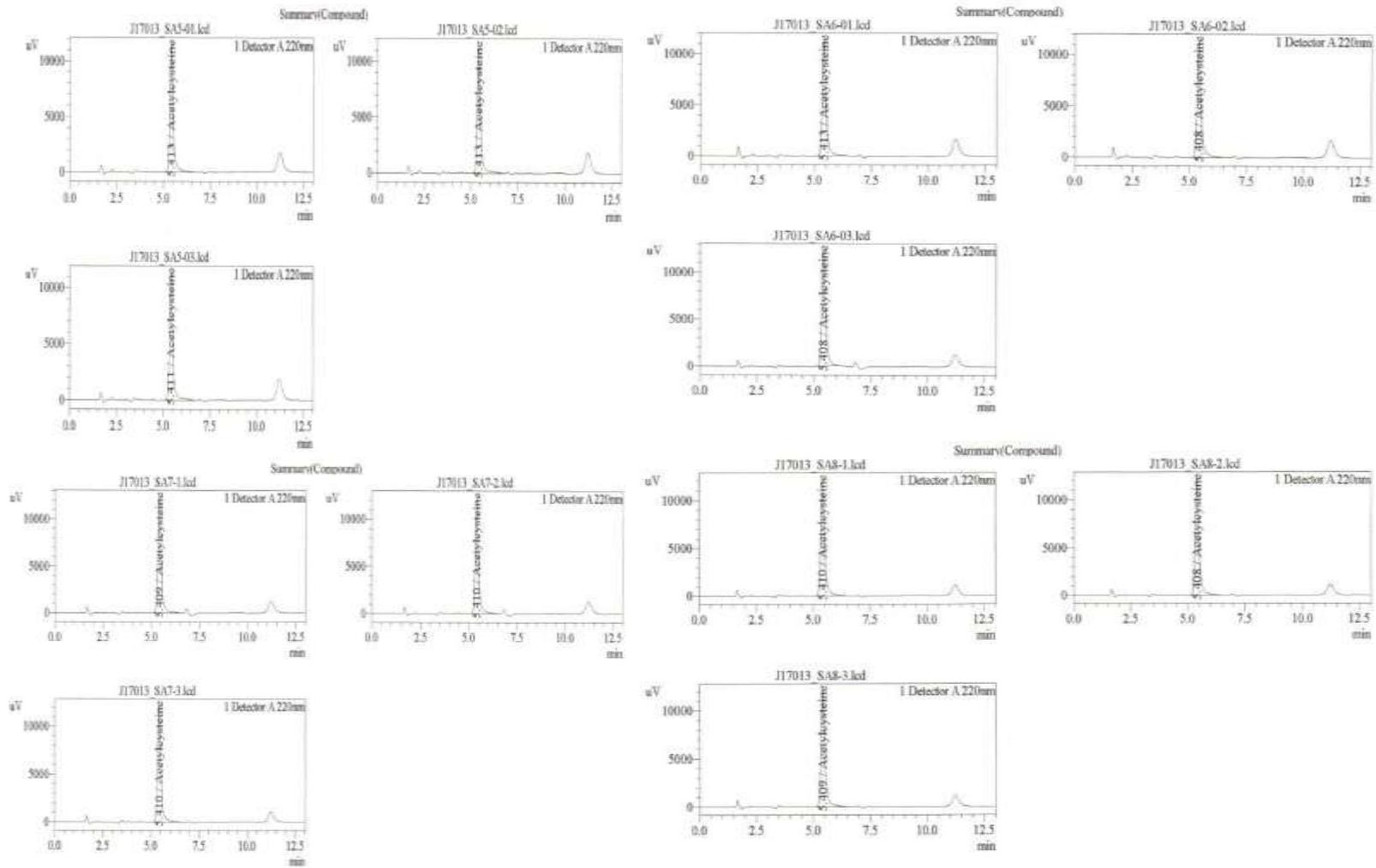
- Blanko + Residu *Rinse* (RA2 & RA3) & Sampel residu *Rinse* (RA2 & RA3)



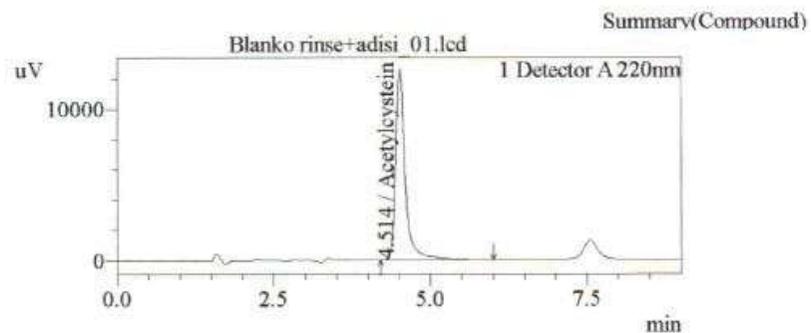
- Blanko + Residu *Swab* SA5, SA6,SA7,SA8



