



## Validasi Metode Analisis Residu *Mometasone furoate* dan CIP100 Setelah Proses Pembersihan Peralatan Produksi di Industri Farmasi “XYZ”

Amaandika Galih Arintowibowo<sup>a,\*</sup>, Ririn Sumiyani<sup>a</sup>, Kusuma Hendrajaya<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

\* Corresponding author: [amaandika.galih@gmail.com](mailto:amaandika.galih@gmail.com)

<https://doi.org/10.14710/jksa.22.4.150-156>

### Article Info

#### Article history:

Received: 12 May 2019

Revised: 15 July 2019

Accepted: 15 July 2019

Online: 31 July 2019

#### Keywords:

Mometasone furoate;  
 Cleaning Validation;  
 Surfaces of Production  
 Equipment; analysis of  
 Total Organic Carbon  
 (TOC); HPLC

### Abstract

**Title: Validation of *Mometasone furoate* and CIP100 Residue Analysis Methods After Cleaning of Production Equipment in the “XYZ” Pharmaceutical Industry**

In this study, the HPLC and Total Organic Carbon (TOC) analysis methods have been developed and validated for the determination of the amount of Mometasone furoate and CIP100 residues on the surface of production equipment and to confirm the efficiency of the cleaning procedure. Mometasone furoate and CIP100 have been chosen based on the worst case assessment approach. The limit of mometasone furoate contamination that has been determined is 100 ug/swab and the specified limit of CIP100 contamination is 100 ug/swab which should not be exceeded during sequential cleaning of the equipment. Mometasone furoate shows good linearity in the range 0.1–1.0 ppm for the HPLC method and CIP100 2.0–10.0 ppm for TOC Analysis. The percentage of recovery from stainless steel plates using swab sampling techniques was found in the limits of 95.12% and 99.93% respectively in the HPLC and TOC methods. Both methods are simple, inexpensive, short analysis time and high sensitivity for quantitative determination of Mometasone furoate and CIP100 on the surface of manufacturing equipment well below the contamination limit. The validated method meets the requirements for demonstration of the validation of residual cleaning of mometasone furoate and CIP100 on the surface of production equipment

### Abstrak

#### Kata Kunci:

*Mometasone furoate*;  
 Validasi Pembersihan;  
 Permukaan Peralatan  
 Produksi; *Total Organic  
 Carbon* (TOC); HPLC

Pada penelitian ini, metode Analisis HPLC dan *Total Organic Carbon* (TOC) telah dikembangkan dan divalidasi untuk determinasi jumlah residu *mometasone furoate* dan CIP100 pada permukaan peralatan produksi dan untuk mengkonfirmasi efisiensi prosedur pembersihan. *Mometasone furoate* dan CIP100 telah dipilih berdasarkan pendekatan penilaian kasus terburuk. Batas nilai kontaminasi *mometasone furoate* yang ditetapkan adalah 100 ug/usap dan CIP100 adalah 100 ug/usap yang tidak boleh dilampaui selama uji pembersihan peralatan secara berurutan. *Mometasone furoate* menunjukkan linearitas yang baik dalam kisaran 0,1–1,0 ppm untuk metode HPLC dan CIP100 menunjukkan linearitas yang baik dalam kisaran 2,0–10,0 ppm untuk analisis TOC. Persentase *recovery* dari pelat baja stainless menggunakan teknik pengambilan sampel swab ditemukan dalam batas 95,12% dan 99,93% masing-masing dalam metode HPLC dan TOC. Kedua metode ini sederhana, murah, waktu analisis yang

singkat dan sensitifitas yang tinggi untuk determinasi kuantitatif *mometasone furoate* dan CIP100 pada permukaan peralatan produksi. Metode yang divalidasi telah memenuhi persyaratan untuk demonstrasi validasi pembersihan residu *mometasone furoate* dan CIP100 pada permukaan peralatan produksi.

## 1. Pendahuluan

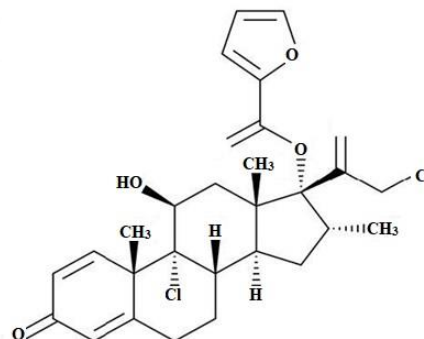
Regulasi *Food and Drug Administration (FDA)* merekomendasikan bahwa validasi prosedur pembersihan dapat digunakan dalam industri farmasi, karena menurut regulasi tersebut ditetapkan bahwa peralatan dan area produksi harus dibersihkan secara menyeluruh setelah proses produksi dilakukan. Oleh karena itu, validasi pembersihan adalah proses memastikan bahwa prosedur pembersihan secara efektif menghilangkan residu dari permukaan peralatan dan fasilitas produksi di bawah batas yang telah ditentukan. Hal ini diperlukan tidak hanya untuk memastikan kualitas produk tetapi juga untuk mencegah kontaminasi silang sesuai persyaratan WHO-GMP [1].

Validasi pembersihan terdiri dari dua aktivitas, yaitu (i) pengembangan dan validasi prosedur pengambilan sampel yang digunakan untuk menghilangkan residu obat dari permukaan peralatan manufaktur dan (ii) pengembangan dan validasi metode Analisis untuk mengukur residu dari permukaan peralatan produksi. Selain itu, titik kritis pengambilan sampel dari fasilitas produksi dipilih dan diuji untuk memverifikasi terjadinya kontaminasi residu produk sebelumnya. Karena alasan ini, metode analisis untuk pemantauan residu harus cepat, sederhana, dan sensitif [1, 2].

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 [2]. Perhitungan batas residu yang dapat diterima dan *carryover* maksimum yang diperbolehkan (MAC) dari produk aktif dalam peralatan manufaktur harus didasarkan pada dosis terapi, indeks toksikologi dan batas umum (10 ppm) [3] [4].

*Mometasone furoate* adalah 9,21-Dichloro-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-(2-furoate) (Gambar 1); merupakan kortikosteroid sintetis dengan rumus empiris  $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$  dan berat molekul 521,43. Serbuk putih sampai hampir putih. *Mometasone furoate* mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0%  $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. *Mometasone furoate* merupakan obat golongan kortikosteroid yang digunakan secara topical (aktivitas glukokortikoid) dalam perawatan berbagai gangguan kulit. Biasanya digunakan sebagai krim, salep, atau *lotion* yang mengandung 0.1% [5].

Beberapa metode analisis, seperti HPLC [6, 7, 8, 9], LC/MS/MS [10, 11] telah dilaporkan dalam literatur untuk determinasi *mometasone furoate* dalam formulasi farmasi dan cairan biologis.



Gambar 1. Struktur Kimia *Mometasone furoate*

*Mometasone furoate* telah diidentifikasi sebagai target residu yang mungkin berada di antara berbagai zat obat di area produksi berdasarkan pendekatan penilaian kasus terburuk. Namun, literatur melaporkan bahwa tidak ada metode analisis residu setelah proses pembersihan yang valid tersedia untuk determinasi residu *mometasone furoate* pada permukaan peralatan produksi sampai saat ini. Tujuan penelitian ini adalah mengembangkan dan memvalidasi metode HPLC untuk menentukan jejak residu *mometasone furoate* dan TOC untuk menentukan jejak residu CIP100 pada permukaan peralatan produksi dan untuk mengkonfirmasi efisiensi prosedur pembersihan.

## 2. Metodologi

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan untuk mendapatkan efektifitas prosedur pembersihan pada peralatan produksi obat krim *mometasone furoate* 0.1% melalui determinasi residu bahan aktif *mometasone furoate* menggunakan HPLC dan residu agen pembersih CIP100 menggunakan TOC. TOC adalah jumlah karbon yang ditemukan dalam senyawa organik dan sering digunakan sebagai indikator non-spesifik kualitas air atau kebersihan peralatan pabrik farmasi. Alat TOC menggunakan radiasi UV dan zat pengoksidasi senyawa organik dalam sampel untuk membentuk karbon dioksida ( $CO_2$ ).  $CO_2$  yang dihasilkan diukur menggunakan teknik deteksi konduktivitas berbasis membran yang sensitif dan selektif, dan hasil TOC dilaporkan sebagai konsentrasi karbon organik dalam sampel (ppm atau ppb). Parameter yang dievaluasi pada penelitian ini meliputi : 1. Parameter-parameter validasi metode analisis *mometasone furoate* menggunakan HPLC. 2. Parameter-parameter validasi metode analisis CIP100 menggunakan TOC. 3. Hasil determinasi residu *mometasone furoate* dan CIP100 pada peralatan produksi obat krim *Mometasone furoate* 0.1% setelah proses pembersihan.

## 2.1. Bahan dan Material

Bahan dan material yang digunakan dalam penelitian adalah Metanol *HPLC grade* (E. Merck, Darmstadt, Germany), Acetonitril *HPLC grade* (E. Merck, Darmstadt, Germany), Air *HPLC grade* (E. Merck, Darmstadt, Germany), *mometasone furoate* RS diperoleh dari USP (Rockville, MD, USA), *beclomethasone dipropionate* RS diperoleh dari USP (Rockville, MD, USA), CIP100 Cleaner diperoleh dari STERIS Corporation Lot. No. 278220 (Mentor, OH, USA), Swab media Textwipe Large Alphabond TX714A dengan karbon rendah (karbon rendah <50 ppb) diperoleh dari Textwipe (Kernersville, NC, USA) dan digunakan tanpa pretreatment, Whatman filter paper Grade-QMA (diameter 4.7 cm, GE Health Care), Swab material stainless steel SS-316L.

## 2.2. Instrumen Penelitian dan Kondisi Operasional

### 2.2.1. Kondisi Operasional HPLC [5]

Kondisi analisis dioptimalkan melalui sistem HPLC Waters e2695 menggunakan kolom HPLC Supelcosil LC-8 (Supelco) (25 cm x 4,6 mm, 5 µm). Fase gerak terdiri dari metanol-air (65 : 35, v / v), pada laju alir 1,5 mL / menit, selama 15 menit tiap kali injeksi. Deteksi UV dilakukan pada 254 nm. Volume injeksi ditetapkan pada 20 µL. Semua analisis dilakukan pada suhu kamar sekitar 25 ± 2°C. Fase gerak disaring menggunakan vakum melalui membran hidrofilik 0,45 µm Millex® (HV) dan dilakukan ultrasonikasi selama 20 menit.

### 2.2.2. Kondisi Operasional TOC [12]

Kondisi analisis dioptimalkan melalui sistem TOC Sievers, Portable TOC Analyzer Model M9 (GE Analytical Instrument; Boulder, CO, USA). Parameter instrumen utama adalah laju alir asam fosfat 6M 0,0 mL/menit dan laju alir ammonium persulfate 15% 0,3 mL/menit. Parameter lainnya adalah nilai standar yang ditetapkan oleh *supplier* instrumen. Nilai TOC untuk larutan air yang digunakan sebagai pengencer tidak boleh lebih dari 100 ppb.

## 2.3. Prosedur Penelitian

### 2.3.1. Pembuatan larutan stok standar *mometasone furoate*

Larutan stok standar *mometasone furoate* dibuat dengan melarutkan 25,0 mg *mometasone furoate* dengan pelarut metanol ke dalam labu ukur 50 mL hingga tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi akhir 500 ppm.

### 2.3.2. Pembuatan larutan stok standar internal *beclomethasone dipropionate*

Larutan stok standar internal *beclomethasone dipropionate* dibuat dengan melarutkan 25,0 mg *beclomethasone dipropionate* dengan pelarut metanol ke dalam labu ukur 50 mL hingga tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi akhir 500 ppm.

### 2.3.3. Pembuatan larutan kurva baku *mometasone furoate*

Lima seri konsentrasi *mometasone furoate* 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 ppm dengan standar internal *beclomethasone dipropionate* 0,4 ppm dalam pelarut metanol (pada setiap konsentrasi *mometasone furoate*) disiapkan dengan membuat pengenceran secara seri dari larutan stok standar *mometasone furoate* 500 ppm.

### 2.3.4. Pembuatan larutan Uji Kesesuaian Sistem HPLC

Larutan standar gabungan dibuat dengan menggunakan pipet secara seksama larutan standar stok *mometasone furoate* 500 ppm 4 mL dan larutan standar internal *beclomethasone dipropionate* 500 ppm 16 mL ke dalam labu ukur 100 mL yang sama, kemudian diencerkan dengan metanol hingga didapatkan konsentrasi larutan gabungan yang mengandung *mometasone furoate* 20 ppm dan *beclomethasone dipropionate* 80 ppm.

### 2.3.5. Pembuatan larutan stok standar CIP100 (TOC)

Larutan stok standar CIP100 dibuat dengan melarutkan 50,0 mg CIP100 dengan pelarut air ke dalam labu ukur 500 mL hingga tanda batas sehingga diperoleh konsentrasi akhir 100 ppm.

### 2.3.6. Pembuatan larutan kurva baku CIP100

Lima seri konsentrasi CIP100 2; 4; 6; 8; 10 ppm dalam pelarut air disiapkan dengan membuat pengenceran secara seri dari larutan stok standar CIP100. Konsentrasi larutan baku kerja yang digunakan berkisar antara 2-10 ppm.

### 2.3.7. Pembuatan larutan Uji Kesesuaian Sistem (TOC) [5]

#### 1. Air Reagen

Air yang digunakan memiliki nilai TOC tidak lebih dari 0,10 mg/L.

#### 2. Larutan standar

Sukrose RS USP ditimbang secara akurat dan dilarutkan dalam air reagen sejumlah tertentu untuk mendapatkan larutan yang memiliki konsentrasi 1,19 mg/L sukrosa (0,50 mg/L karbon).

#### 3. Larutan kesesuaian sistem

1,4-benzoquinone RS USP ditimbang secara akurat dan dilarutkan dalam air reagen sejumlah tertentu untuk mendapatkan larutan yang memiliki konsentrasi 0,75 mg/L (0,50 mg/L karbon).

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1. Uji Kesesuaian Sistem (*System Suitability*)

Untuk memastikan bahwa sistem yang digunakan berjalan efektif maka perlu dilakukan uji kesesuaian sistem. Uji kesesuaian sistem HPLC dilakukan terhadap larutan standar *mometasone furoate* konsentrasi 20 ppm dengan standar internal *beclomethasone dipropionate* 80

ppm dengan fase gerak yang sesuai, kemudian disuntikkan sebanyak 20 µL ke dalam alat HPLC pada kondisi optimum. Percobaan diulang sebanyak enam kali (n=6). Parameter utama termasuk : RSD (%) area puncak (kriteria penerimaan < 2,0%), RSD (%) waktu retensi (kriteria penerimaan : < 2,0%), faktor resolusi (kriteria penerimaan : > 4,0) *tailing factor* (kriteria penerimaan : < 1,8) [5]. Sedangkan pada uji kesesuaian sistem TOC, dilakukan terhadap larutan air TOC, larutan standar Sukrosa 1,19 ppm dan larutan standar p-Benzoquinone 0,75 ppm, kemudian dibaca menggunakan instrument TOC pada kondisi optimum. Persentase *response efficiency* dihitung dari nilai TOC yang diperoleh pada pengukuran ketiga larutan tersebut. Kriteria penerimaan adalah 85–115% [5].

**Tabel 1.** Nilai Area, Waktu Retensi dan *Tailing factor* mometasone furoate

Injeksi	Waktu Retensi (menit)	Area	<i>Tailing factor</i>
1	6,865	652114	0,963
2	6,874	655818	0,962
3	6,882	656032	0,964
4	6,884	654457	0,963
5	6,887	653967	0,962
6	6,872	656794	0,964
Rata-rata	6,877	654864	0,963
RSD (%)	0,12	0,26	0,09

**Tabel 2.** Nilai *Resolution factor* (R) antara peak mometasone furoate dan beclomethasone dipropionate

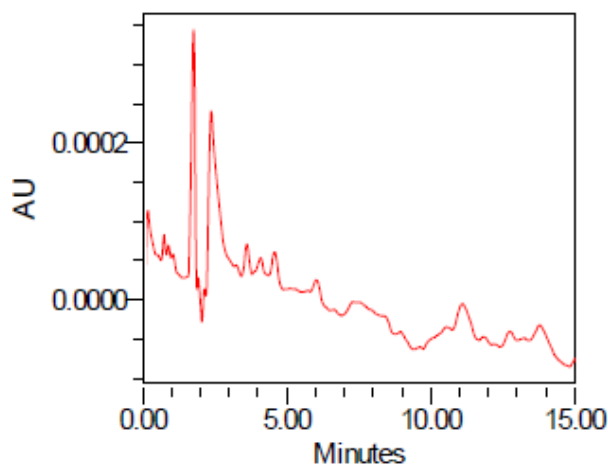
Injeksi	Waktu Retensi Mometasone furoate (menit)	Waktu Retensi Beclomethasone dipropionate (menit)	<i>Resolution factor</i>
1	6,865	10,856	6,393
2	6,874	10,595	6,407
3	6,882	10,617	6,424
4	6,884	10,611	6,426
5	6,887	10,614	6,612
6	6,872	10,605	6,406
Rata-rata	6,877	10,649	6,444
RSD (%)	0,12	0,95	1,286

**Tabel 3.** Hasil uji kesesuaian sistem TOC

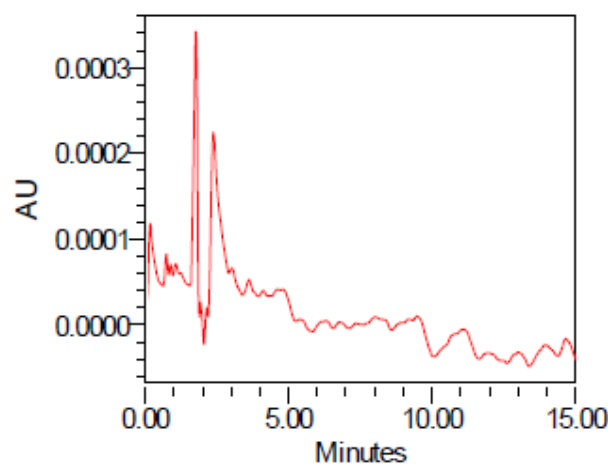
Larutan	Nilai TOC (ppb)
Air TOC (R <sub>w</sub> )	30,5 ppb
Standar sukrosa 1,19 ppm (500 ppb C) (R <sub>s</sub> )	515,5 ppb
Standar p-benzoquinone 0,75 ppm (500 ppb C) (R <sub>ss</sub> )	510,8 ppb
% <i>response efficiency</i>	99,03%

### 3.2. Spesifisitas

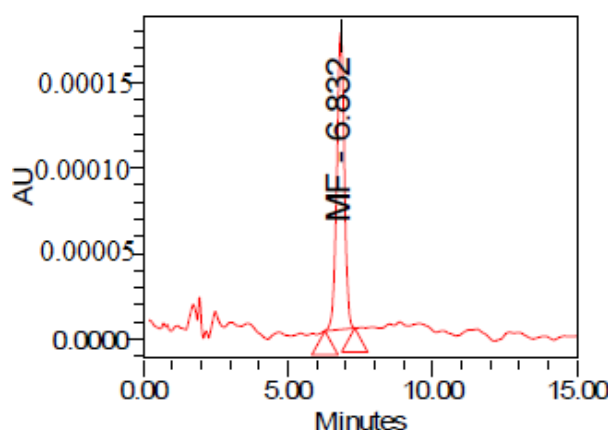
Studi spesifisitas HPLC menunjukkan bahwa tidak ada gangguan dari swab kosong yang diekstraksi dan pelarut ekstraksi pada waktu retensi puncak analit [5].



**Gambar 1.** Kromatogram pelarut metanol



**Gambar 2.** Kromatogram hasil pengusapan dari pelarut pada plat stainless steel



**Gambar 3.** Kromatogram larutan standar mometasone furoate 0,1 ppm

Dalam konteks analisis TOC, spesifisitas mengacu pada kemampuan untuk secara akurat mengukur berbagai senyawa karbon organik, tanpa memperhatikan struktur kimia atau komposisi molekul tertentu. Pada uji

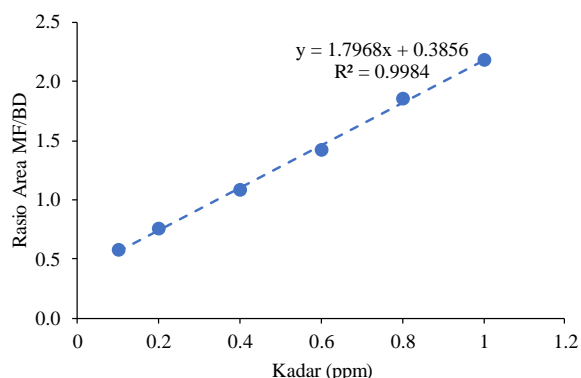
ini, diukur persentase *recovery* dari larutan metanol, Nicotinamide dan KHP 500 ppb TOC dengan persyaratan 85-115% [12].

**Tabel 4.** Hasil uji spesifisitas TOC

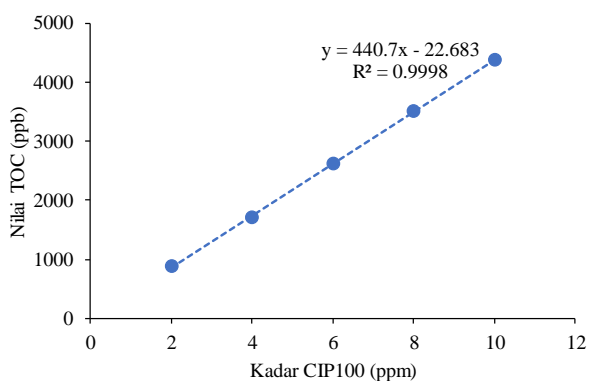
Larutan	Nilai TOC terbaca (ppb)	Recovery (%)
Metanol 500 ppb	535	107
Nicotinamide 500 ppb	495,5	99,1
KHP 500 ppb	510	102
$85\% \leq \text{recovery} (\%) \leq 115\%$		

**3.3. Linearitas**

Linearitas kedua metode dipelajari dengan menganalisis larutan standar *mometasone furoate* pada tingkat konsentrasi yang berbeda mulai 0,1-1,0 ppm untuk HPLC dan larutan standar CIP100 mulai 2,0-10,0 ppm untuk TOC. Kurva kalibrasi dibuat dengan mengalurkan rasio area standar *mometasone furoate* dan standar internal *betamethasone dipropionate* terhadap konsentrasi larutan standar *mometasone furoate* untuk metode HPLC. Sedangkan kurva kalibrasi untuk metode TOC dibuat dengan mengalurkan rasio nilai TOC yang diperoleh terhadap konsentrasi larutan standar CIP100.



**Gambar 4.** Kurva Linieritas *Mometasone furoate*



**Gambar 5.** Kurva Linieritas CIP100

**3.4. Sensitivitas**

Batas deteksi (LoD) dan batas kuantitasi (LoQ) ditentukan berdasarkan respon dari standar deviasi ( $y$ -intercept) dan kemiringan kurva kalibrasi menurut pedoman ICH Q2 R1 [13]. Persamaan tersebut adalah dengan rumus  $LoD = 3,3 (SD/S)$  dan  $LoQ = 10(SD/S)$ . SD adalah standar deviasi dari respon berdasarkan standar deviasi residual dari kurva kalibrasi dan S adalah slope dari kurva kalibrasi. LoD dan LoQ untuk *Mometasone furoate* ditemukan 0,052 ppm & 0,157 ppm untuk metode HPLC. Sedangkan LoD dan LoQ untuk CIP100 ditemukan 0,164 ppm dan 0,497 ppm untuk metode TOC.

**3.5. Akurasi dan presisi**

Keakuratan dan presisi metode dipelajari dengan menggunakan tiga konsentrasi larutan yang diadiskan pada plat *stainless steel* dan replikasi masing-masing konsentrasi sebanyak enam kali. Untuk metode HPLC, menggunakan tiga konsentrasi yang berbeda yaitu 0,1 ppm, 0,6 ppm dan 1,0 ppm. Sedangkan untuk metode TOC, menggunakan tiga konsentrasi yang berbeda yaitu 2,0 ppm, 4,0 ppm dan 6,0 ppm. Dari pengujian replikasi masing-masing konsentrasi tersebut, dilakukan perhitungan akurasi% *recovery* yang dihitung dengan cara:

$$\%recovery = \frac{\text{konsentrasi yang diperoleh}}{\text{konsentrasi sebenarnya}} \times 100\%$$

Penentuan presisi dilakukan berdasarkan data pengukuran uji akurasi yang dihitung SD dan % RSD. Hasil akurasi dan presisi ditunjukkan pada tabel 5. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa %*recovery* dan RSD (%) memenuhi kriteria penerimaan yang dipersyaratkan.

**Tabel 5.** Hasil akurasi dan presisi metode HPLC dan TOC

Metode	Konsentrasi (ppm)	Recovery (%)	recovery rata-rata (%)	RSD (%)
HPLC	0,1	91,89	95,12	3,05
	0,6	96,03		
	1,0	97,46		
TOC	2,0	101,4	99,93	1,41
	4,0	98,1		
	6,0	100,3		

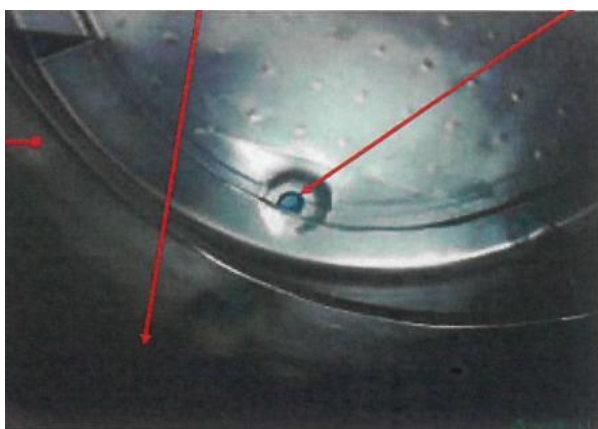
**3.6. Determinasi residu bahan aktif *mometasone furoate* menggunakan HPLC dan residu agen pembersih CIP100 menggunakan TOC pada peralatan produksi setelah proses pembersihan**

Sampel *swab* dari tiga lokasi berbeda yang dipilih dalam satu rangkaian peralatan produksi dianalisis untuk menentukan residu *mometasone furoate* menggunakan metode HPLC dan residu CIP100 menggunakan metode TOC yang sudah tervalidasi. Terdapat tiga titik *sampling swab* yang dilakukan yaitu permukaan bagian dalam,

outlet, dan permukaan tutup atas S/S holding tank. Masing-masing hasil swab dilarutkan ke dalam pelarut tertentu sesuai dengan metode yang digunakan dan residu yang diuji. Dalam metode HPLC dan TOC, hasil yang diperoleh untuk sampel swab dari residu mometasone furoate dan CIP100, ditemukan di bawah batas kuantitasi masing-masing metode. Kandungan residu mometasone furoate berdasarkan analisis HPLC dan kandungan residu CIP100 berdasarkan analisis TOC dalam sampel swab actual yang dikumpulkan dari satu rangkaian peralatan produksi ditunjukkan pada tabel 6. Dari metode yang diusulkan, diamati bahwa semua data yang diperoleh dengan swab secara actual berada jauh di bawah batas penerimaan residu per swab. Hal ini memberikan jaminan bahwa prosedur pembersihan yang dilakukan mampu meminimalkan residu yang tertinggal pada rangkaian peralatan produksi dan dapat digunakan dengan mudah untuk produksi obat berikutnya.

Tabel 6. Hasil pengujian sampel swab S/S Holding Tank

Titik sampling	Kadar Mometasone furoate (ppm)	Kadar CIP100 (ppm)
Permukaan samping bagian dalam	< LOD	0,508
Outlet	< LOD	0,604
Permukaan tutup atas	<LOD	<LOQ



Gambar 6. Permukaan samping bagian dalam dan outlet S/S Holding Tank



Gambar 7. Permukaan tutup atas S/S Holding Tank

#### 4. Kesimpulan

Instrumen HPLC mampu melakukan pengukuran residu mometasone furoate dan instrumen TOC mampu melakukan pengukuran residu CIP100 setelah proses pembersihan peralatan produksi berdasarkan validasi metode yang telah dilakukan dan memenuhi persyaratan parameter validasi yang meliputi spesifisitas, batas deteksi, batas kuantitasi, linearitas, akurasi, presisi dan uji kesesuaian sistem. Validasi kedua metode tersebut menunjukkan bahwa metode ini tepat, akurat dan sensitif. Tidak ada gangguan dari senyawa lain atau swab stick yang terbukti dari nilai pemulihan kembali pada kisaran 95,12% dan 99,93% pada permukaan stainless steel menggunakan metode HPLC dan TOC masing-masing. Kedua metode ini sederhana, murah, waktu analisis yang singkat dan sensitifitas yang tinggi untuk determinasi kuantitatif Mometasone furoate dan CIP100 pada permukaan peralatan produksi farmasi yang jauh di bawah batas kontaminasi. Berdasarkan nilai LoD / LoQ pada validasi metode mometasone furoate menggunakan HPLC, hasil determinasi residu mometasone furoate dari ketiga titik pengambilan sampel tidak terdeteksi. Sedangkan hasil determinasi residu CIP100 yang diperoleh, masih di bawah nilai LoD / LoQ yang diperoleh pada validasi metode CIP100 menggunakan TOC. Hasil yang diperoleh mengkonfirmasi bahwa prosedur pembersihan yang digunakan mampu menghilangkan residu dari permukaan peralatan. Metode yang disarankan berguna dalam proses validasi pembersihan rutin dan mengkonfirmasi efisiensi prosedur pembersihan.

#### Daftar Pustaka

- [1] U. S. Food and Drug Administration. *Validation of Cleaning Processes (7/93); Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes*. 2014 [cited 2019].
- [2] World Health Organization, *Supplementary Guidelines On Good Manufacturing Practices (GMP): Validation*, in, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2005.
- [3] Active Pharmaceutical Ingredient Committee (APIC), *Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants*, in, Active Pharmaceutical Ingredient Committee (APIC), 2016.
- [4] Ramin Asgharian, Farzaneh Mehtarpour Hamedani, Asghar Heydari, *Step by Step How to Do Cleaning Validation*, *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 5, 3, (2014) 3345–3366
- [5] United States Pharmacopeial (USP), *USP 41 - NF 36 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2018*, Deutscher Apotheker Verlag, 2018.
- [6] Edith Cristina Laignier Cazedey, Roberta de Cássia Pimentel Azevedo, Érika de Fátima Silva, Magali Benjamim de Araújo, *Desenvolvimento e Validação De Metodologia Analítica Para Determinação De Itraconazol Em Produtos Farmacêuticos Por Clae*, *Quimica Nova*, 30, 4, (2007) 774–776

<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000400004>

- [7] Ana Cristina Isler, Gisely Cristiny Lopes, Mara Lane Carvalho Cardoso, João Carlos Palazzo de Mello, Development and Validation of A LC-Method for the Determination of Phenols in a Pharmaceutical Formulation Containing Extracts from *Stryphnodendron adstringens*, *Química Nova*, 33, 5, (2010) 1126–1129  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000500023>
- [8] Márcia Camponogara Fontana, Felipe Kellermann Hurtado, Micheli Wrasse, Aline Augusti Boligon, Tarcieli Pozzebon Venturini, Clarice Madalena Bueno Rolim, Ruy Carlos Ruver Beck, Development and Validation of RP-LC and UV Spectrophotometric Methods to Assay Bromopride in Oral and Injectable Solutions, *Química Nova*, 33, 1, (2010) 208–211  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000100035>
- [9] Monika P. Tagliari, Gislaine Kuminek, Sílvia H. M. Borgmann, Charise D. Bertol, Simone G. Cardoso, Hellen K. Stulzer, Terbinafine: optimization of a LC method for quantitative analysis in pharmaceutical formulations and its application for a tablet dissolution test, *Química Nova*, 33, 8, (2010) 1790–1793  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000800029>
- [10] Melton B. Affrime, Teddy Kosoglou, C. Mohan Thonoor, Brian E. Flannery, Jerry M. Herron, Mometasone Furoate Has Minimal Effects on the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis When Delivered at High Doses, *CHEST*, 118, 6, (2000) 1538–1546  
<http://doi.org/10.1378/chest.118.6.1538>
- [11] Srikumar Sahasranaman, Yufei Tang, Diana Biniasz, Guenther Hochhaus, A sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the quantification of mometasone furoate in human plasma, *Journal of Chromatography B*, 819, 1, (2005) 175–179  
<https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2005.01.018>
- [12] GE Analytical Instruments, SIEVERS M9 Total Organic Carbon Analyzer User Manual, in, GE Analytical Instruments, 2014.
- [13] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1), in: ICH Harmonised Tripartite Guideline, 1994.