

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Cemaran obat (*pharmaceutical impurities*) merupakan suatu senyawa asing yang terdapat dalam bahan obat atau sediaan obat dengan jumlah tertentu yang kemungkinan memiliki aktivitas biologi yang tidak menguntungkan (Depkes RI, 2020). Cemaran ini mungkin muncul selama proses manufaktur seperti sintesis kimia, ekstraksi, pemurnian atau peruraian bahan obat. Adanya cemaran obat pada jumlah kecil dapat mempengaruhi khasiat dan keamanan obat. Keamanan obat tidak hanya bergantung dari sifat toksik bahan aktif itu sendiri tetapi juga dari cemaran yang terkandung. Karena keamanan dan kualitas dari suatu bahan aktif dipengaruhi oleh cemaran yang dikandungnya maka perlu dilakukan identifikasi dan kuantitasi cemaran (Singh *et al.*, 2017). Kuantitas dari suatu cemaran obat sekarang ini persyaratannya menjadi semakin diperketat oleh regulator. Pada Farmakope seperti Farmakope Indonesia, *British Pharmacopoeia* (BP), *United States Pharmacopoeia* (USP) batas dari cemaran obat yang diizinkan untuk bahan aktif farmasi menjadi kontrol yang penting (Saibaba *et al.*, 2016). Di dalam farmakope persyaratan mutu obat tidak hanya uji identifikasi, uji kadar, uji keseragaman kandungan tetapi uji batas cemaran obat juga dilakukan. Setiap bahan aktif dan sediaan obat umumnya ditentukan batas maksimum cemaran yang tertera pada masing-masing monografi. Dalam Farmakope Indonesia pengujian batas cemaran pada bahan aktif farmasi perlu dilakukan (Depkes RI, 2020).

Menurut *International Council for Harmonisation* (ICH) cemaran dibagi menjadi cemaran organik, cemaran anorganik, dan residu pelarut. Salah satu contoh cemaran anorganik adalah cemaran logam (Smith and Webb, 2007). Cemaran logam biasanya berasal dari air yang digunakan dalam proses sintesis bahan aktif dan pada reaktor, dimana terjadi hidrolisis asam (Saibaba *et al.*, 2016). Cemaran logam berat yang terkandung bahkan pada konsentrasi rendah dalam bahan aktif dapat menyebabkan toksisitas. Toksisitas yang sering terjadi adalah neurotoksisitas, nefrotoksitas, kardiotoxsisitas, hepatotoksitas, dan toksitas pada organ reproduksi (Kushwaha, 2020).

Cemaran logam berdasarkan toksisitasnya dibagi menjadi empat kelas yaitu kelas I (Pb, Cd, As, Hg), kelas IIA (Co, V, Ni), kelas IIB (Tl, Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, dan Se) dan kelas III (Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, dan Sn) (Tomas Pluhacek, Michael Ruck, 2019). Cemaran logam kelas I sangat perlu dikontrol karena memiliki probabilitas tertinggi dalam suatu bahan aktif farmasi (Barin *et al.*, 2016). Cemaran logam pada kelas ini sangat beracun pada semua rute pemberian obat. Namun, cemaran logam pada kelas ini tidak dapat dihilangkan pada suatu bahan aktif maka diperlukannya suatu batasan cemaran (Kushwaha, 2020). Dalam *United States Pharmacopeia* 41 dan Farmakope Indonesia VI pengujian batas logam berat dilakukan berdasarkan ketentuan bab <231> *Heavy Metals* dan <371> Uji Batas Logam Berat yakni bab logam berat (*UV meter*) (Depkes RI, 2020; U.S.Pharmacopeia, 2018). Prinsip pengujian berdasarkan reaksi pengendapan logam sulfida dengan membandingkan secara visual larutan warna dengan larutan PbS 20 ppm (Depkes RI, 2020). Tetapi dalam prosedur ini bersifat tidak spesifik, sensitivitasnya rendah, memakan waktu yang lama dan akurasinya rendah (Kushwaha, 2020). Karena hal tersebut munculah regulasi internasional yang baru mulai diimplementasikan mulai 1 Januari 2018 untuk penetapan cemaran logam merujuk pada USP <232> *Elemental Impurities Limit* dan <233> *Elemental Impurities Procedures* (Maithani *et al.*, 2019). Menurut USP 43 <233> *Elemental Impurities Procedures* penetapan cemaran logam yang melibatkan pengujian masing-masing logam yang menggunakan instrumen ICP-MS dan ICP-OES (U.S.Pharmacopeia, 2020). Farmakope Indonesia edisi berikutnya akan menerapkan dalam prosedur cemaran logam mengikuti USP 43 <233> *Elemental Impurities Procedures*.

Metode ICP-MS memiliki keunggulan yaitu cepat, batas deteksinya kecil ($\sim 0,1$ $\mu\text{g/dl}$), dan dapat secara simultan mendeteksi multielemen. Tetapi belum banyak industri farmasi yang memiliki instrumen tersebut, selain itu dibutuhkan sebuah investasi yang besar, seseorang yang sangat ahli dalam menggunakan instrumen, dan biaya perawatan yang lebih banyak (Derkach and Baula, 2018; Ravipati *et al.*, 2021). Metode alternatif lain yang dapat digunakan untuk industri farmasi adalah *Flame Atomic Absorption Spectrophotometry* (FAAS) dimana analisisnya juga cepat, memiliki kepekaan yang tinggi (batas deteksi kurang dari 1 ppm), interferensinya sedikit, pelaksanaannya relatif sederhana, dan biaya perawatannya lebih terjangkau (Abdul Rohman, 2015; Ravipati *et al.*, 2021). Selain itu FAAS memiliki presisi yang baik serta gangguan yang mudah dilakukan koreksi (Helaluddin *et al.*, 2016).

Menurut hasil penelitian (Nessa *et al.*, 2016) ditemukan bahwa sediaan ibuprofen yang beredar di Uni Emirat Arab, Saudi Arabia dan Yunani mengandung cemaran timbal tetapi masih didalam paparan yang di izinkan. Kemungkinan paparan cemaran logam bisa berasal dari bahan baku yang digunakan (Nessa *et al.*, 2016). Selain itu (Nduka *et al.*, 2020) yang menemukan bahwa beberapa obat OAINS salah satunya ibuprofen yang beredar di Nigeria mengandung logam karsinogenik yaitu timbal. Ibuprofen adalah turunan asam propionat yang termasuk golongan OAINS (Obat Anti Inflamasi Nonsterorid). Ibuprofen digunakan untuk manajemen terapi ringan sampai sedang dari nyeri dan inflamasi seperti dismenore, sakit kepala, nyeri pasca operasi, sakit gigi, gangguan sendi seperti osteoarthritis, dan rheumatoid arthritis. Ibuprofen juga digunakan sebagai antipiretik (Alison Brayfield, BPharm & Catherine, 2014). Dalam Farmakope Indonesia salah satu hal perlu dikontrol dalam menjaga kualitas bahan baku ibuprofen adalah cemaran logam (Depkes RI, 2020). Berdasarkan toksisitasnya, cemaran logam timbal disebut sebagai logam non esensial karena tidak memiliki efek menguntungkan bagi tubuh manusia. Logam tersebut dapat terakumulasi dalam tubuh selama periode tertentu dan menyebabkan penyakit serius jika tertelan dalam jumlah kecil, karena itu logam ini dianggap sebagai logam berat beracun (Nessa *et al.*, 2016). Paparan timbal dapat mengganggu beberapa fungsi tubuh terutama pada sistem saraf pusat, hematopoietik, hati, dan ginjal yang menyebabkan gangguan yang sangat serius (Flora *et al.*, 2012). Batasan maksimum paparan yang izinkan untuk cemaran logam timbal adalah 5 μ gram/hari atau setara dengan konsentrasi 0,5 ppm (Committee for human medicinal products, 2016; U.S.Pharmacopeia, 2020). Untuk menentukan cemaran logam timbal pada suatu bahan aktif farmasi perlu digunakan metode yang tepat dan akurat (Kushwaha, 2020).

Pengukuran kadar cemaran timbal dalam bahan baku ibuprofen dapat menggunakan metode spektrofotometri serapan atom. Spektrofotometri serapan atom dapat menganalisis secara kuantitatif unsur-unsur logam dalam jumlah yang kecil (Abdul Rohman, 2015). Metode spektrofotometri serapan atom pada prinsipnya mengukur konsentrasi elemen logam dengan melewati panjang gelombang cahaya spesifik yang dipancarkan oleh sumber radiasi elemen dari sampel. Atom akan menyerap cahaya dari sumber energi yang dikenal sebagai *Hollow Cathode Lamp* (HCL). Pengurangan jumlah intensitas cahaya akan mencapai detektor dan dinilai sebagai ukuran untuk konsentrasi unsur dalam sampel (Helaluddin *et al.*, 2016). Sampel

yang digunakan pada spektrofotometri serapan atom harus berbentuk larutan jernih agar dapat dilakukan analisis (Fernández *et al.*, 2019). Sampel padat yang akan dianalisis menggunakan instrumen ini harus dilarutkan terlebih dahulu atau dikenal dengan istilah proses preparasi sampel (Akhyar, 2012). Karena ibuprofen berupa sampel padat maka perlu dilakukan proses preparasi sampel (Nessa *et al.*, 2016)

Dalam pustaka baku (Farmakope Indonesia, USP, dan BP) belum terdapat metode penetapan cemaran logam timbal dalam bahan baku ibuprofen menggunakan spektrofotometri serapan atom. Selain itu, penelitian terkait cemaran timbal pada bahan baku ibuprofen menggunakan spektrofotometri serapan atom belum ada. Atas dasar kedua alasan tersebut maka pengembangan metode ini perlu dilakukan validasi. Validasi metode analisis menurut USP 43 merupakan pengujian prosedur dengan studi laboratorium untuk menguji kinerja dari prosedur yang digunakan sudah memenuhi persyaratan untuk diaplikasikan. Metode analisis yang digunakan harus bersifat akurat, spesifik, reproduibel, tahan terhadap kisaran analitik yang dianalisis serta sesuai dengan tujuan yang diharapkan. Berdasarkan USP 43 analisis cemaran pada bahan aktif farmasi termasuk kategori II. Parameter validasi yang dilakukan untuk kategori ini adalah akurasi, presisi, spesifisitas, linearitas, rentang, batas deteksi dan kuantitasi (U.S.Pharmacopeia, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah metode spektrofotometri serapan atom untuk penetapan kadar cemaran logam timbal dalam bahan baku ibuprofen memenuhi persyaratan validasi metode berdasarkan parameter akurasi, presisi, spesifisitas, linieritas, batas deteksi, dan batas kuantitasi?

1.3 Tujuan Penelitian

Mendapatkan metode spektrofotometri serapan atom untuk analisis cemaran logam timbal dalam bahan baku ibuprofen yang memenuhi persyaratan validasi dalam akurasi, presisi, spesifisitas, linieritas, batas deteksi, dan batas kuantitasi.

1.4 Manfaat Penelitian

Metode spektrofotometri serapan atom yang telah divalidasi dalam penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat dalam penetapan cemaran logam timbal dalam sediaan bahan baku ibuprofen di industri farmasi maupun unit pengujian yang melakukan analisis serupa.