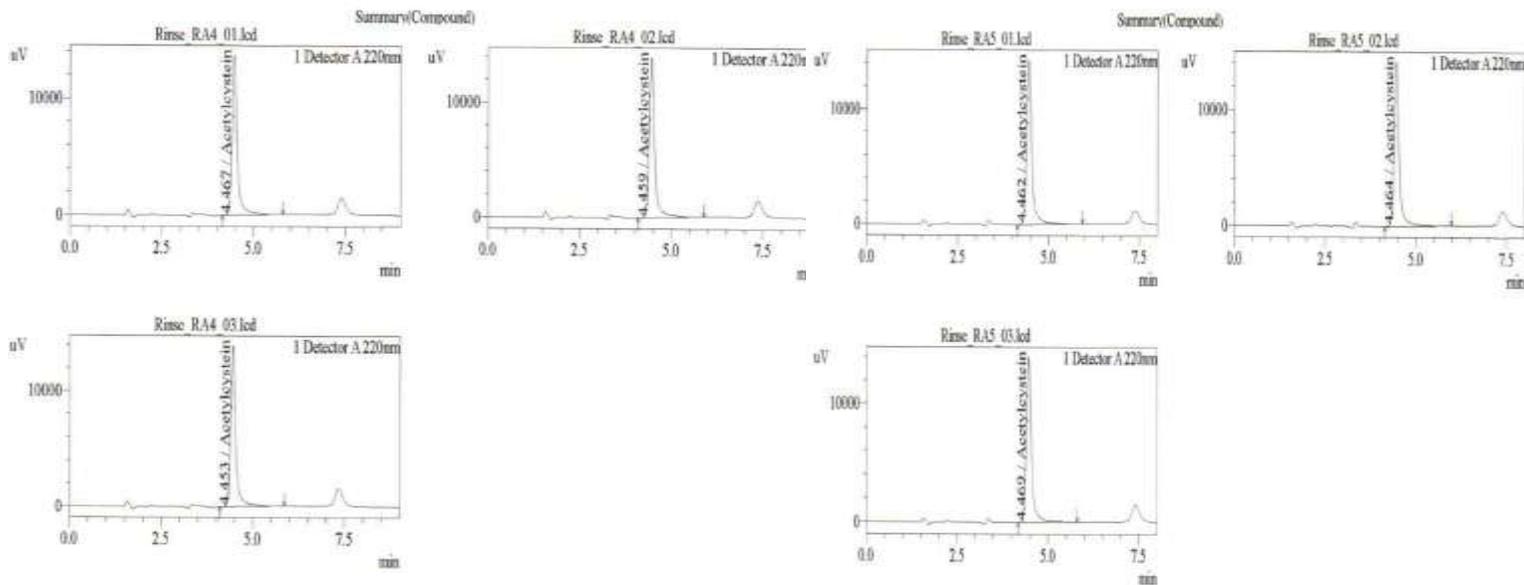
- Sampel residu Swab SA5, SA6,SA7,SA8



- Blanko + residu *Swab* RA4 & RA5

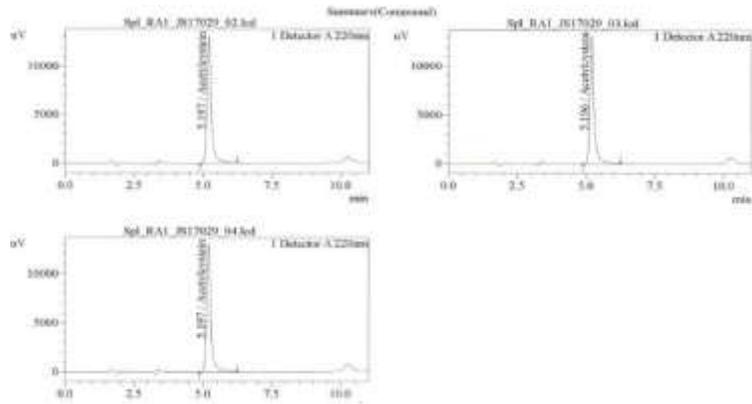


- residu *Swab* RA4 & RA5

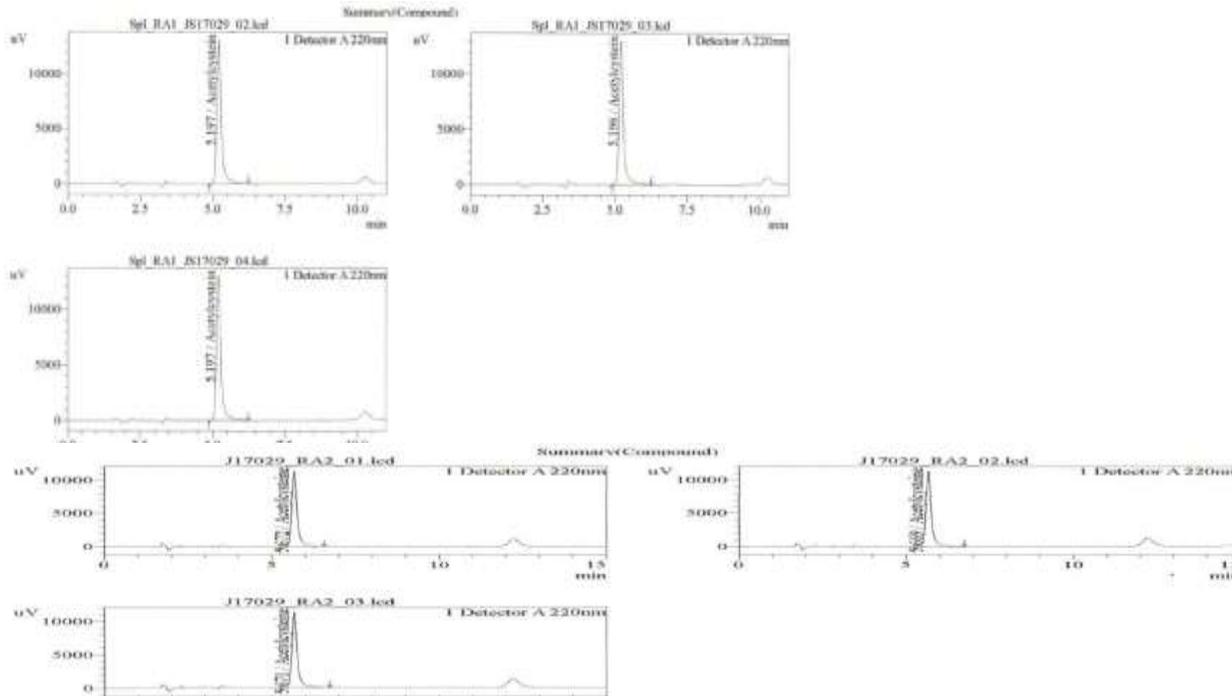


2. Nomor Batch JS19029

- Sampel residu (SA1,SA2, SA3)

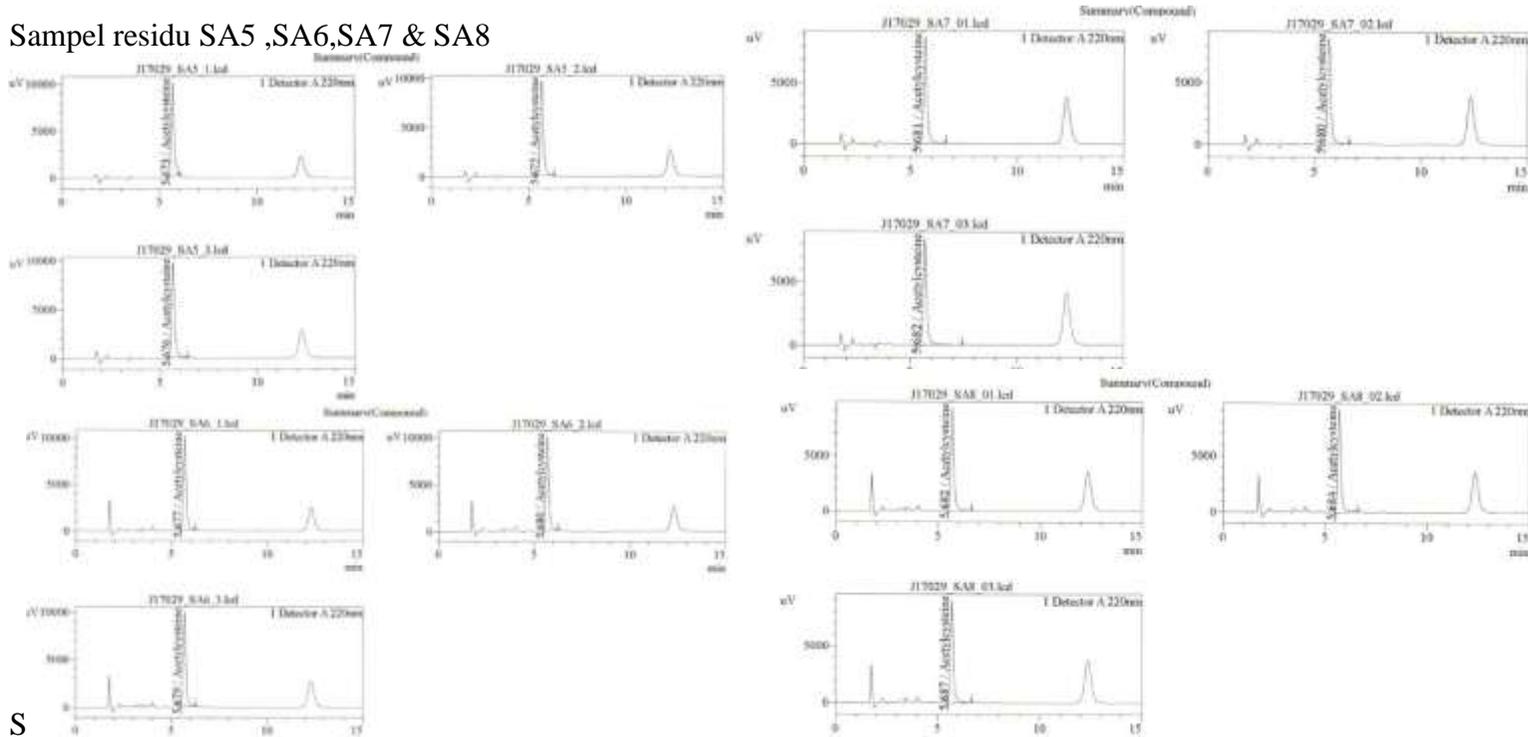


- Sampel residu RA 1

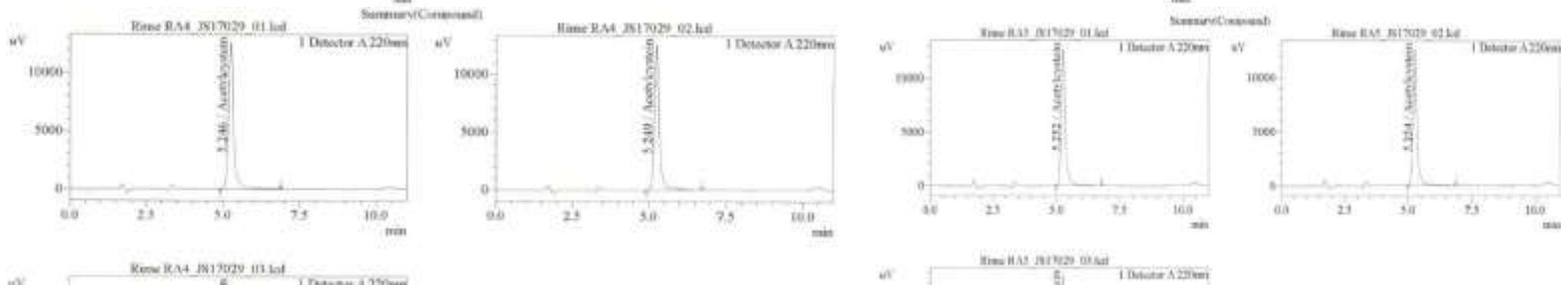


AS 17 AGUSTUS 1945 JAKARTA

- Sampel residu SA5 ,SA6,SA7 & SA8



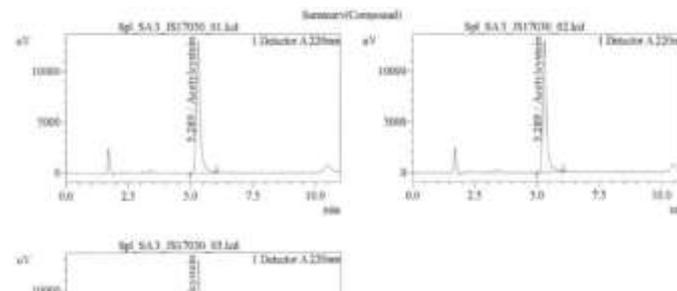
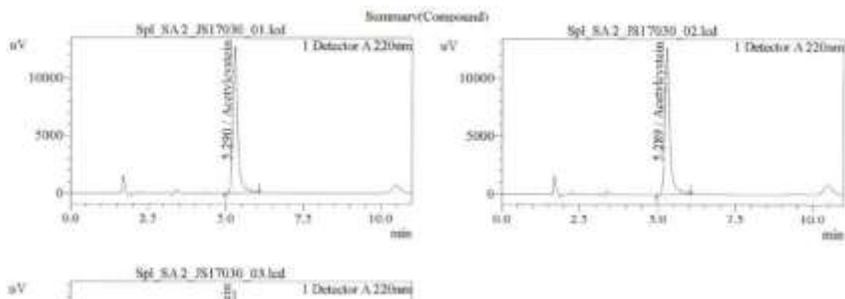
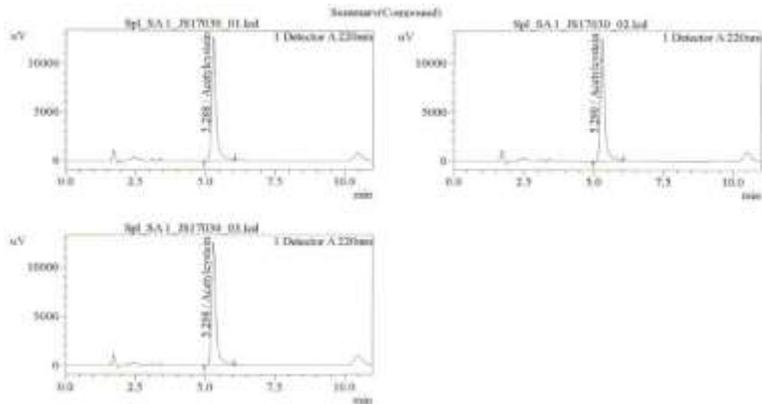
- S



JAKARTA

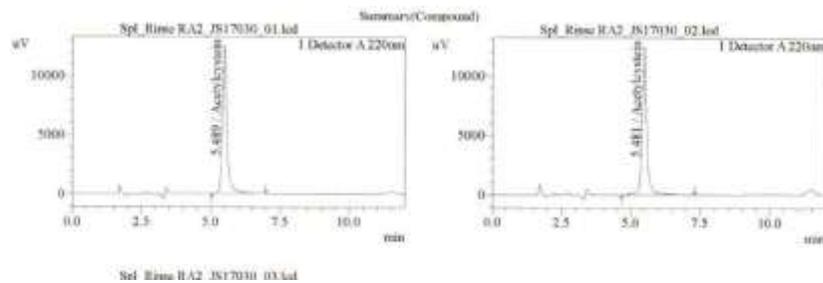
3. Nomor Batch JS19030

- Sampel Swab SA1,SA2,SA3,SA4



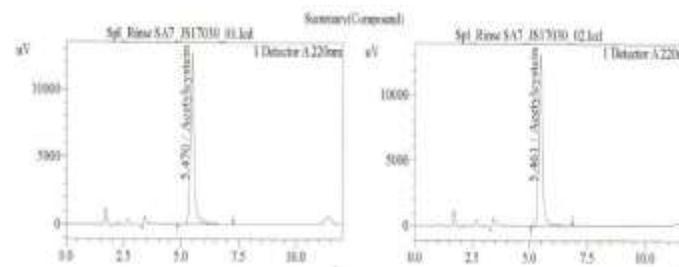
S 1945 JAKARTA

- Sampel *Rinse* RA 2 & RA 3

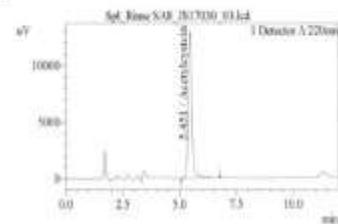
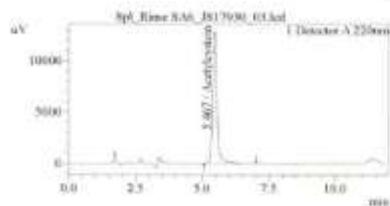
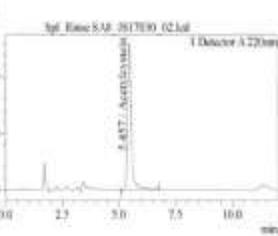
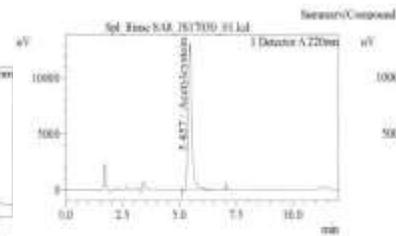
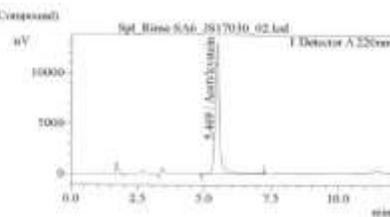
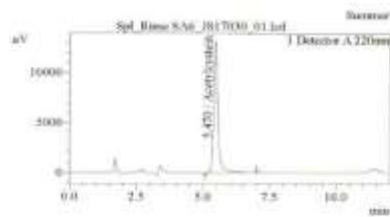
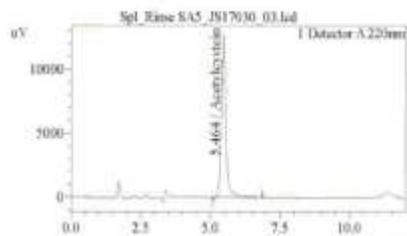
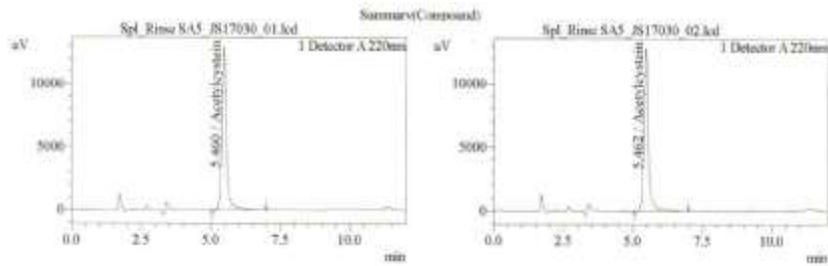


- Sampel *swab* SA5, SA6, SA7, SA8

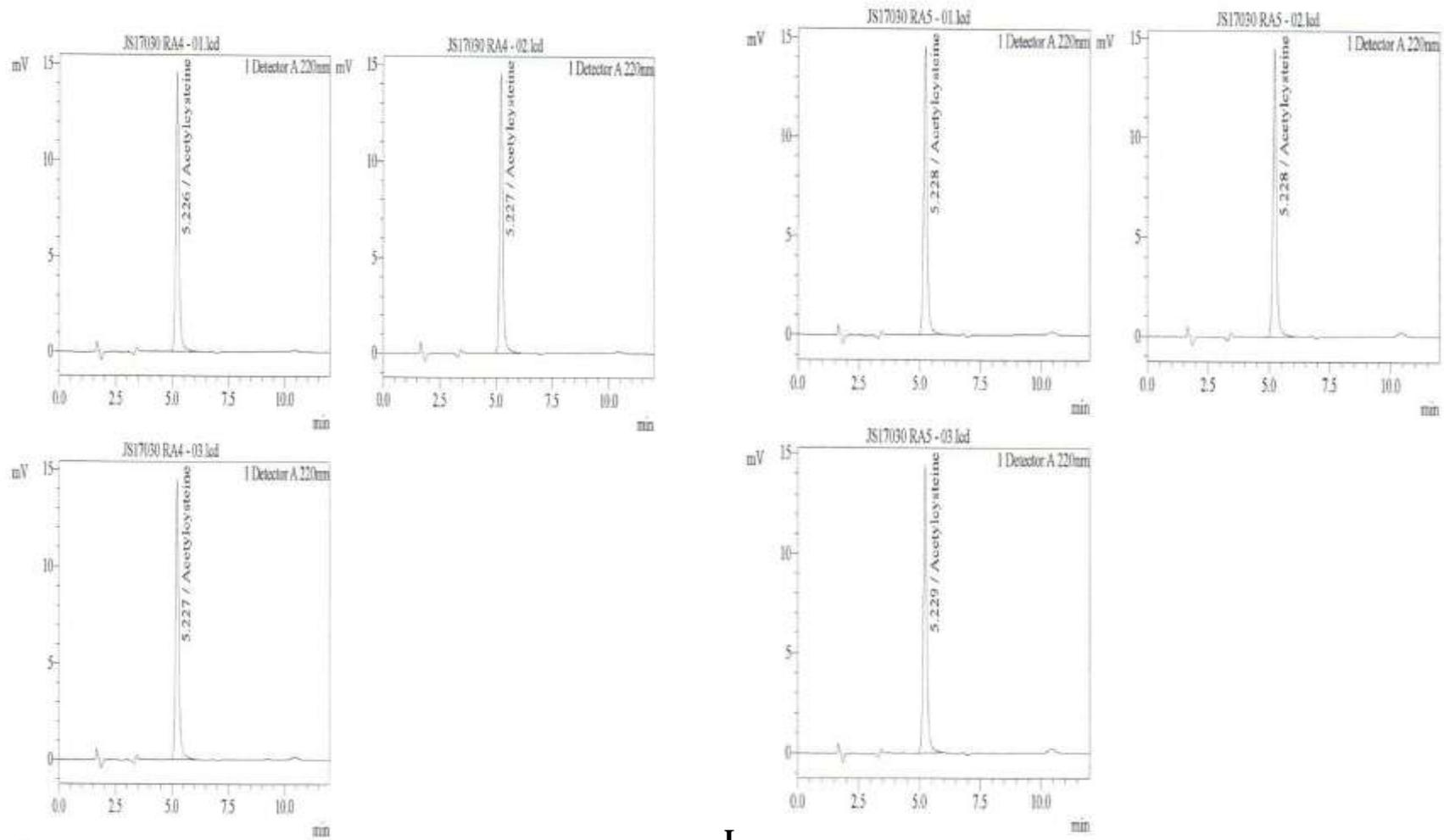
80



5 JAKARTA



- Sampel RA4 & RA5



<< Detector A >>

Lampiran 7

Titik Pengambilan Sampel

| Machine Name | Part of Machine | Equipment Surface | Method | Sample Size | Code | Remarks |
|--------------|---|---|--|--|--|--|
| Mesh 30 | Mesh  | Surface area $= (2 \times 3.14 \times 30 \times 15.5) + (3.14 \times 30 \times 30)$ $= 5,746.20 \text{ cm}^2$ | <ul style="list-style-type: none"> - Swab (chemical) - Swab (microbiology) - Rinsing (chemical) - Rinsing (microbiology) | 1 sampling point (5 cm x 5 cm) 1 sampling point (5 cm x 5 cm) 1 sampling point 1 sampling point | SA1 (triplo) SM1 (duplo) RA1 (triplo) RM1 | Swab in between screen mesh and stainless steel. Swab in between screen mesh and stainless steel. Rinsing in perforated area. Rinsing in perforated area. |

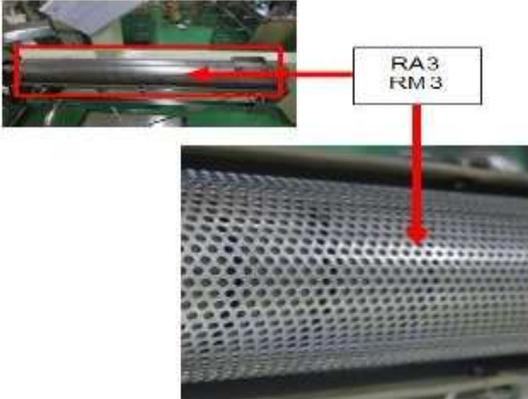
| Machine Name | Part of Machine | Equipment Surface | Method | Sample Size | Code | Remarks |
|--|-----------------|---|--|---|--|--|
| Drum mixer | Container/Drum | <p>Surface area</p> $= (2 \times 3.14 \times 31 \times 68.2) + (3.14 \times 31 \times 31)$ $= 16,294.72 \text{ cm}^2$ | <ul style="list-style-type: none"> - Swab (chemical) - Swab (microbiology) - Swab (chemical) - | <p>1 sampling point</p> <p>(5 cm x 5 cm)</p> <p>1 sampling point</p> <p>(5 cm x 5 cm)</p> <p>1 sampling point</p> | <p>SA3 (triplo)</p> <p>SM3 (duplo)</p> <p>SA4 (triplo)</p> | <p>Swab in a curvature in the container wall.</p> <p>Swab in a curvature in the container wall.</p> <p>Swab an angle in the bottom of container.</p> |
|  | | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|------------------|--|--|
| | | | | (5 cm x 5 cm) | | |
|--|--|--|--|------------------|--|--|

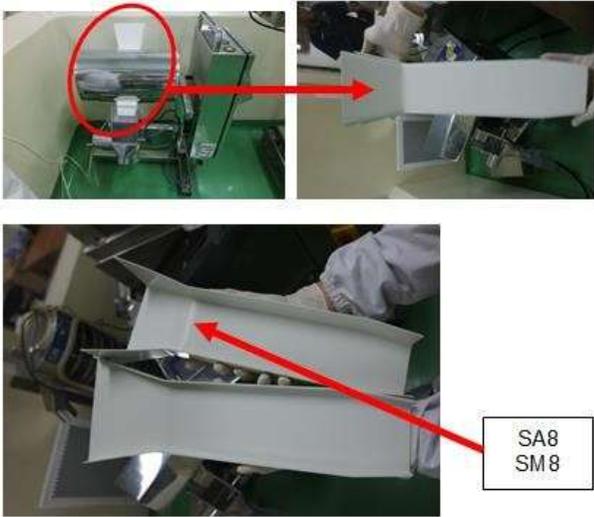
| Machine Name | Part of Machine | Equipment Surface | Method | Sample Size | Code | Remarks |
|--|--|--|--------------------------|------------------|--------------|--|
| Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah |  Under Disc | Surface area $= [(3.14 \times 14 \times 14) - (3.14 \times 7 \times 7) - (120 \times 3.14 \times 0.5 \times 0.5)]$ $= 367.38 \text{ cm}^2$ | - Rinsing (chemical) | 1 sampling point | RA2 (triplo) | Rinsing in perforated area (a lot of holes) |
| | | | - Rinsing (microbiology) | 1 sampling point | RM2 (duplo) | Rinsing in perforated area (a lot of holes) |
| Semi Automatic Filling Capsule Kwang Dah | Disc up  | Uncontact – product part | - Rinsing (microbiology) | 1 sampling point | RM6 (duplo) | Rinsing in the all unique shape in the disc up |

| Machine Name | Part of Machine | Equipment Surface | Method | Sample Size | Code | Remarks |
|-----------------------------|---|---|--|--|---------------------------------|------------------------|
| | Duct Capsule    | Surface area $= (2 \times 16.2 \times 36) + (14.2 \times 36) + (14.2 \times 34)$ $= 2,146 \text{ cm}^2$ | <ul style="list-style-type: none"> - Swab (chemical) - Swab (microbiology) | 1 sampling point (5 cm x 5 cm) 1 sampling point (5 cm x 5 cm) | SA5 (triplo) SM5 (duplo) | Swab in an angle area. |
| Polishing Machine Kwang Dah | Hopper  | Surface area $= [(2 \times \frac{1}{2} \times (24.5 + 12) \times 24.5) + [(12 \times 24.5) + (13 \times 12)]]$ | <ul style="list-style-type: none"> - Swab (chemical) | 1 sampling point (5 cm x 5 cm) | SA6 (triplo) | Swab in an angle area. |

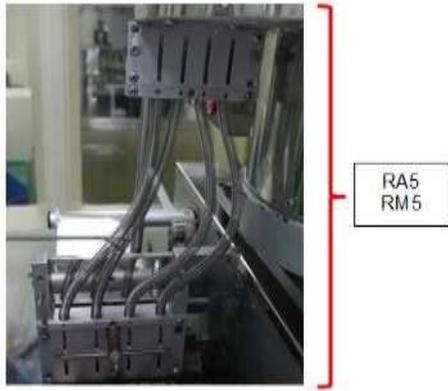
| | | | | | | |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|
| | | = 1,344.25 cm ² | | | | |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|

| Machine Name | Part of Machine | Equipment Surface | Method | Sample Size | Code | Remarks |
|--------------|---|--|---|--|---|--|
| | | | - Swab (microbio-logy) | 1 sampling point (5 cm x 5 cm) | SM6 (duplo) | Swab in an angle area. |
| | Lid mesh  | Surface area = $[(2 \times 3.14 \times 7.5 \times 70)$ = 3,297 cm ² | - Rinsing (chemical) - Rinsing (microbio-logy) | 1 sampling point 1 sampling point | RA3 (triplo) RM3 (duplo) | Rinsing in the perforated area. Rinsing in the perforated area. |

| Machine Name | Part of Machine | Equipment Surface | Method | Sample Size | Code | Remarks |
|--------------|--|---|---|--|--|---|
| | <p data-bbox="342 379 537 411">Outlet capsule</p>  | <p data-bbox="1099 379 1272 411">Surface area</p> $= [(8 \times 18) + (8 \times 27) + (1/2 \times 2 \times (3 + 15) \times 20)]$ $= 720 \text{ cm}^2$ | <p data-bbox="1357 379 1518 512">- Swab (chemical)</p> <p data-bbox="1357 719 1518 852">- Swab (microbiology)</p> | <p data-bbox="1568 379 1688 639">1 sampling point (5 cm x 5 cm)</p> <p data-bbox="1568 767 1688 1027">1 sampling point (5 cm x 5 cm)</p> | <p data-bbox="1753 379 1843 491">SA7 (triplo)</p> <p data-bbox="1753 699 1843 810">SM7 (duplo)</p> | <p data-bbox="1886 379 2033 459">Swab in an angle area.</p> <p data-bbox="1886 667 2033 746">Swab in an angle area.</p> |

| Machine Name | Part of Machine | Equipment Surface | Method | Sample Size | Code | Remarks |
|---------------------------------------|---|--|--|--|---------------------------------|--|
| Metal Detector LOCK MET 38526/3 | Metal Detector  | Surface area = [2 x (13 x 11.5) + (8 x 11.5)] + [(13 + 9.5) x 17.5] + (2 x 4.5 x 17.5) + [(2 x (18.5 + x 9.5)) + (2 x (18.5 x 4.5))] + [(2 x 22 x 11) + (2 x 22 x 5)] = 2,256.25 cm ² | - Swab (chemical) - Swab (microbiology) | 1 sampling point (5 cm x 5 cm) 1 sampling point (5 cm x 5 cm) | SA8 (triplo) SM8 (duplo) | Swab in a curvature area. Swab in a curvature area. |
| Accede 160-S Stripping Machine | Hopper  | Surface area = (2 x 3.14 x 26.65 x 3.3) | - Rinsing (chemical) | 1 sampling point | RA4 (triplo) RM4 | Rinsing in a curvature area. |

| Machine Name | Part of Machine | Equipment Surface | Method | Sample Size | Code | Remarks |
|--------------|-----------------|--|--|--|---------------------------------|--|
| | | = 552.29 | - Rinsing (microbiology) | 1 sampling point | | Rinsing in a curvature area. |
| | Feeding Set | Surface area $= [(2 \times 115 \times 60) + (2 \times 18 \times 60)] + [2 \times 3.14 \times 5 \times 240] + [(2 \times 158 \times 95) + (2 \times 18 \times 95)]$ $= 569.36 \text{ cm}^2$ | - Rinsing (chemical) - Rinsing (microbiology) | 1 sampling point 1 sampling point | RA5 (triplo) RM5 (duplo) | Rinsing in the unique shape (spiral form). Rinsing in the unique shape (spiral form). |



Keterangan :

- SA : Swab Adisi (Sampel usap Kimia)
- RA : Rinse Adisi (Sampel Bilas Kimia
-

Lampiran 5
Sertifikat Analisa Asetilsistein.

1076, Yeongdeung-dong, Yeongju-si,
Gyeongsangbuk-do, 71711, Korea
TEL. 82-54-779-3206, 3227


Ishin Chemical Co., Ltd.

Certified ISO9001 and ISO14001
Home page : www.ishinchemical.co.kr
FAX: 82-55-381-4893, 380-0819

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Product : Acetylcysteine



Lot No. : NAC-1M003016
Quantity : 300 Kg

M.W. : 163.19
Date : APR. 26, 2004

| TEST ITEMS | SPECIFICATIONS | TEST RESULTS |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| APPEARANCE | white crystalline powder | white crystalline powder |
| IDENTIFICATION | same as I.R. | same as I.R. |
| ASSAY | 99.0 - 102.0 % | 99.88 % |
| SPECIFIC ROTATION (D ₂₀) | + 21.0 - + 23.0° | + 26.29° |
| pH | 2.0 - 2.8 | 2.25 |
| LOSS ON DRYING | less than 1.0 % | 0.06 % |
| RESIDUE ON IGNITION | less than 0.5 % | 0.11 % |
| ORGANIC VOLATILE IMPURITY | | |
| CHLOROFORM | less than 60 ppm | not detected |
| 1,4-DIOXANE | less than 100 ppm | not detected |
| NITROETHYLENE CHLORIDE | less than 600 ppm | not detected |
| TRICHLOROETHYLENE | less than 50 ppm | not detected |
| RESIDUAL SOLVENTS | | |
| Elemental Impurities | | |
| V | less than 10.0 ppm | not detected |
| Cu | less than 5.0 ppm | not detected |
| Ni | less than 20.0 ppm | 0.1 ppm |
| As | less than 1.5 ppm | not detected |
| Cd | less than 1.5 ppm | not detected |
| Hg | less than 3.0 ppm | 0.1 ppm |
| Pb | less than 0.5 ppm | 0.1 ppm |

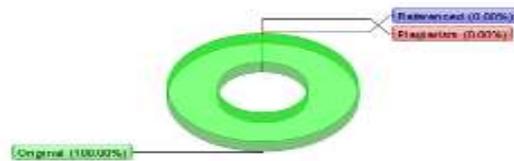
Remarks : The United States Pharmacopoeia 24th
Manufacture date: MAR. 24, 2004
Expiry date: MAR. 26, 2004

Approved by : C. H. Lee *[Signature]*

Ishin Chemical Co., Ltd.



Relation chart:



Distribution graph:



Top sources of plagiarism:

[Empty box for top sources of plagiarism]

Processed resources details:

2 - OK / 1 - Failed

[Show other Sources.]

Important notes:

| Wikipedia: | Google Books: | Ghostwriting services: | Anti-cheating: |
|---|---|---|---|
|  [not detected] |  [not detected] |  [not detected] |  [not detected] |

Active References (UrIs Extracted from the Document):

No URIs detected

Excluded UrIs:

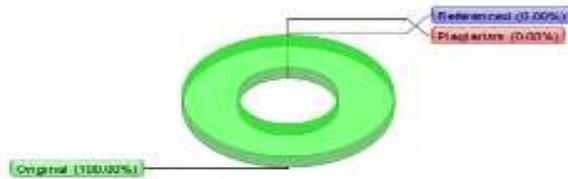
No URIs detected

Included UrIs:

No URIs detected



Relation chart:



Distribution graph:



Top sources of plagiarism:

| |
|--|
| |
|--|

Processed resources details:

| |
|--------------------------------------|
| 2 - Ok / 1 - Failed |
| [Show other Sources] |

Important notes:

| | | | |
|--|---|--|--|
| Wikipedia:  [not detected] | Google Books:  [not detected] | Ghostwriting services:  [not detected] | Anti-cheating:  [not detected] |
|--|---|--|--|

Active References (UrIs Extracted from the Document):

| |
|------------------|
| No URIs detected |
|------------------|

Excluded UrIs:

| |
|------------------|
| No URIs detected |
|------------------|

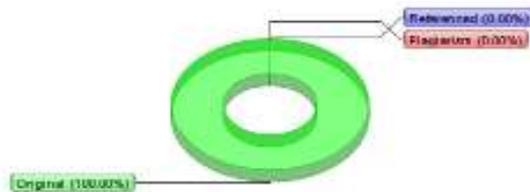
Included UrIs:

| |
|------------------|
| No URIs detected |
|------------------|

Detailed document analysis:



Relation chart



Distribution graph



Top sources of plagiarism:

[Empty box for top sources of plagiarism]

Processed resources details:

3 - OK / 4 - Failed

[Show other Sources]

Important notes:

| | | | |
|--|---|--|--|
| Wikipedia:  [not detected] | Google Books:  [not detected] | Ghostwriting services:  [not detected] | Anti-cheating:  [not detected] |
|--|---|--|--|

Active References (Urls Extracted from the Document)

No URLs detected

Excluded Urls:

No URLs detected

Included Urls:

No URLs detected

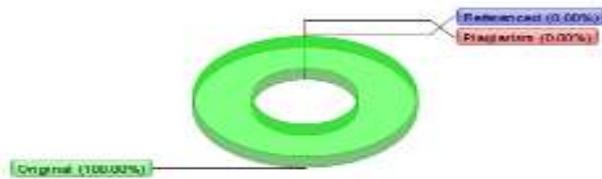
Detailed document analysis:

Plagiarism Detector v: 1652 - Originality Report 07/09/2020 13:50:02

Analyzed document: BAB IV Natalniel Ivan.docx Licensed to: Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta
Comparison Preset: Word-to-Word. Detected language: Indonesian



Relation chart:



Distribution graph:



Top sources of plagiarism:

[Empty box for top sources of plagiarism]

Processed resources details:

9 - OK / 1 - Failed

[Show other Sources]

Important notes:

| | | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Wikipedia: [not detected] | Google Books: [not detected] | Ghostwriting services: [not detected] | Anti-cheating: [not detected] |
|----------------------------------|-------------------------------------|--|--------------------------------------|

Active References (UrIs Extracted from the Document):

No URIs detected

Excluded UrIs:

No URIs detected

Included UrIs:

No URIs detected

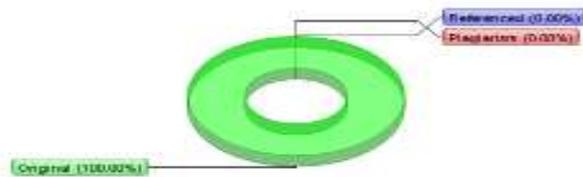
Detailed document analysis:

Plagiarism Detector v. 1652 - Originality Report 07/09/2020 13:51:51

Analyzed document: BAB V Nataniel Ivan.docx Licensed to: Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta
Comparison Preset: Word-to-Word. Detected language: English



Relation chart:



Distribution graph:



Top sources of plagiarism:

[Empty box for top sources of plagiarism]

Processed resources details:

16 - OK / 1 - Failed

[Show other Sources]

Important notes:

| | | | |
|--|---|---|--|
| Wikipedia:  [not detected] | Google Books:  [not detected] | Ghostwriting services:  [not detected] | Anti-cheating:  [not detected] |
|--|---|---|--|

Active References (UrIs Extracted from the Document):

No URIs detected

Excluded UrIs:

No URIs detected

Included UrIs:

No URIs detected

Detailed document analysis: