

# **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 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)*

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 :

- 1.2.1 Bagaimana Validasi Pembersihan residu Asetilsistein pada permukaan peralatan produksi dapat mengkonfirmasi efisiensi prosedur pembersihan peralatan produksi?

1.2.2 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 :

1.3.1 Membuktikan Validasi Pembersihan residu asetilsistein pada peralatan secara efektif menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi berdasarkan persyaratan yang telah ditentukan.

1.3.2 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 :

1.4.1 Dapat memberikan informasi, data ilmiah dan pemilihan metode analisa yang efektif dan efisien serta valid pada senyawa asetilsistein pada peralatan produksi setelah pembersihan.

1.4.2 Memberikan referensi kepada industri farmasi dalam validasi pembersihan residu asetilsistein pada peralatan produksi setelah pembersihan.

### **1.5. Hipotesis**

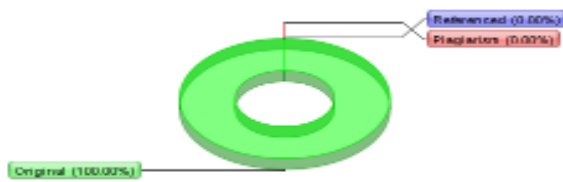
Validasi pembersihan residu asetilsistein pada peralatan produksi setelah pembersihan dapat mengkonfirmasi efisiensi prosedur pembersihan peralatan produksi dan metode HPLC akurat sebagai metode penentuan batas residu asetilsistein.

Plagiarism Detector v. 1652 - Originality Report 01/10/2020 13.36.18

Analyzed document: BAB I Fix(1) Nataniel Ivan.docx Licensed to: Universitas 17 Agustus 1945 Jaka  
Comparison Preset: Word-to-Word. Detected language: Latin



Relation chart:



Distribution graph:





Top sources of plagiarism:



Processed resources details:

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

Important notes:

<b>Wikipedia:</b>  [not detected]	<b>Google Books:</b>  [not detected]	<b>Ghostwriting services:</b>  [not detected]	<b>Anti-cheating:</b>  [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: