

Naskah Jurnal

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

Program Studi Sarjana Farmasi Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta



**Disusun oleh :
NATANIEL IVAN**

1643050071

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS 17 AGUSTUS 1945 JAKARTA
2020**

**Mengetahui,
Pembimbing**

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

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

CLEANING VALIDATION OF ACETYLSISTEIN RESIDENTS AFTER CLEANING OF PRODUCTION EQUIPMENT IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY PT “MB”

Guntoro Halim^{1}, Nataniel Ivan²*

Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta Utara, Indonesia, 14350

Yayasan Perguruan Tinggi 17 Agustus 1945 Jakarta, Jakarta Utara, Indonesia, 14350

E-mail :, guntorohalim@gmail.com, natanielivankantu@gmail.com

Diterima :

Direvisi :

Disetujui :

ABSTRAK

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 $\mu\text{s/cm}$, 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, Non Spesifik, Residu*

ABSTRACT

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 $\mu\text{s} /$

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.

Key words : Acetylcysteine, Cleaning Validation, Spesific, Non Spesifik, Residue

PENDAHULUAN

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).

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 toksisitas (LD50)*. (APIC, 2016)

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 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 digunakan 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 OrganicCompound* (TOC), penentuan pH, dan lain-lain (Kaiser, 2003).

Terdapat dua jenis metode pengambilan sampel dalam melakukan validasi pembersihan yaitu mengusap dan membilas (CPOB, 2012). Pada metode pengambilan dengan 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)

TUJUAN PENELITIAN

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 dan Non Spesifik dapat mengkonfirmasi hasil determinasi residu asetilsistein pada peralatan produksi asetilsistein capsule setelah proses pembersihan.

METODE PENELITIAN

Alat

Stopwatch, Swab cotton Stick, steril cotton swab stick, botol TOC, botol schott 100 mL, botol schott steril 100 ml, *Portable* Conductivity mettlert 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

Bahan

Tap Water, Purified Water, Alcohol 70 % dan Solven

Prosedur kerja

Produk

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

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

Pemeriksaan Kriteria Penerimaan Produk

Penentuan produk marker di setiap peralatan ditetapkan 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.

Pemeriksaan Metode Spesifik dan Non Spesifik

Pemeriksaan non spesifik digunakan untuk mendeteksi semua komponen yang memberikan respon terhadap metode analisis yang digunakan. Dilakukan Penentuan *Total Organic Compound* (TOC), penentuan pH Konduktivitas dan Visual (Kaiser, 2003). Berdasarkan penentuan tersebut memiliki kriteria penerimaan untuk visual (Bersih, tidak ada kontaminasi residu dari produk sebelumnya yang ditemukan), pH (5.0 – 7.0) dan Conductivity ($\leq 1.3 \mu\text{S/cm}$)

Pemeriksaan Metode spesifik digunakan untuk mendeteksi komponen yang sudah diketahui. Contoh alat yang dapat digunakan untuk metode analisis spesifik adalah Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) atau HPLC, *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (FTIR), Kromatografi Ion, dan lain-lain. Sampel residu kimia diperiksa dengan metode HPLC yang telah divalidasi untuk membersihkan residu N-Asetilsistein dalam Asetilsistein Kapsul untuk sampel swab dan pembilasan. Metode analitik tersebut telah divalidasi dan dibuktikan dengan dibandingkan dengan blanko. (APIC, 2016)

Pemeriksaan Visual, pH, Conductivity, Total Organic Carbon (TOC) dan Residu Kimia

Setelah proses pembuatan, lakukan pemeriksaan visual (hari-0) dengan memeriksa semua bagian produk kontak dan produk non kontak. Pengambilan untuk dokumentasi pemeriksaan visual dan Peralatan disimpan dalam kondisi kotor selama 24 jam (sehari). Bagian peralatan yang bisa dibongkar harus disimpan di ruang cuci. Bagian peralatan yang tidak bisa dibongkar disimpan di ruang prosesnya. Setelah proses pembersihan selesai, lakukan pemeriksaan visual hari ke-1 dengan memeriksa semua bagian produk-kontak dan produk non-kontak. Pengambilan gambar melalui foto untuk dokumentasi pemeriksaan visual.

Setelah pemeriksaan visual (setelah proses pembersihan), pH dan konduktivitas diperiksa dalam air blanko dan air bilasan akhir dengan menggunakan pH meter. Bilas botol sampel dengan air bilasan terakhir beberapa kali kemudian ambil sampel sekitar $\pm 100 \text{ mL}$ dengan menggunakan botol bersih dan tutup rapat. Sampel Dicek pH dan conductivity secara langsung dengan pH meter dan konduktivitas meter yang telah dikalibrasi. (APIC, 2016)

Setelah pemeriksaan pH dan konduktivitas diperiksa dan memenuhi spesifikasi dilakukan pemeriksaan TOC pada sampel bilasan. 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 Sampel di cek dengan TOC meter. (APIC, 2016)

Untuk Pemeriksaan residu, Setelah pemeriksaan visual, pH, dan nilai konduktivitas memenuhi spesifikasi, lakukan pengambilan sampel air bilasan akhir. Bilas botol sampel dengan air bilasan 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. Sampel di cek di laboratorium R&D untuk dianalisis. Setelah diambil sampel bilas, diikuti dengan sampel swab yang diambil Siapkan apusan, air untuk apusan basah, dan botol yang berisi air sebagai pelarut kemudian Lakukan tes swab sekitar 5 cm x 5 cm, Sampel di cek di laboratorium R&D untuk dianalisis. (APIC, 2016)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Parameter Visual

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.

Hasil Pemeriksaan Conductivity dan pH

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.

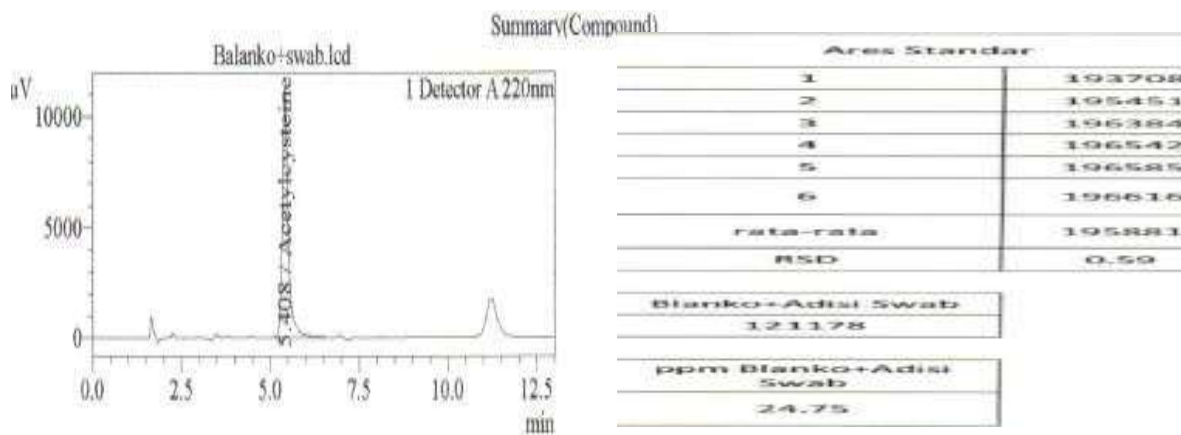
Hasil Pemeriksaan Total Organic Carbon (TOC)

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 dipastikan bersih dan tidak ada residu zat lain atau benda asing di dalamnya 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.

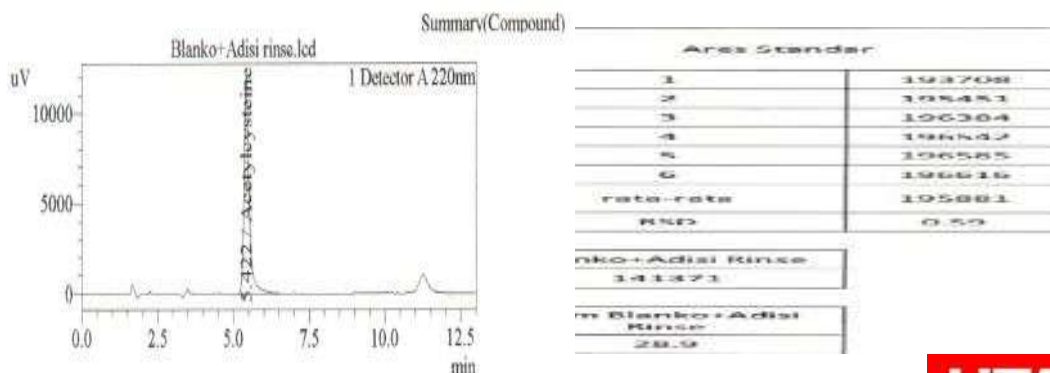
Hasil Pemeriksaan Kimia Residu Asetilsistein

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. (APIC,2016). Ini berarti prosedur pembersihan efektif untuk menghilangkan residu Asetilsistein dan meninggalkan residu di bawah batas spesifikasi. Berikut beberapa chromatogram yang telah dilakukan pengecekan:



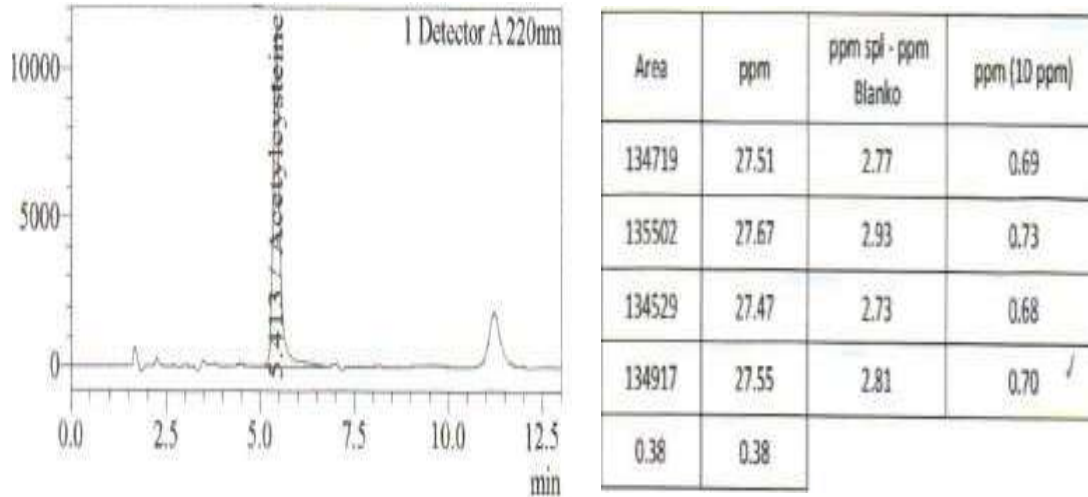
Rata – rata ppm Blanko + Adisi Swab = 24.75

Gambar 1. Chromatogram Blanko (Swab)Standar + Pelarut



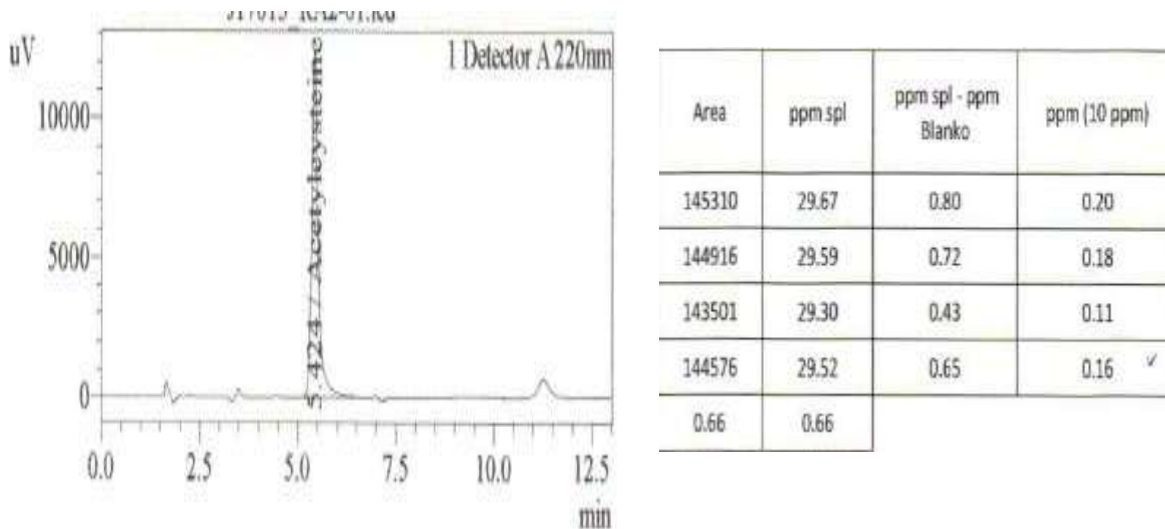
Rata-rata ppm Blanko + Adisi Rinse = 24.75

Gambar 2. Chromatogram Blanko (Rinse)Standar + Pelarut



Rata-rata ppm Sampel Swab/Usap = 0.70

Gambar 3. Chromatogram Sampel Swab/Usap



Rata-rata ppm Sampel Rinse/Bi = 0.20

Gambar 4. Chromatogram Sampel Rinse/Bi

KESIMPULAN

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,

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima Kasih Kepada Tuhan Yang Maha Esa, Orang Tua, Saudara dan teman, terutama Pak Guntoro yang telah membantu dan membimbing dalam penelitian sehingga penelitian dapat berjalan dengan baik.

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 Journal 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 Oakland: 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.
- Practices (GMP): Validation, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2002
- 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.

FORMULIR PERSETUJUAN PUBLIKASI JURNAL

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : apt. Guntoro Halim, Drs., M. Farm., M.H.
NIDN : 0313116503
Adalah pembimbing dari mahasiswa S1/S2/S3

Nama : Nataniel Ivan
NPM : 1643050071
Fakultas : Farmasi
Program Studi : Ilmu Farmasi (S1)
Judul Jurnal : Validasi Pembersihan Residu Asetilsistein Setelah Pembersihan Peralatan Produksi Di Industri Farmasi PT "MB".

Menyatakan bahwa jurnal ini telah diperiksa dan disetujui untuk (pilih salah satu dengan memberi tanda silang):

Dapat diakses di (www.repository.uta45jakarta.ac.id)

Tidak dapat diakses di (www.repository.uta45jakarta.ac.id) karena :

- Data yang digunakan untuk penulisan berasal dari instansi tertentu bersifat konfidensial
- Akan ditunda publikasinya mengingat atau sedang dalam proses pengajuan Hak Paten/ hak Cipta
- Akan dipresentasikan sebagai makalah pada seminar Nasional/Internasional yaitu yang diprediksi akan dipublikan sebagai prosiding pada bulan tahun ...
- Akan diterbitkan pada jurnal Program studi/Nasional/Internasional yaitu yang diprediksi akan dipublikasikan pada ... bulan ... tahun ...

Mengetahui,
Kaprosdi,

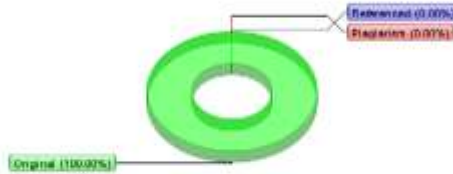
Jakarta, Oktober 2020



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



Relation chart:



Distribution graph:



Top sources of plagiarism:

[Empty box]

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 (URLs Extracted from the Document):

No URLS detected

Excluded Urls:

No URLS detected

Included Urls:

No URLS detected