



PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 9 TAHUN 2025
TENTANG
PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU MUTU
OBAT DAN BAHAN OBAT

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk memastikan obat dan bahan obat telah memenuhi standar dan persyaratan keamanan dan/atau mutu serta untuk meningkatkan daya saing industri obat dan bahan obat, perlu diatur mengenai pedoman kajian risiko keamanan dan/atau mutu obat dan bahan obat secara komprehensif;
- b. bahwa kajian risiko keamanan dan/atau mutu obat dan bahan obat sebagaimana dimaksud dalam huruf a, diterapkan untuk melindungi masyarakat dari obat dan bahan obat yang tidak sesuai dengan standar dan persyaratan keamanan dan/atau mutu yang berisiko terhadap kesehatan;
- c. bahwa berdasarkan ketentuan Pasal 3 ayat (1) huruf d Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan, Badan Pengawas Obat dan Makanan menyelenggarakan fungsi pelaksanaan pengawasan sebelum beredar dan pengawasan selama beredar;
- d. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a, huruf b, dan huruf c, perlu menetapkan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan tentang Pedoman Kajian Risiko Keamanan dan/atau Mutu Obat dan Bahan Obat;
- Mengingat : 1. Peraturan Presiden Nomor 80 Tahun 2017 tentang Badan Pengawas Obat dan Makanan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2017 Nomor 180);
2. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Badan Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1002) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 13 Tahun 2022 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 21 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Badan Pengawas Badan Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 629);

3. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 611) sebagaimana diubah dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 3 Tahun 2025 tentang Perubahan atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 19 Tahun 2023 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis pada Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 39);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU MUTU OBAT DAN BAHAN OBAT.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau keadaan patologi dalam rangka penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan Kesehatan, dan kontrasepsi untuk manusia.
2. Bahan Obat adalah bahan yang berkhasiat atau tidak berkhasiat yang digunakan dalam pengolahan Obat dengan standar dan mutu sebagai bahan farmasi.
3. Bahan Aktif Obat adalah tiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi, dan apabila digunakan dalam pembuatan Obat akan menjadi zat aktif Obat tersebut.
4. Bahan Tambahan Obat yang selanjutnya disebut Eksipien adalah bahan selain Bahan Aktif Obat yang telah dievaluasi dengan benar keamanannya dan termasuk dalam sistem pengantaran obat (*drug delivery system*) untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas Obat selama penyimpanan dan penggunaan.
5. Nitrosamin adalah kelompok senyawa yang memiliki struktur kimia gugus fungsi nitroso yang berikatan dengan gugus fungsi amina.
6. Cemaran Nitrosamin adalah senyawa Nitrosamin yang tidak sengaja ada dan/atau tidak dikehendaki dalam Obat dan Bahan Obat yang berasal dari lingkungan atau sebagai akibat proses produksi yang dapat mengganggu, merugikan, dan membahayakan kesehatan manusia.
7. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan Obat dan Bahan Obat.
8. Kepala Badan adalah Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

Pasal 2

- (1) Pengkajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat dilaksanakan untuk memastikan Obat dan/atau Bahan Obat yang dibuat oleh Industri Farmasi telah sesuai dengan standar dan persyaratan keamanan dan/atau mutu.
- (2) Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. Bahan Aktif Obat; dan
 - b. Eksipien.
- (3) Pengkajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan sesuai dengan pedoman:
 - a. kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana tercantum dalam Lampiran I yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini;
 - b. kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat sebagaimana tercantum dalam Lampiran II yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini; dan
 - c. kajian risiko pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk produksi Obat sebagaimana tercantum dalam Lampiran III yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.
- (4) Pengkajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat dilaksanakan untuk Obat yang belum memiliki izin edar dan/atau Obat yang telah memiliki izin edar dari Kepala Badan.
- (5) Pengkajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (3) dilaksanakan berdasarkan keluaran/hasil proses manajemen risiko yang mempertimbangkan kesesuaian dengan aspek pengetahuan dan pengalaman baru terkait risiko.

Pasal 3

- (1) Pedoman sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) sebagai acuan bagi:
 - a. Industri Farmasi dalam melaksanakan:
 1. kajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin;
 2. kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat; dan
 3. kajian risiko pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk produksi Obat.
 - b. Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam melaksanakan evaluasi terhadap hasil kajian risiko yang dilaksanakan oleh Industri Farmasi dalam rangka pengawasan Obat sebelum beredar dan selama beredar.

- (2) Pedoman kajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf a meliputi:
 - a. informasi mengenai Cemaran Nitrosamin dan batas asupan harian interim;
 - b. pengembangan metode analisis dan contoh batas perhitungan Nitrosamin dalam obat berdasarkan batas dosis harian maksimum; dan
 - c. tahapan kajian risiko.
- (3) Pedoman kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf b meliputi:
 - a. tim manajemen risiko dan kategorisasi Eksipien; dan
 - b. prinsip penilaian risiko Eksipien.
- (4) Pedoman kajian risiko pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk produksi Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf c meliputi tahapan kajian risiko pengujian mikrobiologi pada Bahan Obat.

Pasal 4

- (1) Kajian risiko keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf a disampaikan kepada Kepala Badan apabila hasil kajian menunjukkan potensi keberadaan Cemaran Nitrosamin pada Obat dan/atau Bahan Obat.
- (2) Kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf b harus dilaksanakan apabila standar dan persyaratan mutu Eksipien tidak dipenuhi secara menyeluruh.
- (3) Kajian risiko pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk Produksi Obat sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (3) huruf c harus dilaksanakan untuk:
 - a. Bahan Obat sebagaimana tercantum dalam kompendial yang tidak mempersyaratkan pengujian batas mikroba pada monografi; dan
 - b. Bahan Obat yang tidak tercantum dalam kompendial.
- (4) Kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat dan kajian risiko pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk Produksi Obat sebagaimana dimaksud pada ayat (2) dan (3) disampaikan kepada Kepala Badan sebagai pemenuhan dokumen registrasi obat dan menjadi bagian penerapan Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik.

Pasal 5

Pada saat Peraturan Badan ini mulai berlaku, Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 2 Tahun 2023 tentang Pedoman Pengkajian Keamanan dan/atau Mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 50), dicabut dan dinyatakan tidak berlaku.

Pasal 6

Peraturan Badan ini mulai berlaku pada tanggal diundangkan.

Agar setiap orang mengetahuinya, memerintahkan pengundangan Peraturan Badan ini dengan penempatannya dalam Berita Negara Republik Indonesia.



Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 23 April 2025

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

 Ditandatangani
Secara Elektronik
BADAN POM

TARUNA IKRAR

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 2 Mei 2025

DIREKTUR JENDERAL
PERATURAN PERUNDANG-UNDANGAN
KEMENTERIAN HUKUM REPUBLIK INDONESIA,



Ditandatangani secara elektronik oleh :

DHAHANA PUTRA

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2025 NOMOR 297



Badan
Sertifikasi
Elektronik

Dokumen ini telah ditandatangani secara elektronik menggunakan sertifikat elektronik yang diterbitkan oleh Badan Sertifikasi Elektronik (BSE), Badan Siber dan Sandi Negara. Keaslian Dokumen dapat dicek melalui tautan <https://bssn.go.id/verifikasi>

LAMPIRAN I
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN
MAKANAN
NOMOR 9 TAHUN 2025
TENTANG
PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU
MUTU OBAT DAN BAHAN OBAT

PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU MUTU OBAT DAN
BAHAN OBAT TERHADAP CEMARAN NITROSAMIN

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Nitrosamin merupakan kelompok senyawa yang memiliki struktur kimia gugus fungsi nitroso yang berikatan dengan gugus fungsi amina. Sebagai cemaran kimia, Nitrosamin dilaporkan terdapat dalam air, produk olahan susu, daging, dan sayuran pada kadar yang sangat rendah. Cemaran ini menjadi isu yang banyak dibahas karena bersifat karsinogenik sehingga keberadaannya dalam Obat dan Bahan Obat harus dikendalikan.

Pada tahun 2018, N-nitrosodimetilamin (NDMA) dan N-nitrosodietilamin (NDEA) terdeteksi sebagai cemaran pada beberapa Bahan Obat golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) seperti valsartan dan Bahan Obat yang menggunakan rute sintesis tertentu. Pengamatan tersebut memicu penilaian rute sintesis lebih lanjut dan pengembangan metode analisis untuk mengukur kedua Cemaran Nitrosamin ini. Sebagai konsekuensi, terdapat tambahan kriteria Obat yang dievaluasi. Selain NDMA dan NDEA, dalam beberapa kasus turunan Nitrosamin lainnya juga harus menjadi perhatian. Dalam upaya membatasi potensi kelompok senyawa Nitrosamin yang diduga mempunyai efek karsinogenik, maka pedoman ini disusun sebagai panduan dalam pengendalian risiko Cemaran Nitrosamin pada Obat dan Bahan Obat yang mencakup penetapan:

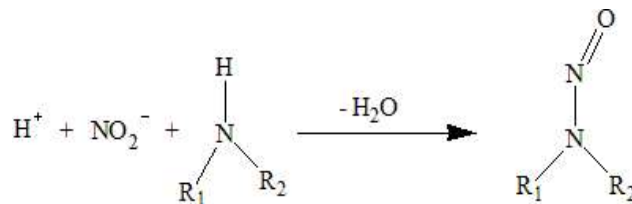
- a. sistem pengendalian kadar Nitrosamin untuk memastikan nilai cemarannya di bawah batas asupan *interim* yang dapat diterima; dan
- b. tindak lanjut yang harus dilakukan Industri Farmasi terkait hasil kajian risiko keberadaan Cemaran Nitrosamin.

Terdapat beberapa mekanisme yang menyebabkan masuk atau terbentuknya Nitrosamin sebagai cemaran dalam produk farmasi. Secara khusus, Nitrosamin terbentuk melalui reaksi kimia amina sekunder atau tersier dengan nitrit dalam kondisi asam.

Beberapa contoh sumber atau rute sintesis yang dilaporkan dapat mengarah pada pembentukan Nitrosamin berdasarkan identifikasi empiris atau dilaporkan dalam literatur diantaranya sebagai berikut (tetapi tidak terbatas pada):

1. Proses pengolahan Bahan Obat dalam kondisi tertentu dan adanya reagen, pelarut, bahan baku, dan alat bantu pengolahan tertentu. Walaupun terdapat langkah-langkah pengolahan dan pemurnian, spesi reaktif baik yang sengaja ditambahkan atau terbentuk selama proses/reaksi (misalnya, nitrit dan amina sekunder dalam kondisi asam) dapat terbawa ke langkah berikutnya (lihat Gambar 1. Reaksi Pembentukan Nitrosamin). Pembentukan senyawa heterosiklik yang mengandung nitrogen dengan menggunakan azida diikuti

dengan penambahan asam nitrat untuk menghilangkan kelebihan azida perlu diberikan perhatian khusus.



Gambar 1. Reaksi Pembentukan Nitrosamin

2. Bahan Obat yang dapat terdegradasi dalam beberapa kondisi yang mengakibatkan pembentukan Nitrosamin (misalnya, ranitidin).
3. Degradasi pelarut (misalnya, dimetilformamida (DMF)) yang mengarah pada pembentukan dialkil amina).
4. Pengotor dalam bahan baku, pelarut (termasuk pelarut daur ulang), reagen, atau katalis.
5. Pengotor dalam bahan dan bahan antara, reagen, dan pelarut yang digunakan untuk menyiapkan bahan awal atau bahan antara.
6. Pengotor dalam air, eksipien, atau alat bantu pengolahan yang digunakan dalam produksi Obat.
7. Selama pembuatan Obat dalam kondisi reaksi tertentu dan dengan adanya prekursor untuk pembentukan Nitrosamin.
8. Pengotor dalam sistem penutup wadah untuk Obat, yang mungkin mampu membentuk Nitrosamin, terutama jika terkait dengan bahan yang mengandung amina dan sumber potensial zat penitrosasi (misalnya, nitrit, nitroselulosa).

Sejauh ini telah diidentifikasi dan dilaporkan tujuh Cemaran Nitrosamin yang secara teoritis bisa terdapat dalam Obat, yaitu N-nitrosodimetilamin (NDMA), N-nitrosodietilamin (NDEA), Asam-N-nitroso-N-metil-4-aminobutirat (NMBA), N-nitrosoisopropiletilamin (NIPEA), N-nitrosodiisopropilamin (NDIPA), N-nitrosodibutilamin (NDBA), dan N-nitrosometilphenilamin (NMPA). Lima di antaranya (NDMA, NDEA, NMBA, NIPEA, dan NMPA) telah terdeteksi dalam Obat dan Bahan Obat.

B. Tujuan

Pedoman ini bertujuan untuk memberikan informasi terkait Cemaran Nitrosamin, dan sebagai standar minimum yang berisi langkah-langkah yang harus dilakukan oleh produsen Bahan Aktif Obat dan industri Obat untuk mendeteksi keberadaan dan mencegah pembentukan Cemaran Nitrosamin pada kadar yang tidak dapat diterima dalam Obat dan Bahan Obat. Pedoman ini juga sebagai acuan bagi Industri Farmasi dalam melaksanakan analisis risiko Obat yang berpotensi mengandung Cemaran Nitrosamin agar dapat mendeteksi dan mencegah keberadaan cemaran tersebut guna menjamin keamanan dan mutu Obat yang beredar di Indonesia.

C. Ruang Lingkup

Ruang lingkup pedoman ini mencakup semua Obat dan/atau Bahan Obat yang beredar di Indonesia, baik yang mengandung bahan aktif farmasi yang disintesis secara kimia, maupun produk Obat biologi.

D. Definisi Umum

1. *Acceptable Intake* (AI) adalah ambang batas asupan dengan risiko terhadap kesehatan dapat diabaikan.
2. *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) adalah pendekatan yang dikembangkan untuk menentukan asupan yang dapat diterima dari suatu senyawa kimia yang belum dipelajari dengan risiko efek karsinogenik atau efek toksik lain dapat diabaikan.

BAB II INFORMASI TENTANG MUTU DAN KEAMANAN

Menurut *WHO Information Note*, potensi Cemaran Nitrosamin sebagai karsinogen masih pada tingkat risiko yang sangat rendah untuk dapat menyebabkan kanker pada manusia. Akan tetapi, berdasarkan *ICH Guidance for Industry M7 (R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic*, Nitrosamin termasuk dalam kelas “*cohort of concern*”, yaitu senyawa yang walaupun paparannya dibawah nilai *Threshold of Toxicological Concern* (TTC), tetapi secara teoritis bersifat sangat poten mutagenik dan karsinogenik. Karakterisasi risiko senyawa Nitrosamin dengan pendekatan TTC tidak dapat diterapkan dan sebagai alternatif, harus tersedia data keamanan untuk menentukan *Acceptable Intake* (AI).

Terdapat sejumlah metode yang digunakan oleh para toksikologis dalam penentuan nilai AI antara lain dengan menggunakan pendekatan *Tumorigenic Dose Rate 50* (TD50), *BenchMark Dose Lower 95% Bound Confidence Limit* (BMDL10) sebagai basis perhitungan. Dalam hal ini, digunakan TD50 dari NDMA, NDEA, dan senyawa Nitrosamin lainnya sebagai data representatif dalam melakukan ekstrapolasi linier untuk menentukan tingkat risiko yang dapat diterima. Pendekatan TD50 sebagai *Point of Departure* (PoD) telah disepakati dan terharmonisasi secara Internasional berdasarkan pedoman ICH M7 (R1). Berdasarkan informasi tersebut, batas asupan interim yang dapat diterima untuk cemaran spesifik yang telah diadopsi oleh sebagian besar regulator internasional terdapat pada Tabel 1. Karena kemiripan secara struktur, NDIPA, NIPEA, NMPA, dan NMBA dianggap memiliki profil toksikologi seperti NDMA dan NDEA oleh regulator internasional. Sedangkan, untuk Cemaran Nitrosamin yang tidak terdapat dalam Tabel 1, prinsip dalam pedoman ICH M7 (R1) dapat digunakan dalam menentukan AI.

Tabel 1. Batas asupan harian *interim* yang dapat diterima untuk cemaran N-nitrosamin

Nama Singkatan	Nama Cemaran	Asupan yang dapat diterima (<i>AI limit</i>) (ng/hari)
NDMA	N-nitrosodimetilamin	96,0
NDEA	N-nitrosodietilamin	26,5
NMBA	Asam-N-nitroso-N-metil-4-aminobutirat	96,0
NMPA	N-nitrosometilphenilamin	26,5
NDIPA	N-nitrosodiisopropilamin	26,5
NIPEA	N-nitrosoisopropiletilamin	26,5

Dalam hal ini, AI merupakan paparan harian terhadap senyawa NDMA, NDEA, NMBA, NDIPA, atau NIPEA yang memiliki risiko kanker 1:100.000 dengan durasi paparan selama 70 tahun. Konversi batas asupan yang dapat diterima ke dalam satuan bagian per juta (bpj) dalam produk, dapat bervariasi antar produk dan dihitung berdasarkan dosis harian maksimum/ *maximum daily dose* (MDD) yang disetujui.

$$\text{Kadar Nitrosamin yang dapat diterima} = \text{AI} / \text{MDD}$$

AI = asupan Nitrosamin yang dapat diterima ($\mu\text{g/hari}$)

MDD = dosis harian maksimum Bahan Obat (g/hari)

Tabel 1 merupakan batas asupan harian *interim* yang masih diizinkan untuk cemaran N-Nitrosamin yang digunakan sebagai panduan Industri Farmasi dalam menentukan batas Cemaran Nitrosamin dalam Bahan Obat dan Obat. Batas pada Tabel 1 berlaku jika dalam produk Obat hanya mengandung Cemaran Nitrosamin tunggal. Jika terdeteksi lebih dari satu Cemaran Nitrosamin dalam Tabel 1 dan kuantitas total Cemaran Nitrosamin lebih besar dari 26,5 ng/hari (yaitu *acceptable intake* Cemaran Nitrosamin yang paling poten) berdasarkan nilai MDD, Industri Farmasi harus berkonsultasi dengan Badan Pengawas Obat dan Makanan untuk melakukan evaluasi. Misalnya, untuk produk Obat dengan MDD 880 mg/hari, maka batas kadar total Nitrosamin 0,03 bpj tidak akan melampaui batas AI 26,5 ng/hari.

BAB III

PENGEMBANGAN METODE ANALISIS DAN CONTOH PERHITUNGAN BATAS CEMARAN DALAM SEDIAAN BERDASARKAN DOSIS HARIAN MAKSIMUM

A. Metode Analisis untuk Menentukan Keberadaan Nitrosamin

Setelah melakukan kajian risiko, jika perlu, dilakukan pengujian untuk mengkonfirmasi hasil penilaian risiko dan untuk menentukan strategi pengendalian. Berdasarkan hasil identifikasi misalnya, hasil pengujian atau batas spesifikasi bahan awal, Bahan Obat atau Produk Obat, mungkin diperlukan pengujian rutin Nitrosamin. Jika pengujian untuk memastikan kadar Nitrosamin tidak melebihi asupan yang dapat diterima, harus digunakan metode analisis dengan mengikuti panduan yang dirinci dalam bab ini.

Pengujian Nitrosamin memerlukan prosedur analisis yang sensitif untuk dapat mendeteksi dan menetapkan kadar Cemar Nitrosamin yang rendah. Umumnya, prosedur yang paling *reliable* serta memiliki sensitivitas dan selektivitas yang baik adalah teknik pemisahan kromatografi yang dilengkapi dengan detektor spektrometri massa, contoh: Kromatografi Cair Kinerja Tinggi-Spektrofotometri Massa/Spektrofotometri Massa (KCKT-SM/SM) dan Kromatografi Gas-Spektrofotometri Massa/Spektrofotometri Massa (KG- SM/SM). Contoh metode analisis kuantitatif hasil pengembangan metode di Pusat Pengembangan Pengujian Obat dan Makanan Nasional (PPOMN) tercantum sebagaimana dalam BAB V. Jika digunakan metode analisis alternatif, perlu dilakukan validasi metode analisis dengan mengacu pada Lampiran FI Edisi VI, Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381> atau sesuai perkembangan kompendial terkini lainnya dan pedoman yang berlaku secara internasional.

Terdapat beberapa hal yang harus diperhatikan dalam pengujian Cemar Nitrosamin. Preparasi sampel yang tepat merupakan langkah penting dalam menganalisis Cemar Nitrosamin dengan kadar rendah. Untuk mencegah kehilangan atau pembentukan Nitrosamin sebagai artefak prosedur analisis, perlu diperhatikan hal-hal berikut:

1. terbentuknya artefak Nitrosamin secara *in situ*, khususnya pada analisis menggunakan metode KG. Contoh: adanya dialkil amin (dimetilamin) sebagai cemar proses atau *counter ion* garam bahan aktif yang dengan adanya nitrit dan asam; dan pada pengujian Nitrosamin dalam ranitidin dengan kondisi suhu tinggi.
2. pelarutan total versus ekstraksi selektif: jika senyawa Obat mengandung gugus dimetilamino, perlu dihindari pelarutan senyawa Obat bila digunakan teknik analisis KG. Senyawa Obat dengan gugus dimetilamino pada konsentrasi tinggi dengan adanya pereaksi nitrosasi dapat menghasilkan Nitrosamin di dalam *port* injeksi ketika disuntikkan ke dalam instrumen KG. Pada kondisi ini, ekstraksi sampel harus dilakukan untuk mencegah pelarutan senyawa Obat (dalam hal ini berperan sebagai matriks) dengan tetap mempertahankan efisiensi ekstraksi Nitrosamin yang terkandung pada sampel uji.

Beberapa hal juga diketahui dapat mengganggu penetapan Nitrosamin:

1. adanya sesepora (*trace amounts*) Nitrosamin dalam bahan dan alat yang digunakan dalam pengujian (misalnya air, udara, wadah plastik, tutup karet/elastomer).
2. adanya puncak spesifik Nitrosamin tertentu yang berhimpitan dengan puncak senyawa lain misalnya *co-eluting* DMF dengan NDMA.

Evaluasi karakteristik kinerja analitik Nitrosamin dapat dilakukan dengan dengan mengacu pada Lampiran FI VI, Validasi Prosedur dalam Farmakope <1381>. Kriteria kinerja untuk parameter ini harus ditetapkan dengan tepat dan dikonfirmasi melalui validasi untuk memastikan bahwa metode tersebut sesuai untuk tujuan penggunaan berdasarkan analit spesifik, matriks, dan kebutuhan presisi serta akurasi prosedur analisis. Presisi dan *recovery* sangat bergantung pada konsentrasi dan kompleksitas matriks, dan justifikasi kriteria keberterimaan yang diusulkan perlu dinyatakan dalam dokumentasi prosedur validasi.

B. Contoh Perhitungan Batas Cemaran dalam Sediaan Berdasarkan Dosis Harian Maksimum

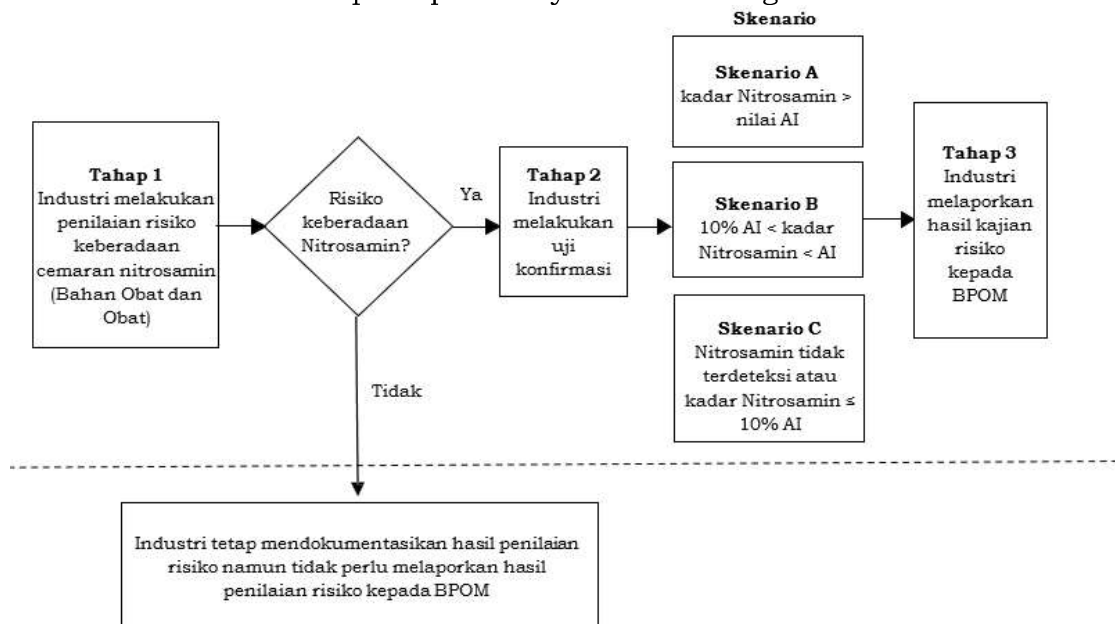
Berikut merupakan perhitungan batas maksimum cemaran NDMA dalam tablet Valsartan (dengan asumsi berat badan populasi adalah 50 kg dan dosis maksimum harian Valsartan adalah 320 mg/hari) menggunakan basis perhitungan TD50.

- Nilai TD50 untuk NDMA adalah 0,096 mg/kg berat badan/hari (*Pustaka: EMA. Nitrosamine impurities in human medicinal products, 2020*).
- Perhitungan:
Dilakukan ekstrapolasi untuk menghitung the *excess risk level for cancer* pada level 1:100.000 dengan cara membagi nilai TD50 dengan 50.000 sehingga:
$$(0,096 \text{ mg/kg berat badan/hari}) / 50.000 = 0,00000192 \text{ mg/kg berat badan/hari atau } 1,92 \text{ ng/kg berat badan/hari.}$$

Untuk orang dengan berat badan 50 kg, maka akan menghasilkan nilai AI = $50 \text{ kg} \times 1,92 \text{ ng/kg berat badan/hari} = 96 \text{ ng/hari}$ yang setara dengan $(96/1000) \text{ } \mu\text{g/hari} / 0,32 \text{ g} = 0,3 \text{ ppm}$ NDMA dalam tablet Valsartan dengan dosis maksimum harian adalah 0,32 gram.

BAB IV TAHAPAN KAJIAN RISIKO

Tahapan dalam mengendalikan Cemar Nitrosamin pada Obat dan Bahan Obat yang harus dilakukan oleh Industri Farmasi untuk memitigasi risiko Cemar Nitrosamin pada produknya adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Alur Kajian Risiko Keberadaan Nitrosamin

Berdasarkan gambar skenario di atas, dapat dijelaskan langkah yang harus dilakukan oleh Industri Farmasi adalah sebagai berikut:

1. Industri Farmasi melakukan penilaian risiko keberadaan Cemar Nitrosamin (Bahan Obat dan Obat). Industri dapat mengikuti form yang tertera pada Formulir 1A, 1B, 1C, dan 1D pada pedoman ini atau dapat mengacu pada pedoman “*ICH guidance for industry Q9 Quality Risk Management*”.
- Tindak lanjut terhadap hasil yang diperoleh dari kajian tahap 1, adalah sebagai berikut:
 - a. Apabila hasil kajian keberadaan Cemar Nitrosamin menunjukkan tidak adanya potensi keberadaan Cemar Nitrosamin, industri tidak perlu melaporkan hasil kajian kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan. Hasil kajian tersebut merupakan dokumen mutu industri yang apabila dibutuhkan dalam rangka pengawasan sebelum dan selama beredar, Badan Pengawas Obat dan Makanan dapat meminta dokumen tersebut.
 - b. Apabila hasil kajian keberadaan Cemar Nitrosamin menunjukkan adanya potensi keberadaan Cemar Nitrosamin, industri melanjutkan ke tahap 2.
2. Industri Farmasi melakukan uji konfirmasi melalui pengujian menggunakan metode analisis kuantitatif hasil pengembangan laboratorium Badan Pengawas Obat dan Makanan sebagaimana tercantum dalam BAB V atau metode lain yang sudah divalidasi.

Jumlah bets Bahan Obat dan/atau Obat yang diuji harus representatif dan mempertimbangkan risiko. Jika sumber risiko telah diidentifikasi dengan baik sehingga tingkat cemar diharapkan konsisten dari bets ke bets, pengujian dilakukan pada 10% jumlah bets

setahun, atau 3 bets per tahun, dipilih yang tertinggi. Jika produksi kurang dari 3 bets dalam setahun, maka semua bets diuji. Pengujian tidak hanya pada bets yang baru diproduksi tetapi juga sampel bets yang disimpan dan belum mencapai kedaluwarsa. Untuk Bahan Obat dapat menggunakan data dari produsen yang dilengkapi dengan data dukung hasil pengujian yang memadai.

Dari hasil uji konfirmasi yang dilakukan, langkah selanjutnya mengikuti skenario berikut:

- a. Skenario A
 - hasil uji konfirmasi ditemukan Cemaran Nitrosamin dengan kadar melebihi nilai AI; atau
 - hasil uji konfirmasi ditemukan total kadar Nitrosamin melebihi nilai AI Nitrosamin yang paling poten (jika ditemukan Cemaran Nitrosamin lebih dari satu).
 - b. Skenario B
 - hasil uji konfirmasi ditemukan Cemaran Nitrosamin dengan kadar lebih besar dari 10% nilai AI dan lebih kecil dari nilai AI; atau
 - hasil uji konfirmasi ditemukan total kadar Nitrosamin lebih besar dari 10% nilai AI dan lebih kecil dari nilai AI Nitrosamin yang paling poten (jika ditemukan Cemaran Nitrosamin lebih dari satu).
 - c. Skenario C
 - hasil uji konfirmasi ditemukan tidak terdeteksi Cemaran Nitrosamin; atau
 - hasil uji konfirmasi ditemukan total kadar Nitrosamin kurang dari atau sama dengan 10% nilai AI Nitrosamin yang paling poten (jika ditemukan Cemaran Nitrosamin lebih dari satu).
3. Industri Farmasi harus melaporkan kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan unit kerja yang melaksanakan tugas di bidang Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor, Impor Obat dan Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif (dalam rangka pengawasan selama beredar) sesegera mungkin, paling lambat 40 (empat puluh) Hari terhitung sejak hasil kajian risiko pada Tahap 1 menunjukkan potensi keberadaan Cemaran Nitrosamin pada Obat dan/atau Bahan Obat. Apabila dalam waktu yang sudah ditentukan, Industri Farmasi belum dapat menyerahkan laporan, perlu disampaikan *progress* pelaksanaan kajian risiko disertai justifikasi kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan. Badan Pengawas Obat dan Makanan akan melakukan evaluasi dalam waktu 40 Hari untuk menetapkan tindakan pengaturan lebih lanjut sebagai berikut:
- a. Skenario A: berdasarkan laporan dari Industri Farmasi, Badan Pengawas Obat dan Makanan akan membentuk tim untuk menentukan tindakan regulatori yang sesuai.
 - b. Skenario B: perlu dilakukan registrasi variasi untuk menetapkan batas Cemaran Nitrosamin pada spesifikasi Obat. Industri Farmasi harus membuktikan kadar Cemaran Nitrosamin konsisten berada dibawah 30% AI. Berdasarkan evaluasi, Badan Pengawas Obat dan Makanan dapat menentukan kemungkinan apakah diperkenankan untuk tidak dilakukan pengujian rutin.
 - c. Skenario C: pelaporan Industri Farmasi sebagai notifikasi kepada Badan Pengawas Obat dan Makanan dan tidak diperlukan aksi lebih lanjut.

Laporan yang disampaikan ke Badan POM dilengkapi dengan analisa akar penyebab masalah, langkah-langkah tindak lanjut yang dilakukan dan akan dilakukan berdasarkan hasil kajian sesuai jenis skenario termasuk langkah tindak lanjut terhadap produk yang telah didistribusikan dan beredar di masyarakat.

Apabila keberadaan Cemaran Nitrosamin berdampak pada perubahan proses pembuatan Obat seperti namun tidak terbatas pada perubahan zat aktif, proses produksi Obat, maka Industri Farmasi harus melakukan registrasi variasi sesuai dengan jenis variasi yang relevan.

BAB V METODE ANALISIS

Beberapa Metode Analisis Pengujian Cemaran Senyawa Turunan Nitrosamin sebagai berikut:

- A. Penetapan Kadar Cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dan N-Nitrosodietilamin (NDEA) dalam Tablet Sartan secara Simultan Menggunakan Kromatografi Gas-Spektrometri Massa (GC-MS/MS)

Ruang Lingkup

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dan N-Nitrosodietilamin (NDEA) dalam tablet Sartan secara simultan.

Baku Pembanding

Baku Pembanding *N-Nitrosodimethylamine* (NDMA) 200 ppm

Baku Pembanding *N-Nitrosodiethylamine* (NDEA)

Peralatan

Seperangkat alat Kromatograf Gas dengan kolom G25, G35 berdimensi panjang 30 m, diameter dalam 0,25 mm, ketebalan film 0,25 μm dilengkapi detektor MS/MS.

* Pada penelitian ini digunakan kolom TG-WAXMS (*Thermo Scientific*), dapat digunakan tipe kolom lain yang setara.

Prosedur

- a. Pelarut
Metanol derajat MS.
- b. Larutan Baku Persediaan NDEA 1000 ppm (Larutan A)
Pipet saksama 10 μL *Baku Pembanding NDEA*, masukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- c. Larutan Baku Persediaan NDEA 1 ppm (Larutan B)
Pipet saksama 10 μL *Larutan Baku Persediaan NDEA 1000 ppm*, masukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, diencerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- d. Larutan Baku Campuran NDEA dan NDMA 1 ppm (Larutan C)
Pipet masing-masing 100 μL *Baku Pembanding NDMA* 1 ppm dan 20 μL *Larutan Baku Persediaan NDEA 1000 ppm*, masukkan ke dalam labu tentukur 20 mL, encerkan dengan air sampai tanda.
- e. Larutan Uji
Timbang tidak kurang dari 20 tablet dan tentukan bobot rata-ratanya, serbukkan hingga homogen. Timbang sejumlah serbuk setara dengan seperempat bobot rata-rata tablet, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Tambahkan 3 mL *Pelarut*, kocok larutan menggunakan alat vortex selama lebih kurang satu menit dan encerkan dengan pelarut sampai tanda. Sentrifugasi larutan selama 10 menit dengan kecepatan 1500 RPM dan saring menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,45 μm .

f. Larutan Baku Kerja

Dibuat seri larutan baku kerja dengan metode standar adisi dari *Larutan C*, diencerkan dengan *Pelarut* hingga diperoleh konsentrasi seperti yang tertera dalam tabel berikut:

Baku Kerja	Volume pemipetan Larutan C (μL)	Volume Baku Kerja (mL)	Konsentrasi NDEA dan NDMA (ppb)
1	3	1	3
2	5	1	5
3	10	1	10
4	25	1	25
5	50	1	50
6	80	1	80
7	100	1	100
8	200	1	200

g. Cara Penetapan

Suntikkan masing-masing *Pelarut*, *Larutan Baku Kerja* dan *Larutan Uji* ke dalam Kromatograf Gas Spektrometri Massa dengan kondisi sebagai berikut:

Kolom	:	Kolom G25, G35 dengan panjang 30 m, diameter dalam 0,25 mm dengan ketebalan film 0,25 μm.
Gas Pembawa	:	Helium
Split Rasio	:	splitless
Volume penyuntikan	:	1 μL
Suhu Injektor	:	250 °C
Suhu Interface	:	250 °C
Suhu Detektor (Quad 1)	:	150 °C
Suhu Detektor (Quad 2)	:	150 °C
<i>Temperature Program</i>	:	Suhu kolom 40°C ditahan selama 0,5 menit, dinaikkan 20°C /menit hingga suhu 200°C, dinaikkan 60°C /menit hingga 240°C dipertahankan selama 3 menit.
Detektor	:	MS/MS
Tipe reaksi	:	MRM
NDMA MRM <i>start time</i>	:	4,00 menit
NDEA MRM <i>start time</i>	:	7,80 menit

MRM Parameters:

Analit	Precursor ion	Cone (eV)	Product ion	Collision energy (eV)	Ionization mode
NDMA	74,1	-30	42 44,1 (Q)	15 5	EI
NDEA	102,1	-30	56,1 85,1(Q)	15 5	EI

*ion kuantitasi

Ionisasi	:	EI
<i>Nitrogen Collision Gas</i>	:	1,5 mL/menit
<i>Solvent Delay</i>	:	4 menit
<i>Source temp</i>	:	250°C

h. Interpretasi Hasil

- 1) Jumlah NDMA (ng/mg) dalam tablet Sartan dihitung menggunakan rumus (ppm):

$$K = [(y-a) / b] \times F_u \div w_t$$

Keterangan:

- y = Luas puncak NDMA Larutan Uji
a = Nilai intersep yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
b = Nilai *slope* yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
Fu = Faktor pengenceran Larutan Uji
Wt = Bobot uji serbuk dari tablet dalam mg

- 2) Jumlah NDEA (ng/mg) dalam tablet Sartan dihitung menggunakan rumus (ppm):

$$K = [(y-a) / b] \times F_u \div w_t$$

Keterangan:

- y = Luas puncak NDEA Larutan Uji
a = Nilai intersep yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
b = Nilai *slope* yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
Fu = Faktor pengenceran Larutan Uji
Wt = Bobot uji serbuk dari tablet dalam mg

B. Penetapan Kadar Cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dalam Bahan Baku Metformin Hidroklorida Secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi- Spektrometri Massa (LC-MS/MS)

Ruang Lingkup

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dalam bahan baku Metformin hidroklorida secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa (LC-MS/MS).

Baku Pembanding

N-Nitrosodimethylamine (NDMA) konsentrasi 200 µg/mL.

Peralatan

Seperangkat alat Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi dengan kolom C18, HSS-T3 panjang 100 mm, diameter dalam 2,1 mm, dan ukuran partikel 1,8 µm dilengkapi detektor MS/MS.

* Pada penelitian ini digunakan kolom HSS-T3 (Waters), dapat digunakan tipe kolom lain yang setara.

Prosedur

a. Pelarut

Air bebas mineral.

b. Larutan Baku Persediaan NDMA (500 ppb)

Pipet 1 mL larutan baku NDMA (konsentrasi 200 µg/mL), masukkan ke dalam labu tentukur 20 mL, encerkan dengan metanol sampai tanda. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 20 mL, encerkan dengan metanol sampai tanda.

Catatan: Untuk menjaga stabilitas, larutan disimpan pada suhu -18°C dan terlindung dari cahaya.

c. Larutan Baku Seri (kurva baku)

- 1) Larutan Baku 5 ppb
Pipet 50 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 2) Larutan Baku 10 ppb
Pipet 100 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 3) Larutan Baku 20 ppb
- 4) Pipet 200 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 5) Larutan Baku 40 ppb
Pipet 400 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 6) Larutan Baku 60 ppb
Pipet 600 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 7) Larutan Baku 80 ppb
Pipet 800 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 8) Larutan Baku 100 ppb
Pipet 1000 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

d. Larutan Uji

Timbang saksama lebih kurang 500 mg bahan baku Metformin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, tambahkan 5 mL *Pelarut*. Sonikasi selama 5 menit, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,2 μm .

e. Cara Penetapan

Suntikkan masing-masing *Pelarut*, *Larutan Baku Seri* dan *Larutan Uji* ke dalam Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi – Spektrometri Massa dengan kondisi sebagai berikut:

Fasa Gerak : Larutan A: Larutan Asam Format 0,2%.

Larutan B: Asetonitril

Sistem Elusi Gradien digunakan sebagai berikut:

Waktu (menit)	Laju Alir (mL/min)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	0,25	99	1
5,0	0,25	95	5
7,0	0,25	90	10
9,0	0,25	5	95
9,5	0,4	0	100
10,5	0,4	0	100
10,6	0,25	99	1
12,0	0,25	99	1

Kolom : Kolom C18 dengan panjang 100 mm, diameter dalam 2,1 mm dengan ukuran partikel 1,8 μm .

Suhu Kolom : 30°C

Volume : 10 μL
penyuntikan

Suhu : 5°C
Injektor
Detektor : MS/MS
Tipe reaksi : MRM

Parameter Detektor MS/MS:

Sumber Ion : APCI (positif)

APCI+ Source

Corona (kV) : 2,0
Cone (V) : 40
Extractor (V) : 2
RF Lens (V) : 2,6
Source Temp : 135°C
APCI Temp : 450°C
Gas Flow (L/hr) : Desolvation: 900; Cone: 20

Analyser

LM Resolution 1 : 6,5
HM Resolution 1 : 13,0
Ion Energy 1 : -1,8
Collision : 10
Entrance : 1
Exit : 1
LM Resolution 2 : 5,5
HM Resolution 2 : 12,0
Ion Energy 2 : 0,4
Gain : 1,00
Collision Gas Flow : 0,25 mL/menit

MRM Parameter

Polarity : Ion Positif
Tipe Scan : MRM
Waktu Scan : 0-12 menit

Scan

Menit		Keterangan
0,0	1,8	Waste
1,8	4,0	LC
4,0	12,0	Waste

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
NDMA	74,83	42,8	0,1	40	11
NDMA	74,83	57,8	0,1	40	8

*ion kuantitasi

- f. Interpretasi Hasil
Jumlah NDMA (ng/mg) dalam bahan baku dihitung menggunakan rumus (x):

$$K = [(y-a) / b] \times F_u \div w_t$$

Keterangan:

y = Luas puncak NDMA Larutan Uji
a = Nilai intersep yang dihasilkan dari kurva baku
b = Nilai slope yang dihasilkan dari kurva baku
F_u = Faktor pengenceran
W_t = Bobot uji serbuk bahan baku Metformin hidroklorida dalam mg

- C. Penetapan Kadar Cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dalam Tablet Metformin Hidroklorida Secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi Spektrofotometri Massa (LC-MS/MS)

Ruang Lingkup

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dalam tablet Metformin hidroklorida secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi - Spektrometri Massa (LC-MS/MS).

Baku Pembanding

N-Nitrosodimethylamine (NDMA) konsentrasi 200 µg/mL.

Peralatan

Seperangkat alat Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi dengan kolom C18, panjang 100 mm, diameter dalam 2,1 mm, dan ukuran partikel 1,8 µm dilengkapi detektor MS/MS.

* Pada penelitian ini digunakan kolom HSS-T3 (Waters), dapat digunakan tipe kolom lain yang setara.

Prosedur

- a. Pelarut
Air bebas mineral.
- b. Larutan Baku Persediaan NDMA (500 ppb)
Pipet 1 mL larutan baku NDMA (konsentrasi 200 µg/mL), masukkan ke dalam labu tentukur 20 mL, encerkan dengan metanol sampai tanda. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 20 mL, encerkan dengan metanol sampai tanda.
Catatan: Untuk menjaga stabilitas, larutan disimpan pada suhu -18°C dan terlindung dari cahaya.

c. Larutan Baku Seri (kurva baku)

- 1) Larutan Baku 5 ppb
Pipet 50 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 2) Larutan Baku 10 ppb
Pipet 100 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 3) Larutan Baku 20 ppb
Pipet 200 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 4) Larutan Baku 40 ppb
Pipet 400 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 5) Larutan Baku 60 ppb
Pipet 600 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 6) Larutan Baku 80 ppb
Pipet 800 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 7) Larutan Baku 100 ppb
Pipet 1000 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

d. Larutan Uji

Timbang tidak kurang dari 20 tablet dan tentukan bobot rata-ratanya serbukkan dan homogenkan. Timbang saksama serbuk setara dengan 500 mg Metformin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, tambahkan 2 mL *Pelarut*, kocok larutan menggunakan *vortex* selama 1 menit. Encerkan larutan dengan *Pelarut* sampai tanda. Sentrifugasi larutan selama 5 menit dengan kecepatan 14000 rpm pada suhu 5°C. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,2 μm .

e. Cara Penetapan

Suntikkan masing-masing *Pelarut*, Larutan Baku Seri dan Larutan Uji ke dalam Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi – Spektrometri Massa dengan kondisi sebagai berikut:

Fasa Gerak : Larutan A: Larutan Asam Format 0,2%.

Larutan B: Asetonitril

Sistem Elusi Gradien digunakan sebagai berikut:

Waktu (menit)	Laju Alir (mL/min)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	0,25	99	1
5,0	0,25	95	5
7,0	0,25	90	10
9,0	0,25	5	95
9,5	0,4	0	100
10,5	0,4	0	100
10,6	0,25	99	1
12,0	0,25	99	1

Kolom : Kolom C18 dengan panjang 100 mm, diameter dalam 2,1 mm dengan ukuran partikel 1,8 μm .

Suhu Kolom : 30°C

Volume : 10 µL
 penyuntikan
 Suhu : 5°C
 Injektor
 Detektor : MS/MS
 Tipe reaksi : MRM

Parameter Detektor MS/MS:

Sumber Ion : APCI (positif)
APCI+ Source
Corona (kV) : 2,0
Cone (V) : 40
Extractor (V) : 2
RF Lens (V) : 2,6
Source Temp : 135°C
APCI Temp : 450°C
Gas Flow (L/hr) : Desolvation: 900; Cone: 20

Parameter Detektor MS/MS (lanjutan):

Analyser
LM Resolution 1 : 6,5
HM Resolution 1 : 13,0
Ion Energy 1 : -1,8
Collision : 10
Entrance : 1
Exit : 1
LM Resolution 2 : 5,5
HM Resolution 2 : 12,0
Ion Energy 2 : 0,4
Gain : 1,00
Collision Gas Flow : 0,25 mL/menit

MRM Parameter

Polarity : Ion Positif
Tipe Scan : MRM
Waktu Scan : 0-12 menit

Scan

Menit	Keterangan	
0,0	1,8	Waste
1,8	4,0	LC
4,0	12,0	Waste

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
NDMA	74,83	42,8	0,1	40	11
NDMA	74,83	57,8	0,1	40	8

*ion kuantitasi

f. Interpretasi Hasil

Jumlah NDMA (ng/mg) dalam tablet Metformin hidroklorida (ppm):

$$K = [(y-a) / b] \times F_u \div w_t$$

Keterangan:

- y = Luas puncak NDMA Larutan Uji
a = Nilai intersep yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
b = Nilai slope yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
Fu = Faktor pengenceran Larutan Uji
Wt = Bobot uji serbuk tablet Metformin hidroklorida dalam mg

D. Penetapan Kadar Cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dalam Tablet Lepas Lambat Metformin Hidroklorida Secara *Headspace* Kromatografi Gas-Spektrometri Massa (HS-KGMS)

Ruang Lingkup

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dalam tablet lepas lambat metformin hidroklorida secara *Headspace* Kromatografi Gas-Spektrometri Massa (HS-KGMS).

Baku Pembanding

N-Nitrosodimethylamine (NDMA) konsentrasi 200 µg/mL.

Peralatan

Seperangkat alat Kromatograf Gas-Spektrometri Massa (KG-MS) dengan kolom G43 dengan panjang 30 m, diameter dalam 0,25 mm, dan ketebalan film 1,4 µm, dilengkapi *autosampler Headspace*.

* Pada penelitian ini digunakan kolom VF-624ms (Agilent), dapat digunakan tipe kolom lain yang setara.

Prosedur

- a. Pelarut
Dimetilsulfoksida.
- b. Larutan Baku Persediaan NDMA (500 ppb)
Pipet 1 mL baku NDMA 200 µg/mL, masukkan ke dalam labu tentukur 20 mL. Encerkan dengan metanol sampai tanda dan kocok. Pipet 1 mL larutan, masukkan ke dalam labu tentukur 20 mL. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan kocok.
Catatan: Untuk menjaga stabilitas, larutan disimpan pada suhu -18°C dan terlindung dari cahaya.
- c. Larutan Baku Seri (kurva baku)
 - 1) Larutan Baku 5 ppb
Pipet 50 µL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
 - 2) Larutan Baku 10 ppb
Pipet 100 µL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
 - 3) *Larutan Baku 20 ppb*
Pipet 200 µL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

- 4) Larutan Baku 40 ppb
Pipet 400 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 5) Larutan Baku 60 ppb
Pipet 600 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 6) Larutan Baku 80 ppb
Pipet 800 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.
- 7) Larutan Baku 100 ppb
Pipet 1000 μL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda.

- d. Larutan Uji
Timbang saksama tidak kurang dari 20 tablet. Tentukan bobot rata-rata tablet, serbukkan hingga homogen. Timbang saksama sejumlah serbuk setara dengan 500 mg metformin hidroklorida, masukkan ke dalam vial *headspace* 20 mL. Pipet 5 mL dimetilsulfoksida, masukkan ke dalam vial *headspace*, kocok menggunakan *vortex* selama 2 menit.

- e. Cara Penetapan
Suntikkan *Pelarut*, *Larutan Baku Seri* dan *Larutan Uji* masing- masing ke dalam *Headspace* Kromatografi Gas-Spektrometri Massa dengan kondisi sebagai berikut:

Parameter Kromatografi Gas

Kolom : Kolom G43 dengan Panjang 30,0 m diameter dalam 0,25 mm dan ukur partikel 1,4 μm

Column Oven Temperature : 60°C

Injection Temperature

: 240°C

Program

: *Column Oven Temperature* (15 menit)

<i>Rate</i>	<i>Final Temperature</i>	<i>Hold Time</i>
-	60,0	2,0
15,0	240,0	0,00

Injection Mode : *Split*

Carrier Gas : *Helium*

Flow Control Mode : *Linear Velocity*

Total Flow : 9,0 mL/menit

Column Flow : 1,00 mL/menit

Linear Velocity : 36,5 cm/detik

Purge Flow : 3,0 mL/menit

Split Ration : 5,0

Parameter Spektrofotomeri Massa

Ion Source Temperature : 230°C

Interface Temperature

: 250°C

Metode deteksi

: SIM (*Single Ion Monitoring*)

<i>Solvent Time</i>	<i>Cut</i> :	3 menit				
		<i>Start Time</i> (menit)	<i>End Time</i> (menit)	<i>Acq. Mode</i>	<i>Event Time</i> (detik)	<i>Ch1</i> (m/z)
		3,50	6,50	SIM	0,30	74,00

Detector Voltage : *Relative to the Turning Result*
Metode deteksi : SIM (*Single Ion Monitoring*)
Sumber ion : EI (*Electron Impact*)
Identifikasi : Berdasarkan waktu retensi

Parameter Headspace Autosampler

Incubation : 120°C
Temperature
Incubation Time : 15 menit
Syringe : 130°C
Temperature
Agitator Speed : 250 rpm
GC Runtime : 20 menit
Volume Injeksi : 1000 µL

f. Interpretasi Hasil

Jumlah NDMA (ng/mg) dalam tablet lepas lambat Metformin hidroklorida (ppm):

$$K = [(y-a) / b] \times F_u \div w_t$$

Keterangan:

y = Luas puncak NDMA Larutan Uji
 a = Nilai intersep yang dihasilkan dari kurva baku
 b = Nilai slope yang dihasilkan dari kurva baku
 Fu = Faktor pengenceran Larutan Uji
 Wt = Bobot uji serbuk tablet lepas lambat Metformin hidroklorida dalam mg

E. Penetapan Kadar Cemarkan N-Nitrosodimetilamin (N-NDMA) dalam Injeksi Ranitidin Hidroklorida Secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa (KCKT-MS/MS)

Ruang Lingkup

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemarkan N-Nitrosodimetilamin (N-NDMA) dalam injeksi Ranitidin hidroklorida secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa (KCKT-MS/MS).

Baku Pembandingan

N-Nitrosodimethylamine konsentrasi 200 µg/mL dalam metanol.

Peralatan

Seperangkat alat Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi dengan kolom berisi gugus oktadesilsilana (C18), panjang 100 mm, diameter dalam 2,1 mm, dan ukuran partikel 1,8 µm dilengkapi detektor *Triple Quadropole MS/MS*.

* Pada penelitian ini digunakan kolom HSS-T3 (Waters), dapat digunakan tipe kolom lain yang setara.

Prosedur

- a. Pelarut
Asam format 0,1%.
- b. Larutan Baku Persediaan
Masukkan 1 mL baku N-NDMA (konsentrasi 200 µg/mL) ke dalam labu tentukur 20 mL, dan encerkan dengan metanol sampai tanda. Pipet 500 µL larutan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL dan diencerkan dengan pelarut sampai tanda (konsentrasi N-NDMA 500 ppb).
Catatan: Untuk menjaga stabilitas, larutan disimpan pada suhu -18°C dan terlindung dari cahaya
- c. Larutan Baku Seri (kurva baku)
 - 1) Larutan Baku 3 ppb
Pipet 30 µL Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
 - 2) Larutan Baku 5 ppb
Pipet 50 µL Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
 - 3) Larutan Baku 10 ppb
Pipet 100 µL Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- d. Larutan Uji
Ambil 5 vial injeksi, keluarkan isinya, masukkan ke dalam erlenmeyer 10 mL dan homogenkan. Pipet 1 mL injeksi setara dengan 25 mg Ranitidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, dan encerkan dengan pelarut hingga tanda. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,2 µm.
- e. Cara Penetapan
Suntikan masing-masing *Pelarut*, *Larutan Baku Seri*, dan *Larutan Uji* ke dalam Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa dengan kondisi sebagai berikut:

Fase Gerak : Larutan A: Larutan asam format 0,1%
Larutan B: Metanol derajat MS
Sistem Gradien yang digunakan adalah sebagai berikut:

Waktu (menit)	Laju Alir (mL/min)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	0,25	99	1
5,0	0,25	95	5
7,0	0,25	90	10
9,0	0,25	5	95
9,5	0,4	0	100
10,5	0,4	0	100
10,6	0,25	99	1
12,0	0,25	99	1

Kolom : Kolom C18 dengan panjang 100 mm diameter dalam 2,1 mm dan ukur partikel 1,8 µm
Suhu kolom : 40°C
Volume : 10 µL
Penyuntikan
Suhu Injektor : 5°C

Parameter Detektor MS/MS:

Sumber ion : APCI (positif)
APCI+ Source
 Corona (kV) : 2,8
 Cone (V) : 32
 Extractor (V) : 3
 RF Lens (V) : 1,6
 Soucre Temp : 100°C
 APcI Temp : 250°C
 Gas Flow (L/hr) : Desolvation: 400; Cone: 0

Parameter Detektor MS/MS (lanjutan):

Analyzer

LM Resolution 1 : 11,5
 HM Resolution 1 : 11,5
 Ion Energy 1 : -0,1
 Collision : 10
 Entramce : -2
 Exit : 1
 LM Resolution 2 : 10,0
 HM Resolution 2 : 10,0
 Ion Energy 2 : 0,7
 Gain : 1,0
 Collision Gas Flow : 0,25 mL/menit

MRM Parameter

Polarity : Ion Positif
 Tip scan : MRM
 Waktu scan : -0,12,10 menit

Method Events

<i>Time (Minute)</i>	<i>Event</i>	<i>Action</i>
0,00	Stop Flow	0
1,50	Flow State	LC
4,00	Flow State	Waste
9,50	Flow State	LC
12,00	Flow State	Waste

MS Method

1. MRM od 3 Mass pairs, Time 1,80 to 3,90 API+ (N-NDMA)
2. MRM of 2 Mass pairs, Time 4,03 to 12,00 API+ (Ranitidine)

<i>Nama Analit</i>	<i>Parent (m/z)</i>	<i>Daughter (m/z)</i>	<i>Dwell (s)</i>	<i>Cone (V)</i>	<i>Collision (V)</i>
N-NDMA	75	42,95*	0,1	30	11
N-NDMA	75	43,95	0,1	30	11
N-NDMA	75	58	0,1	30	11

*ion kuantitasi

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
Ranitidin	314,85	175,7	0,1	30	11
Ranitidin	314,85	269,8	0,1	30	11

f. Interpretasi Hasil

Jumlah NDMA (ng/mg) (K) dihitung menggunakan rumus:

$$\text{Kadar} = \frac{(y-b)}{a} \times \frac{Fp}{V}$$

Keterangan:

- y = luas puncak N-NDMA yang diperoleh dari alat
b = Nilai intersep yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
a = nilai *slope* yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
Fp = Faktor pengenceran
V = Volume contoh uji (mL)

F. Penetapan Kadar Cemaran N-Nitrosodimetilamin (N-NDMA) dalam Bahan Baku Ranitidin Hidroklorida secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa (LC-MS/MS)

Ruang Lingkup

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemaran N-Nitrosodimetilamin (N-NDMA) dalam bahan baku ranitidin hidroklorida secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa (LC-MS/MS).

Baku Pembanding

N-Nitrosodimethylamine solution certified reference material (Sigma Aldrich): konsentrasi 200 µg/mL dalam metanol.

Peralatan

Seperangkat alat Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi dengan kolom berisi gugus oktadesilsilana (C18), panjang 100 mm, diameter dalam 2,1 mm, dan ukuran partikel 1,8 µm dilengkapi detektor *Triple Quadrupole MS/MS*.

* Pada penelitian ini digunakan kolom HSS-T3 (Waters), dapat digunakan tipe kolom lain yang setara.

Prosedur

a. Pelarut

Asam format 0,1%.

b. Larutan Baku Persediaan

Masukkan 1 mL baku N-NDMA (konsentrasi 200 µg/mL) ke dalam labu tentukur 20 mL, dan encerkan dengan metanol sampai tanda. Pipet 500 µL larutan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL dan diencerkan dengan pelarut sampai tanda (konsentrasi N-NDMA 500 ppb).

Catatan: Untuk menjaga stabilitas, larutan disimpan pada suhu -18°C dan terlindung dari Cahaya.

- c. Larutan Baku Seri (kurva baku)
- 1) Larutan Baku 3 pp
Pipet 30 μL *Larutan Baku Persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* hingga tanda.
 - 2) Larutan Baku 5 ppb
Pipet 50 μL *Larutan Baku Persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* hingga tanda.
 - 3) Larutan Baku 10 ppb
Pipet 100 μL *Larutan Baku Persediaan*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan *Pelarut* hingga tanda.
 - 4) Larutan Baku 20 ppb
Pipet 200 μL *Larutan Baku Persediaan*, dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, diencerkan dengan *Pelarut* hingga tanda.
 - 5) Larutan Baku 50 ppb
Pipet 50 μL *Larutan Baku Persediaan*, dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, diencerkan dengan *Pelarut* hingga tanda.
 - 6) Larutan Baku 80 ppb
Pipet 800 μL *Larutan Baku Persediaan*, dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, diencerkan dengan *Pelarut* hingga tanda.
- d. Larutan Uji
Timbang saksama sejumlah 750 mg bahan baku ranitidin hidroklorida, masukkan ke dalam erlenmeyer labu tentukur 25 mL, tambahkan 15 mL *Pelarut*, kocok menggunakan vortex selama 2 menit, encerkan dengan *Pelarut* hingga tanda, diamkan 5 menit. Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,2 μm .
- e. Cara Penetapan
Suntikan masing-masing *Pelarut*, *Larutan Baku Seri*, dan *Larutan Uji* ke dalam Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa dengan kondisi sebagai berikut:
- Fase Gerak : Larutan A: Larutan asam format 0,1%
Larutan B: Metanol derajat MS
Sistem Gradien yang digunakan adalah sebagai berikut:
- | Waktu
(menit) | Laju Alir
(mL/min) | Larutan
A (%) | Larutan B
(%) |
|------------------|-----------------------|------------------|------------------|
| 0,0 | 0,25 | 99 | 1 |
| 5,0 | 0,25 | 95 | 5 |
| 7,0 | 0,25 | 90 | 10 |
| 9,0 | 0,25 | 5 | 95 |
| 9,5 | 0,4 | 0 | 100 |
| 10,5 | 0,4 | 0 | 100 |
| 10,6 | 0,25 | 99 | 1 |
| 12,0 | 0,25 | 99 | 1 |
- Kolom : Kolom C18 dengan panjang 100 mm diameter dalam 2,1 mm dan ukur partikel 1,8 μm , berisi gugus oktadesilsilana
- Suhu kolom : 40°C
- Volume : 10 μL
- Penyuntikan
- Suhu Injektor : 5°C
- Detektor : Triple Quadropole MS/MS
- Tipe reaksi : *MRM*

Parameter Detektor MS/MS:

Sumber ion : APCI (positif)

APCI+ Source

Corona (kV) : 2,8
Cone (V) : 32
Extractor (V) : 3
RF Lens (V) : 1,6
Soucre Temp : 100°C
APCI Temp : 250°C
Gas Flow (L/hr) : Desolvation: 400; Cone: 0

Parameter Detektor MS/MS (lanjutan):

Analyzer

LM Resolution 1 : 11,5
HM Resolution 1 : 11,5
Ion Energy 1 : -0,1
Collision : 10
Entrance : -2
Exit : 1
LM Resolution 2 : 10,0
HM Resolution 2 : 10,0
Ion Energy 2 : 0,7
Gain : 1,0
Collision Gas Flow : 0,25 mL/menit

MRM Parameter

Polarity : Ion Positif
Tip scan : MRM
Waktu scan : -0,12,10 menit

Method Events

<i>Time (Minute)</i>	<i>Event</i>	<i>Action</i>
0,00	Stop Flow	0
1,50	Flow State	LC
4,00	Flow State	Waste
9,50	Flow State	LC
12,00	Flow State	Waste

MS Method

1. MRM od 3 Mass pairs, Time 1,80 to 3,90 API+ (N-NDMA)
2. MRM of 2 Mass pairs, Time 4,03 to 12,00 API+ (Ranitidine)

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
N-NDMA	75	42,95*	0,1	30	11
N-NDMA	75	43,95	0,1	30	11

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
N-NDMA	75	58	0,1	30	11

*ion kuantitasi

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
Ranitidin	314,85	175,7	0,1	30	11
Ranitidin	314,85	269,8	0,1	30	11

f. Interpretasi Hasil

Hitung Jumlah N-NDMA tiap mg Bahan Baku (ng/mg) menggunakan rumus:

$$x = \frac{(y - b)}{a} x_{Fp/Bu}$$

Keterangan:

- y = luas puncak N-NDMA yang diperoleh dari alat
- b = Nilai intersep yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
- a = nilai *slope* yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
- Fp = Pengenceran (mL)
- Bu = Bobot uji (mg)

G. Penetapan Kadar Cemarkan N-Nitrosodimetilamin (N-NDMA) dalam Tablet Ranitidin Hidroklorida secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa (KCKT-MS/MS)

Ruang Lingkup

Metode ini digunakan untuk penetapan kadar cemarkan N-Nitrosodimetilamin (N-NDMA) dalam tablet ranitidin hidroklorida secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa (LC-MS/MS).

Baku Pembanding

N-Nitrosodimethylamine solution certified reference material (Sigma Aldrich): konsentrasi 200 µg/mL dalam metanol.

Peralatan

Seperangkat alat Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi dengan kolom berisi gugus oktadesilsilana (C18), panjang 100 mm, diameter dalam 2,1 mm, dan ukuran partikel 1,8 µm dilengkapi detektor *Triple Quadrupole MS/MS*.

* Pada penelitian ini digunakan kolom HSS-T3 (Waters), dapat digunakan tipe kolom lain yang setara.

Prosedur

- a. Pelarut
Asam format 0,1%.
- b. Larutan Baku Persediaan
Masukkan 1 mL baku N-NDMA (konsentrasi 200 µg/mL) ke dalam labu tentukur 20 mL, dan encerkan dengan metanol sampai tanda. Pipet 500 µL larutan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 10 mL dan

diencerkan dengan pelarut sampai tanda (konsentrasi N-NDMA 500 ppb).

Catatan: Untuk menjaga stabilitas, larutan disimpan pada suhu -18°C dan terlindung dari cahaya

c. Larutan Baku Seri (kurva baku)

- 1) Larutan Baku 3 ppb
Pipet 30 μL Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 2) Larutan Baku 5 ppb
Pipet 50 μL Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 3) Larutan Baku 10 ppb
Pipet 100 μL Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 4) Larutan Baku 20 ppb
Pipet 200 μL Larutan Baku Persediaan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, diencerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 5) Larutan Baku 50 ppb
Pipet 50 μL Larutan Baku Persediaan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, diencerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 6) Larutan Baku 80 ppb
Pipet 800 μL Larutan Baku Persediaan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, diencerkan dengan Pelarut hingga tanda.

d. Larutan Uji

Timbang tidak kurang dari 10 tablet dan tentukan bobot rata-ratanya lalu diserbukan dan homogenkan. Timbang saksama serbuk setara dengan 150 mg Ranitidin hidroklorida, masukkan ke dalam labu tentukur 10 mL, tambahkan 2 mL pelarut, kocok larutan menggunakan vortex selama 1 menit dan tambahkan pelarut sampai tanda. Sentrifugasi larutan selama 5 menit dengan kecepatan 14000 rpm pada suhu 5°C . Saring larutan menggunakan penyaring membran dengan porositas 0,2 μm .

e. Cara Penetapan

Suntikan masing-masing Pelarut, Larutan Baku Seri, dan Larutan Uji ke dalam Kromatograf Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa dengan kondisi sebagai berikut:

Fase Gerak : Larutan A: Larutan asam format 0,1%
Larutan B: Metanol derajat MS
Sistem Gradien yang digunakan adalah sebagai berikut:

Waktu (menit)	Laju Alir (mL/min)	Larutan A (%)	Larutan B (%)
0,0	0,25	99	1
5,0	0,25	95	5
7,0	0,25	90	10
9,0	0,25	5	95
9,5	0,4	0	100
10,5	0,4	0	100
10,6	0,25	99	1
12,0	0,25	99	1

Kolom : Kolom C18 dengan panjang 100 mm diameter dalam 2,1 mm dan ukur partikel 1,8 µm
 Suhu kolom : 40°C
 Volume : 10 µL
 Penyuntikan
 Suhu Injektor : 5°C
 Detektor : Triple Quadropole MS/MS
 Tipe reaksi : *MRM*

Parameter Detektor MS/MS:

Sumber ion : APCI (positif)
APCI+ Source
Corona (kV) : 2,8
Cone (V) : 32
Extractor (V) : 3
RF Lens (V) : 1,6
Soucre Temp : 100°C
APCI Temp : 250°C
Gas Flow (L/hr) : Desolvation: 400; Cone: 0

Parameter Detektor MS/MS (lanjutan):

Analyzer
LM Resolution 1 : 11,5
HM Resolution 1 : 11,5
Ion Energy 1 : -0,1
Collision : 10
Entrance : -2
Exit : 1
LM Resolution 2 : 10,0
HM Resolution 2 : 10,0
Ion Energy 2 : 0,7
Gain : 1,0
Collision Gas Flow : 0,25 mL/menit

MRM Parameter

Polarity : Ion Positif
Tip scan : MRM
Waktu scan : -0,12,10 menit

Method Events

<i>Time (Minute)</i>	<i>Event</i>	<i>Action</i>
0,00	Stop Flow	0
1,50	Flow State	LC
4,00	Flow State	Waste
9,50	Flow State	LC
12,00	Flow State	Waste

MS Method

3. MRM od 3 Mass pairs, Time 1,80 to 3,90 API+ (N-NDMA)
4. MRM of 2 Mass pairs, Time 4,03 to 12,00 API+ (Ranitidine)

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
N-NDMA	75	42,95*	0,1	30	11
N-NDMA	75	43,95	0,1	30	11
N-NDMA	75	58	0,1	30	11

*ion kuantitasi

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
Ranitidin	314,85	175,7	0,1	30	11
Ranitidin	314,85	269,8	0,1	30	11

f. Interpretasi Hasil

Jumlah NDMA dihitung menggunakan rumus (x) :

$$x = \frac{(y - b)}{a} \times Fp \times \frac{Br}{Bu}$$

Keterangan:

- y = luas puncak N-NDMA yang diperoleh dari alat
- b = Nilai intersep yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
- a = nilai *slope* yang dihasilkan dari kurva kalibrasi baku
- Fp = Pengenceran (mL)
- Bu = Bobot uji (mg)

FORMULIR

Formulir 1A. Penilaian Risiko Keberadaan Cemaran Nitrosamin untuk Industri Bahan Obat dan Bahan Antara untuk Bahan Obat

Penilaian risiko keberadaan Cemaran Nitrosamin harus dilakukan oleh Industri Farmasi untuk masing-masing dan setiap bahan baku Obat dan bahan antara untuk bahan baku, dilengkapi dengan dokumen pendukung dari produsen bahan baku Obat.

Beberapa hal dibawah ini harus dipertimbangkan pada proses pembuatan Bahan Obat sebagaimana Cemaran Nitrosamin berpotensi terbentuk.

Nama Produk	:	
Nama Industri Bahan Obat	:	
Bahan Obat yang Diproduksi	:	
Alamat Industri Bahan Obat	:	
Jenis Industri Bahan Obat	:	☐ Bahan baku Obat ☐ Bahan antara untuk bahan baku
Jenis Registrasi Bahan Obat ke Regulator		☐ Nomor CEP (jika ada): ☐ Nomor DMF:

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak
1	Apakah dalam sintesis Bahan Obat digunakan anorganik nitrit (termasuk dalam pembuatan bahan awal/antara)?	☐	☐
2	Apakah sumber nitrit berpotensi terkandung dalam proses sintesis Bahan Obat (termasuk dalam pembuatan bahan awal/antara), atau mungkinkah cemaran nitrit atau sumber nitrit terdapat pada bahan awal, pereaksi, katalis/bahan pembantu atau pelarut?*	☐	☐
	<i>*contoh: nitrat + bahan pereduksi; HNO₃ + logam pereduksi; urea/ammonium + hipoklorit/klorin</i>		
3	Apakah pada proses sintesis Bahan Obat digunakan pelarut daur ulang dan/atau bahan-bahan dari proses sintesis yang berbeda (termasuk dalam pembuatan bahan awal/antara)?	☐	☐
4	Apakah bagian peralatan yang tidak khusus (misal tanki penyimpanan) digunakan untuk Bahan Obat/senyawa sejenis lain yang berisiko terpapar nitrit?	☐	☐
Jika terdapat jawaban "Ya" untuk pertanyaan nomor 1-4, lanjutkan ke pertanyaan nomor 5 6, dan 7. Jika jawaban "Tidak" untuk seluruh pertanyaan nomor 1-4, lanjutkan ke pertanyaan nomor 7			
5	Apakah pada proses sintesis Bahan Obat digunakan amin sekunder atau tersier (contoh trietilamin, diisopropilamin (<i>Hunig's base</i> =N,N-Diisopropiletilamin), N-metilmorfolin (NMM), tributilamin (TBA)) (termasuk dalam pembuatan prekursor/bahan antara)?	☐	☐

6	Apakah pada proses sintesis Obat terdapat sumber amin (termasuk dalam pembuatan bahan awal/antara), atau mungkinkah amin atau sumber amin terdapat sebagai cemaran pada bahan awal, pereaksi, katalis/bahan pembantu atau pelarut (contoh dimetilformamida)?	☐	☐
7	Mungkinkah Nitrosamin terkandung sebagai cemaran pada bahan awal, pereaksi, katalis, bahan pembantu atau pelarut?	☐	☐
<u>Kesimpulan kajian risiko untuk industri</u> Jika jawaban “Ya” untuk pertanyaan nomor 5, 6, atau 7, proses pembuatan bahan baku Obat/bahan antara dianggap <u>Berisiko Tercemar Nitrosamin</u> .			

Lanjutkan dengan penilaian risiko untuk masing-masing bahan baku Obat dan bahan antara untuk bahan baku, kemudian lanjutkan kajian keberadaan Cemaran Nitrosamin untuk Obat yang mengandung bahan baku Obat sesuai *Formulir 1B*.

Formulir 1B. Penilaian Risiko Keberadaan Cemarkan Nitrosamin untuk Industri Obat (Produk Jadi dan Produk Ruahan)

Penilaian risiko keberadaan Cemarkan Nitrosamin harus dilakukan oleh Industri Farmasi untuk masing-masing dan meliputi seluruh produk jadi dan produk ruahan termasuk yang dipindahtangankan.

Beberapa hal dibawah ini harus dipertimbangkan pada proses pembuatan Obat sebagaimana Cemarkan Nitrosamin berpotensi terbentuk.

Nama Obat	:	
Nama Produsen Obat	:	
Alamat Produsen Obat	:	
Nama Pemilik Izin Obat	:	
Alamat Pemilik Izin Obat	:	
Jenis Industri Obat	:	☐ Produk Jadi ☐ Produk Ruahan
Jenis Registrasi Obat	:	☐ Nomor Izin Edar: ☐ Nomor Aju Registrasi:

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak
1	Apakah terdapat potensi sumber nitrit atau mungkinkah cemarkan nitrit atau sumber nitrit terdapat pada eksipien atau pelarut?*	☐	☐
	<i>*contoh: nitrat + bahan pereduksi' HNO_3 + logam pereduksi; urea/ammonium + hipoklorit/klorin</i>		
2	Apakah mungkin Nitrosamin terkandung sebagai cemarkan pada eksipien atau pelarut?	☐	☐
3.	Apakah peralatan yang digunakan untuk produksi digunakan bersama dengan produk lain yang beresiko terpapar nitrit?	☐	☐
Jika jawaban "Ya" untuk pertanyaan nomor 3, lanjutkan ke pertanyaan nomor 4			
4	Apakah pada saat pelaksanaan validasi pembersihan belum dilakukan uji residu Nitrosamin?	☐	☐
<u>Kesimpulan kajian risiko untuk industri</u> Jika jawaban "Ya" untuk pertanyaan nomor 1, 2, 3, atau 4 proses pembuatan produk jadi/produk ruahan dianggap <u>Berisiko Tercemar Nitrosamin</u> .			

Lanjutkan dengan penilaian risiko untuk masing-masing dan setiap produk jadi dan produk ruahan.

Formulir 1C. Ringkasan Hasil Penilaian Risiko Keberadaan Cemarkan Senyawa Nitrosamin dan Turunannya pada Bahan Obat

<i>Nama Bahan aktif Obat</i>	:				
<i>Nama Industri bahan Obat</i>	:				
<i>Alamat Industri Bahan Obat</i>	:				
<i>Bahan yang Digunakan dalam Sintesis Bahan Obat</i>					
<i>No.</i>	<i>Nama Produsen</i>	<i>Alamat Produsen</i>	<i>Bahan Baku Obat yang Diproduksi</i>	<i>Risiko Kontaminasi Senyawa Nitrosamin dan Turunannya</i>	
				<i>Ya</i>	<i>Tidak</i>
<i>1</i>				☐	☐
<i>2</i>				☐	☐
<i>3</i>				☐	☐
<i>4</i>				☐	☐
<i>5</i>				☐	☐
<i>...</i>				☐	☐

Formulir 1D. Ringkasan Hasil Penilaian Risiko Keberadaan Cemarkan Senyawa Nitrosamin dan Turunannya pada Obat

Nama Produsen Obat	:	
Alamat Produsen Obat	:	
Nama Pemilik Izin Obat	:	
Alamat Pemilik Izin Obat	:	

Informasi Bahan Obat yang Digunakan di Industri Obat

No.	Nama Bahan Obat	Alamat Produsen Bahan Obat	Risiko Kontaminasi Senyawa Nitrosamin dan Turunannya	
			Ya	Tidak
1			☐	☐
2			☐	☐
3			☐	☐
4			☐	☐
5			☐	☐
...			☐	☐

Informasi Obat

No.	Nama Obat dan Bentuk Sediaan	Nomor Izin Edar	Risiko Kontaminasi Senyawa Nitrosamin dan Turunannya	
			Ya	Tidak
1			☐	☐
2			☐	☐
3			☐	☐
4			☐	☐
5			☐	☐
...			☐	☐

BAB VI PENUTUP

Seiring dengan meningkatnya pengetahuan dan pengalaman terhadap potensi risiko Cemarkan Nitrosamin dalam Obat dan Bahan Obat, pengawasan yang ketat terhadap keberadaan Cemarkan Nitrosamin menjadi hal yang sangat penting. Paparan Nitrosamin dalam kadar yang melebihi ambang batas secara teoritis bersifat mutagenik dan karsinogenik, sehingga diperlukan langkah mitigasi yang sistematis untuk memastikan keamanan dan mutu Obat yang beredar di Indonesia. Pedoman ini disusun sebagai acuan bagi produsen Bahan Aktif Obat dan industri Obat dalam melakukan kajian risiko, penerapan strategi pengendalian, serta pengembangan metode analisis guna mendeteksi dan mencegah keberadaan cemarkan nitrosamin berada pada ambang batas keamanan.

Dengan disusunnya pedoman ini, diharapkan produsen Bahan Aktif Obat dan industri Obat dapat menerapkan pendekatan berbasis risiko dalam mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mengendalikan cemarkan nitrosamin dalam Obat dan Bahan Obat. Implementasi yang tepat dari pedoman ini tidak hanya akan mendukung kepatuhan terhadap standar mutu dan regulasi yang berlaku, tetapi juga memperkuat jaminan keamanan Obat bagi masyarakat.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN II
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 9 TAHUN 2025
TENTANG
PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU MUTU
OBAT DAN BAHAN OBAT

PEDOMAN KAJIAN RISIKO PEMENUHAN MUTU EKSIPIEN
UNTUK PRODUKSI OBAT

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Industri Farmasi sebagai pemilik izin edar yang memproduksi dan/atau mengedarkan Obat, harus memastikan khasiat, keamanan, dan mutu Obat. Mutu obat merupakan salah satu aspek yang dinilai sebelum obat disetujui untuk diedarkan di wilayah Indonesia, selain aspek keamanan dan khasiat. Terkait mutu, baik pemilik izin edar maupun regulator mengacu pada standar dan persyaratan yang ditetapkan oleh regulasi yaitu:

1. parameter sebagaimana tercantum dalam farmakope Indonesia, metode analisis, standar, dan/atau persyaratan Obat dan/atau Bahan Obat lain sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan;
2. pemenuhan Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB).

Implementasi pemenuhan standar dan persyaratan Obat yang ditetapkan oleh regulasi tersebut, termasuk diantaranya dengan memastikan Eksipien yang digunakan telah memenuhi mutu yang ditetapkan. Pemenuhan mutu Eksipien dilakukan melalui pengujian seluruh parameter atau pengkajian risiko mutu Eksipien sesuai dengan ketentuan dalam pedoman ini.

Aspek mutu pada Eksipien perlu dikaji karena dapat memengaruhi mutu produk jadi baik secara langsung dan tidak langsung. Dalam pelaksanaan pengkajian risiko mutu Eksipien, diperlukan sistem manajemen risiko mutu yang ditetapkan dan diterapkan dengan tepat untuk mengevaluasi dan mengendalikan risiko dalam produksi dan pengendalian mutu Eksipien tersebut.

Berdasarkan hal tersebut, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) perlu menyusun pedoman untuk memberikan panduan bagi pengawas dalam menilai kajian risiko mutu Eksipien yang dibuat oleh Industri Farmasi dan bagi Industri Farmasi dalam melakukan kajian risiko mutu Eksipien. Hasil kajian risiko dan mitigasinya mengacu pada ketentuan dalam Farmakope Indonesia dan/atau Suplemennya.

Selain menjadi bagian pemenuhan terhadap standar dan/atau persyaratan mutu, pedoman ini juga dilaksanakan dalam rangka pemenuhan registrasi Obat, standar cara pembuatan Obat yang baik, dan/atau penarikan serta pemusnahan Obat yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat, mutu, dan label sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

B. Tujuan

Pedoman kajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat digunakan sebagai acuan bagi:

1. Industri Farmasi dalam melaksanakan pengkajian risiko pemenuhan mutu Eksipien untuk produksi Obat dan penilaian risiko untuk pemastian penerapan cara pembuatan Obat yang baik untuk produsen Eksipien;
2. Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam melaksanakan evaluasi terhadap hasil kajian risiko Industri Farmasi dalam rangka pengawasan Obat sebelum dan selama beredar.

C. Ruang Lingkup

Pedoman ini yang merupakan standar minimum yang berisi prinsip dan tahapan penilaian risiko Eksipien yang dapat menghasilkan tingkat risiko Eksipien, berdasarkan tipe dan penggunaan Eksipien serta berdasarkan tingkat risiko produsen Eksipien.

Ruang lingkup pedoman berlaku untuk semua eksipien yang terdapat pada:

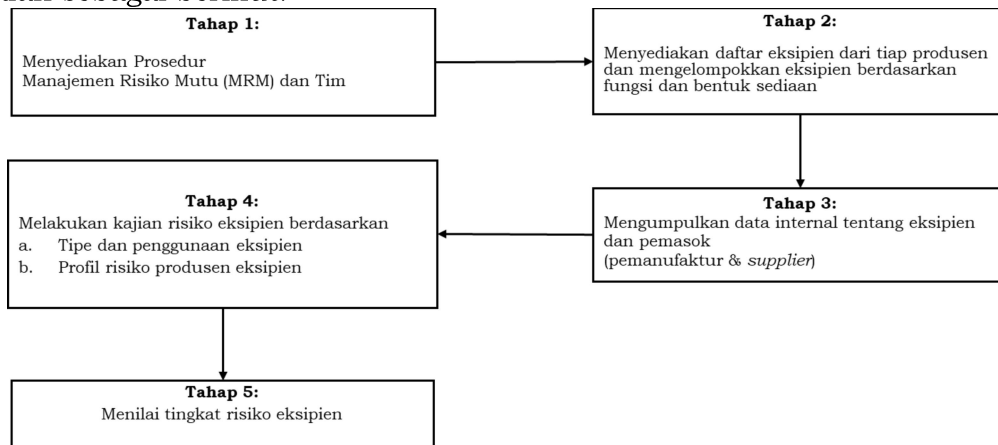
1. Farmakope Indonesia dan Suplemennya.
2. Farmakope lain yang berlaku secara internasional.

Hasil kajian risiko yang dilakukan oleh Industri Farmasi diberikan pada saat proses registrasi sebagai pemenuhan standar dan persyaratan Farmakope Indonesia (FI) dan/atau standar lainnya dan tersedia untuk menjadi subjek *review* dalam pengawasan pemenuhan CPOB.

BAB II

TIM MANAJEMEN RISIKO DAN KATEGORISASI EKSIPIEN

Tahapan kajian risiko Eksipien yang harus dilakukan Industri Farmasi adalah sebagai berikut:



Gambar 1. Alur Penilaian Risiko

A. Menyediakan Prosedur dan Membentuk Tim Manajemen Risiko Mutu (termasuk Tanggung Jawab, Kualifikasi, dan *Training*)

Prinsip-prinsip manajemen risiko mutu harus digunakan untuk menilai risiko yang ditimbulkan terhadap mutu, keamanan dan fungsi setiap Eksipien. Pelaksanaan manajemen risiko mutu dapat mengacu pada *ICH Q9 on Quality Risk Management* maupun pada Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan yang mengatur mengenai Standar Cara Pembuatan Obat yang Baik pada Aneks 13 Manajemen Risiko Mutu.

Tim manajemen risiko mutu biasanya dibentuk dari berbagai bagian yang terkait dengan Eksipien antara lain dari: mutu, pengembangan produk, *regulatory*, pengadaan, dan jika diperlukan *medical* dan *Subject Matter Expert* (SME) Manajemen Risiko Mutu.

Tim harus dipimpin oleh seseorang yang memiliki pengetahuan, keterampilan, dan pelatihan mengenai *tools* dan teknik manajemen risiko (seperti pelatihan Manajemen Risiko Mutu dan/atau Pemastian Mutu) serta memiliki kompetensi dan wewenang untuk memfasilitasi proses tersebut.

Personel tersebut bertanggung jawab untuk memastikan bahwa sistem manajemen risiko mutu berjalan dengan baik, mengkoordinasikan proses di berbagai bagian, dan menerapkan komunikasi yang efektif di seluruh organisasi.

B. Menyiapkan Daftar Eksipien dari Tiap Produsen dan Mengelompokkan Eksipien Berdasarkan Fungsi dan Bentuk Sediaan

Industri farmasi memiliki banyak pilihan Eksipien yang akan digunakan dimana Eksipien tersebut memiliki sifat berbeda dan digunakan dalam bentuk sediaan berbeda. Penilaian risiko untuk setiap Eksipien dalam setiap bentuk sediaan menjadi sangat penting. Oleh karena itu, pendekatan kategorisasi dapat digunakan untuk melakukan penilaian risiko awal dalam pendekatan *bracketing*.

Sebagai tahap awal, dilakukan kategorisasi berdasarkan bentuk sediaan (misal: cair, emulsi, padat, semisolid) dan rute pemberian, misalnya oral, topikal, dan parenteral. Tahap selanjutnya, dilakukan kategorisasi berdasarkan sumber/asal eksipien, misalnya Eksipien yang bersumber dari hewan atau sintetis, serta pendekatan berdasarkan fungsi Eksipien.

Pengkategorisasian Eksipien berdasarkan fungsi beserta contoh Eksipien tercantum pada:

- a. National Formulary – Excipient USP;
- b. <1059> Performance Excipient, USP.

Tabel 1. Kategorisasi Eksipien merupakan contoh kategorisasi Eksipien berdasarkan fungsi pada bentuk sediaan tertentu. Tabel ini tidak mutlak dan tidak membatasi penggunaan Eksipien pada satu jenis bentuk sediaan atau rute pemberian.

Tabel 1. Kategorisasi Eksipien

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
1. Tablet dan kapsul	a. Diluen/pengencer	Meningkatkan volume atau bobot bentuk sediaan	- Berpengaruh pada disintegrasi/disolusi (baik larut dalam air atau tidak larut yang menyebabkan disintegrant dapat bekerja. - Biasanya memiliki proporsi yang tinggi dalam formulasi, mempunyai pengaruh yang besar terhadap aliran & pemadatan. - Eksipien yang sangat stabil. - Dapat memiliki kadar air tinggi yang berdampak pada sterilitas
	b. Penstabil/Pendapar	Mempertahankan pH sediaan	- pH dapat mempengaruhi kelarutan zat aktif, oleh karena itu dapat mempengaruhi disolusi bentuk sediaan. - Memiliki sifat fisika seperti diluent dan dapat mempengaruhi aliran/pemadatan. - Biasanya ditambahkan untuk menjaga stabilitas zat aktif. - Dapat memiliki kadar air tinggi yang berdampak pada sterilitas
	c. Pengikat	Memfasilitasi aglomerasi menjadi butiran selama pencampuran dengan cairan granulasi seperti air	- Memiliki dampak signifikan terhadap disintegrasi/disolusi dan pengolahan. - Umumnya bersifat stabil dan meskipun higroskopis, eksipien ini digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi
	d. Penghancur	Mendorong disintegrasi yang cepat menjadi unit-unit yang	Memiliki dampak signifikan terhadap disintegrasi/disolusi dan pengolahan.

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
		lebih kecil dan memungkinkan bahan obat larut lebih cepat	• Umumnya bersifat stabil dan meskipun higroskopis, eksipien ini digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi
e. Lubrikan		Mengurangi gaya gesek antar partikel	• Kadar dipilih secara khusus agar tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi. • Memiliki dampak signifikan terhadap aliran dan pematatan. • Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi
f. Glidan		Mendorong aliran serbuk	• Tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi • Memiliki dampak signifikan terhadap aliran dan pematatan. • Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi
g. <i>Anticaking agent</i>		Mengurangi <i>caking</i> atau penggumpalan yang dapat terjadi bila serbuk disimpan dalam jumlah besar	
h. Pewarna		Menghasilkan tampilan yang khas	• Memiliki dampak signifikan terhadap aliran dan pematatan. • Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi
i. Cangkang kapsul		Membuat serbuk dan cairan dapat diformulasikan untuk akurasi dosis serta untuk kemudahan transportasi	• Memiliki dampak signifikan terhadap aliran dan pematatan.

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
			- Kontrol dimensi penting untuk kompatibilitas dengan peralatan pengisian kapsul. - Stabilitas integritas cangkang kapsul berdampak pada stabilitas produk
	j. Penyalut	Menutupi rasa atau bau yang tidak enak, memperbaiki proses pencernaan dan penampilan, melindungi bahan aktif dari lingkungan dan memodifikasi pelepasan bahan aktif	- Kadar dipilih secara khusus agar tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi. - Dapat berdampak pada stabilitas produk
	k. <i>Plasticizer</i>	Ditambahkan ke bahan lain, biasanya polimer untuk membuat bahan tersebut fleksibel, tangguh, dan lebih mudah ditangani.	- Sebagai contoh, dispersi padat, seharusnya tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi. - Akan berdampak pada kemampuan proses. - Bisa membuat sistem lebih <i>mobile</i> sehingga berdampak pada stabilitas
	l. Perisa/pewangi	Menutupi rasa atau bau dari zat aktif	- Tidak berdampak pada disintegrasi/disolusi - Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi
	m. <i>Release modifying agent (includes enteric coatings)</i>	Mengontrol pelepasan obat dalam formulasi pelepasan diperpanjang.	- Merupakan material yang kritis untuk disolusi - Untuk tablet matriks dalam jumlah besar dalam formulasi, sifat fisik mempengaruhi kemampuan proses. - Umumnya bersifat stabil dan higroskopis

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
2. Oral likuid	a. pH modifier (<i>Acidifying / Alkalizing / Buffering agents</i>)	Mengontrol pH larutan obat untuk: 1) menjaga pH mendekati pH cairan tubuh untuk menghindari iritasi 2) meningkatkan stabilitas obat yang bergantung pada pH 3) mengontrol kelarutan kesetimbangan asam atau basa lemah 4) menjaga konsistensi keadaan ionisasi molekul selama analisis kimia.	• Mungkin penting untuk kelarutan obat dan paparan in-vivo. • Tidak berdampak pada pemrosesan. • Mungkin penting untuk menjaga stabilitas zat aktif
	b. <i>Wetting and/or Solubilizing Agent</i>	Melarutkan molekul yang tidak larut	• Mungkin penting untuk kelarutan obat dan paparan in-vivo. • Dapat berdampak pada pemrosesan • Profil cemaran dapat berdampak pada stabilitas produk
	c. Pengawet antimikroba	Digunakan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri, kapang, dan khamir dalam sediaan	• Tidak mempengaruhi paparan in-vivo atau kemampuan pemrosesan • Ditambahkan untuk menjaga dan memberikan stabilitas produk
	d. Agen pengkelat dan/atau pengompleks	Menghilangkan ion-ion dari larutan untuk meminimalisir atau mengeliminasi kemampuan untuk bereaksi dengan unsur lain dan/atau presipitasi	• Meningkatkan stabilitas produk • Dapat berdampak pada proses produksi maupun bioavailabilitas

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
	e. Antioksidan	Digunakan sebagai penstabil in vitro sediaan farmasi untuk mengurangi proses oksidatif.	• Meningkatkan stabilitas produk • Tidak berdampak pada proses produksi maupun bioavailabilitas
	f. Pemanis	Mempermanis bentuk sediaan oral dan untuk menutupi rasa tidak enak	• Tidak mempengaruhi paparan in-vivo atau kemampuan pemrosesan • Umumnya bersifat stabil dan digunakan dalam persentase rendah dalam formulasi
3. Semisolid, dan suppositoria	a. Basis suppositoria	Digunakan dalam produksi supositoria (untuk pemberian secara rektal) dan pessaria (untuk pemberian secara vaginal)	Dapat berpengaruh terhadap pemrosesan
	b. <i>Suspending</i> dan/atau <i>Viscosity - Increasing Agent</i>	Menstabilisasi sistem disperse (contoh: suspensi atau emulsi), untuk mengurangi laju transpor zat terlarut atau partikel, atau untuk menurunkan fluiditas formulasi cair.	• Dapat berpengaruh pada pengantaran dosis, kemampuan pemrosesan, dan stabilitas • Polimer yang larut air meningkatkan risiko untuk sterilitas
	c. Basis salep	Berfungsi sebagai <i>vehicle</i> untuk pengaplikasian bahan obat secara topikal dan juga sebagai emolien dan bahan pelindung kulit.	• Tidak mempengaruhi paparan, dapat berdampak pada pemrosesan, sedikit berdampak pada stabilitas • Polimer yang larut air meningkatkan risiko untuk sterilitas
	d. <i>Stiffening agent</i>	Meningkatkan viskositas atau kekerasan dari salep dan krim	• Tidak mempengaruhi paparan, dapat berdampak pada pemrosesan, sedikit berdampak pada stabilitas • Polimer yang larut air meningkatkan risiko untuk sterilitas

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
	e. Emolien	Untuk memberikan pelumasan, kemudahan penyebaran, tekstur dan pelunakan kulit dan untuk melawan potensi dampak iritasi dari surfaktan pada kulit.	Dapat mempengaruhi paparan dan pemrosesan
4. Parenteral	a. <i>Pharmaceutical water</i>	Digunakan sebagai pelarut, <i>vehicle</i> , pengencer atau pengisi pada beberapa produk obat, terutama yang akan digunakan dalam bentuk larutan	• Tidak mempengaruhi paparan atau pemrosesan • Tidak berdampak pada stabilitas
	b. <i>Diluen/ pengencer</i>	Formulasi cair: pelarut atau pembawa. Formulasi terliofilisasi: suatu bahan yang menghasilkan <i>lyophilised cake</i> dengan integritas struktur yang kokoh dan untuk mencegah kehilangan obat akibat <i>blow out</i> . Selain itu, untuk memfasilitasi pengeringan yang efisien dan untuk menyediakan matriks formulasi yang stabil secara fisik dan kimia.	• Tidak mempengaruhi paparan • Dapat mempengaruhi pemrosesan secara signifikan • Jumlah yang besar dalam sediaan dapat mempengaruhi stabilitas dan sterilitas
	c. <i>Tonicity-adjusting agent</i>	Menghindari krenasi atau hemolisis sel darah merah dan untuk mengurangi rasa sakit dan ketidaknyamanan	Dapat mempengaruhi paparan

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
		jika larutan disuntikkan atau dimasukkan ke mata atau hidung.	
	d. Solubilizer	Membantu disolusi molekul yang sukar larut	• Dapat mempengaruhi kelarutan obat dan paparan in-vivo dan pemrosesan • Profil cemaran dapat berdampak pada stabilitas produk
	e. Pengawet antimikroba	Digunakan untuk mencegah atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang dapat menimbulkan risiko kontaminasi atau degradasi produk obat.	• Tidak mempengaruhi paparan in-vivo atau kemampuan pemrosesan • Ditambahkan untuk menjaga dan memberikan stabilitas produk
	f. Antioksidan	Digunakan sebagai penstabil in vitro sediaan farmasi untuk mengurangi proses oksidatif.	• Meningkatkan stabilitas produk • Tidak berdampak pada proses produksi maupun bioavailabilitas
	g. <i>pH adjusters</i> dan <i>buffering agents</i>	Mengontrol pH larutan obat untuk: 1) menjaga pH mendekati pH cairan tubuh untuk menghindari iritasi 2) meningkatkan stabilitas obat yang bergantung pada pH 3) mengontrol kelarutan kesetimbangan asam atau basa lemah	• Mungkin penting untuk kelarutan obat dan paparan in-vivo. • Tidak berdampak pada pemrosesan. • Mungkin penting untuk menjaga stabilitas zat aktif

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
		4) menjaga konsistensi keadaan ionisasi molekul selama analisis kimia.	
	h. Adjuvan	Komponen yang mempotensiasi respon imun terhadap suatu antigen dan/atau memodulasinya menuju respon imun yang diinginkan (garam mineral, misalnya aluminium hidroksida dan gel aluminium atau kalsium fosfat, emulsi minyak dan formulasi berbasis surfaktan, dll.)	Ditambah untuk membantu dan meningkatkan efek farmakologis suatu obat atau meningkatkan kemampuan antigen untuk merangsang sistem kekebalan tubuh”
5. Aerosol	Propelan	Propelan adalah senyawa yang memiliki bentuk gas dalam kondisi ruang. Propelan digunakan untuk menyediakan kekuatan untuk mengeluarkan isi dari wadah.	Kritikal untuk pengantaran dosis
6. Serbuk inhalasi (Inhalation powders/Dry powder inhaler (DPI))	a. Pembawa	Pembawa digunakan untuk membantu menyimpan bahan aktif di paru-paru dan memiliki peran sekunder dalam mengencerkan bahan aktif untuk memastikan bahwa dosis dapat diukur dengan tepat.	Digunakan untuk mendorong pengendapan obat ke dalam paru-paru untuk penetrasi atau penyerapan yang lebih baik di lokasi paru-paru yang sesuai. Selain itu, pembawa digunakan untuk menurunkan konsentrasi zat aktif sehingga zat aktif diberi dosis yang cukup dan seragam.

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
	b. Cangkang kapsul DPI	Cangkang kapsul biasanya digunakan dalam DPI untuk menampung jumlah dosis dan menjaga serbuk inhalasi dalam DPI.	Penggunaan cangkang kapsul dapat mempercepat pengembangan sediaan farmasi karena tidak memerlukan alat yang rumit dan dapat menggunakan bahan atau formulasi obat yang telah diukur sebelumnya. Cangkang kapsul tidak boleh terpecah menjadi bagian-bagian yang dapat dihirup dan harus tetap utuh setelah cangkangnya pecah agar serbuknya dapat terhirup.
7. Sediaan Mata	a. Pengawet antimikroba	Sistem pengawet bertindak sebagai pengamanan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan mikroorganisme yang mungkin secara tidak sengaja masuk ke dalam produk setelah proses pembuatan, baik selama penyimpanan ataupun selama penggunaan.	Pengawet antimikroba memiliki beberapa mekanisme kerja. 1. Senyawa amonium kuarterner: dapat mempengaruhi membran sel mikroba melalui interaksi muatan dengan fosfolipid yang menyebabkan kerusakan pada membran sel. 2. Paraben: mengganggu integritas dari membran sel 3. Alkohol, seperti klorbutanol dan benzil alcohol, melalui pelarutan membran lipid dan denaturasi protein. 4. N-[3-(Dimethylamino) propyl]tetradecanamide: memiliki efektivitas antimikroba yang lebih baik terhadap fungi dan protozoa dibandingkan dengan senyawa amonium kuarterner. Memiliki fungsi yang sama seperti senyawa amonium kuarterner yaitu mengganggu integritas membran plasma.

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
			5. Asam sorbat: bekerja dengan cara mereduksi gugus sulfhidril dari protein. 6. Hipoklorit: agen pengoksidasi kuat 7. Kloramin: reaksi kloramin dengan gugus amina dari protein dapat menyebabkan perubahan konformasi dan menyebabkan hilangnya aktivitas protein.
	b. Polimer untuk penggunaan pada sediaan mata	Polimer yang digunakan pada sediaan mata berfungsi untuk meningkatkan retensi bahan aktif dengan mengurangi jumlah produk yang hilang dari mata saat pasien berkedip. Selain itu, polimer juga dapat menjadi komponen air mata buatan. Sebagian besar polimer yang larut dalam air yang biasa digunakan sebagai bahan pembentuk film dalam sediaan mata dapat dikategorikan sebagai berikut: 1) zat berbasis selulosa, 2) <i>gums</i> yang diproduksi secara biologis, dan 3) zat yang diproduksi secara sintetis.	Dapat digunakan sebagai zat pengubah viskositas untuk mengurangi aliran produk, sehingga memperlambat laju kehilangan produk setelah pemberian.

Bentuk Sediaan	Fungsi	Deskripsi	Keterangan
8. Transdermal dan <i>patches</i>	a. <i>Adhesive</i> /perekat	Sistem penghantaran obat topikal (misalnya transdermal atau <i>patch</i> kulit) memerlukan penggunaan perekat untuk menjaga kontak antara sistem penghantaran obat yang diterapkan dan kulit. Perekat dapat disisipkan sebagai lapisan terpisah antara matriks formulasi dan permukaan kulit, digabungkan sebagai bagian dari matriks formulasi itu sendiri, atau diaplikasikan pada pinggir sistem penghantaran topikal.	
	b. Agen pembentuk film	Agen pembentuk film yang digunakan sebagai matriks formulasi dari sistem penghantaran obat topikal (misalnya transdermal atau <i>patch</i> kulit) atau bersama dengan sistem tersebut terdiri dari film yang fleksibel, tidak lengket namun melekat, seluruhnya atau sebagian, diaplikasikan pada permukaan kulit.	

C. Menyediakan Data Internal tentang Pemasok

Industri Farmasi mengumpulkan data internal tentang pemasok yang didapatkan dari kualifikasi pemasok, penilaian berkala/periode pemasok, dan rantai pasok. Industri Farmasi harus mencantumkan informasi, risiko dan mitigasi risiko terkait pemasok jika terdapat hal-hal berikut, namun tidak terbatas pada:

1. bahan baku didapatkan bukan dari produsen langsung atau bukan dari distributor pertama;
2. bahan baku yang tersedia pada saat penyedia lain menginformasikan adanya kesulitan pasokan;

Produsen bahan baku yang diproduksi oleh produsen memiliki izin lain misal izin sebagai produsen obat hewan dan/atau bahan kimia lain dimana bahan baku digunakan secara luas pada semua sektor.

BAB III PRINSIP PENILAIAN RISIKO EKSIPIEN

A. Penilaian Risiko Berdasarkan Tipe dan Penggunaan Eksipien

Industri Farmasi harus mengidentifikasi risiko yang timbul terhadap mutu, keamanan dan fungsi setiap Eksipien, baik yang bersumber dari hewani, mineral, nabati, sintetis, dan lain-lain yang digunakan dalam produksi Obat. Dalam mengidentifikasi sumber risiko Eksipien, Industri Farmasi dapat melakukannya pada saat pengembangan produk sesuai dengan pedoman pengembangan obat *ICH Q8 tentang Pharmaceutical Development* dengan menggunakan prinsip *Quality by design* serta untuk mendapatkan data mutu Eksipien secara historis selama masa pengembangan Obat termasuk menentukan tingkat penerapan *Good Manufacturing Practices* (GMP) pada produsen Eksipien. Penentuan tingkat penerapan GMP untuk pabrik pembuat Eksipien dapat mengacu pada *PIC/S Guidelines on The Formalised Risk Assessment for Ascertaining The Appropriate Good Manufacturing Practice for Excipients of Medicinal Products for Human Use*.

Hal-hal yang perlu dipertimbangkan dalam identifikasi sumber risiko harus mencakup, namun tidak terbatas pada:

1. ensefalopati spongiform menular (TSE);
2. potensi kontaminasi virus;
3. potensi kontaminasi mikrobiologi atau endotoksin/pirogen;
4. potensi adanya cemaran yang berasal dari bahan baku, atau yang dihasilkan sebagai bagian dari proses dan terbawa ke dalam produk;
5. jaminan sterilitas dari bahan yang diklaim steril
6. potensi adanya cemaran yang terbawa dari proses lain, karena tidak adanya peralatan dan/atau fasilitas khusus;
7. pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan/transportasi termasuk manajemen rantai dingin (jika sesuai);
8. kompleksitas rantai pasok;
9. stabilitas Eksipien;
10. integritas kemasan.

Selain itu, Industri Farmasi harus mempertimbangkan penggunaan dan fungsi dari masing-masing Eksipien, antara lain sebagai berikut:

1. bentuk sediaan farmasi dan penggunaan Obat yang mengandung Eksipien;
2. fungsi Eksipien dalam formulasi, misalnya pelumas dalam produk tablet atau bahan pengawet dalam formulasi sediaan cair, dll.;
3. proporsi Eksipien dalam komposisi obat jadi;
4. asupan harian Eksipien yang diberikan bersama obat jadi kepada pasien;
5. cacat mutu/pemalsuan yang diketahui, baik secara global maupun di tingkat perusahaan lokal yang terkait dengan Eksipien;
6. apakah Eksipien merupakan komposit;
7. dampak yang diketahui atau potensial pada atribut mutu kritis dari obat jadi;
8. faktor lain yang diidentifikasi atau diketahui relevan untuk menjamin keselamatan pasien.

Tabel 2-4 digunakan sebagai panduan Industri Farmasi dalam menentukan parameter dan skor dari masing-masing komponen risiko Eksipien. Pada masing-masing komponen diberikan kode dan nomor pada setiap parameter, sebagai contoh: kode S1 menggambarkan parameter pertama dalam aspek keamanan terkait Spongiform ensefalopati, kemudian dari masing-masing parameter diberikan skor dari satu sampai tiga.

Tabel 2. Komponen Risiko Eksipien Berdasarkan Aspek Keamanan¹

	Komponen Risiko	Skor
S1	Spongiform ensefalopati	
	Bahan baku yang berasal dari hewan tidak digunakan untuk produksi Eksipien	1
	Bahan baku yang berasal dari hewan digunakan untuk produksi Eksipien	3
S2	Potensi kontaminasi virus	
	Tidak mungkin terjadi	1
	Mungkin terjadi tetapi tidak signifikan untuk bentuk sediaan tertentu	2
	Mungkin terjadi dan signifikan untuk jenis sediaan tertentu	3
S3	Potensi kontaminasi mikrobiologi atau endotoksin/pirogen	
	Eksipien berasal dari hasil sintesis dan resisten terhadap kontaminasi mikroba	1
	Dapat terjadi, tetapi tidak signifikan untuk bentuk sediaan tersebut	2
	Dapat terjadi dan signifikan untuk bentuk sediaan tersebut. Bahan baku berasal dari hewan dan/atau tanaman digunakan dalam proses produksi Eksipien atau Eksipien digunakan sebagai substrat dan dapat menstimulasi pertumbuhan mikroorganisme	3
S4	Potensi terdapatnya cemaran yang berasal dari bahan baku (misal: aflatoksin atau pestisida)	
	Bahan baku yang berasal dari tanaman tidak digunakan dalam produksi Eksipien	1
	Bahan baku yang berasal dari tanaman digunakan dalam produksi Eksipien	3
S5	Potensi terbentuknya cemaran sebagai bagian dari proses dan <i>carry over</i> (contoh: <i>residual solvent</i> dan katalis)	
	Potensi rendah untuk jenis cemaran tersebut	1
	Potensi tinggi untuk jenis cemaran tersebut	3
S6	Jaminan sterilitas untuk Eksipien yang diklaim harus steril	
	Sterilitas Eksipien terjamin	1
	Terdapat masalah dalam menjamin sterilitas Eksipien	2
	Sterilitas Eksipien tidak terjamin	3
Catatan: Dalam kondisi produk tidak menggunakan Eksipien yang diklaim steril (<i>sterile grade</i>), parameter S6 tidak diperhitungkan dalam penilaian		
S7	Potensi terbawanya cemaran dari proses lain yang berasal dari tidak adanya peralatan dan/atau fasilitas khusus	
	Potensi rendah untuk jenis cemaran tersebut	1
	Potensi tinggi untuk jenis cemaran tersebut	3

Tabel 3. Komponen Risiko Eksipien Berdasarkan Aspek Mutu¹

	Komponen Risiko	Skor
Q1	Pengendalian kondisi transportasi dan penyimpanan, meliputi manajemen rantai dingin	
	Tidak ada kasus ketidaksesuaian kondisi transportasi dan penyimpanan selama pengiriman	1
	Terdapat satu kasus ketidaksesuaian kondisi transportasi dan penyimpanan selama pengiriman	2
	Terdapat lebih dari satu kasus ketidaksesuaian kondisi transportasi dan penyimpanan selama pengiriman	3
Q2	Kompleksitas rantai pasok	
	Rantai pasok langsung dari produsen Eksipien	1
	Pasokan melalui satu distributor	2
	Pasokan melalui dua atau lebih distributor	3
Q3	Stabilitas Eksipien	
	Tidak terdapat isu stabilitas Eksipien	1
	Terdapat isu stabilitas Eksipien	3
Q4	Jaminan integritas kemasan	
	Tidak ada kerusakan kemasan atau kegagalan integritas yang teridentifikasi	1
	Terdapat sedikit kasus kerusakan kemasan yang teridentifikasi	2
	Terdapat beberapa kasus kerusakan kemasan yang teridentifikasi	3
Q5	Terhadap kerusakan mutu Eksipien atau pemalsuan, yang teridentifikasi baik di tingkat global dan perusahaan lokal	
	Tidak ada kerusakan dan pemalsuan yang teridentifikasi	1
	Terdapat satu kerusakan yang teridentifikasi	2
	Terdapat pemalsuan yang teridentifikasi	3
Q6	Hasil dari pengendalian sterilitas untuk Eksipien yang diklaim harus steril	
	Tidak terdapat kasus ketidaksesuaian Eksipien untuk parameter tersebut	1
	Sekurang-kurangnya terdapat satu kasus ketidaksesuaian Eksipien untuk parameter tersebut	3
Catatan: Dalam kondisi produk tidak menggunakan Eksipien yang diklaim steril (<i>sterile grade</i>), parameter Q6 tidak diperhitungkan dalam penilaian		
Q7	Terdapat kerusakan pada Eksipien selama periode pelaporan, yang teridentifikasi dalam pengendalian input	
	Proporsi kerusakan yang teridentifikasi kurang dari 1%	1
	Proporsi kerusakan yang teridentifikasi antara 1% - 10%	2
	Proporsi kerusakan yang teridentifikasi lebih dari 10%	3
Q8	Hasil dari pengendalian input untuk atribut mutu kritis dari Eksipien (misalnya: identifikasi, pirogenisitas, dan toksisitas)	
	Tidak terdapat kasus ketidaksesuaian Eksipien untuk parameter tersebut	1
	Sekurang-kurangnya terdapat satu kasus ketidaksesuaian dari Eksipien	3

	Komponen Risiko	Skor
Q9	Hasil dari pengendalian input untuk atribut mutu yang signifikan dari Eksipien (misalnya: penetapan kadar, cemaran, kemurnian mikrobiologi)	
	Tidak terdapat kasus ketidaksesuaian Eksipien untuk parameter tersebut	1
	Sekurang-kurangnya terdapat satu kasus ketidaksesuaian Eksipien untuk parameter tersebut	3

Tabel 4. Komponen Risiko Eksipien Berdasarkan Aspek Fungsi¹

	Komponen Risiko	Skor
F1	Bentuk sediaan dan rute pemberian obat jadi	
	Rute pemberian selain: 1) rute pemberian oral, inhalasi dan nasal yang tidak diklaim steril, dan 2) sediaan steril	1
	Rute pemberian oral, inhalasi dan nasal yang tidak diklaim steril	2
	Sediaan steril	3
F2	Fungsi teknologi Eksipien dalam komposisi obat jadi Catatan: - Jika Eksipien tersebut terdapat pada EP/BP, maka informasi terkait spesifikasi dan karakteristik fungsional eksipien terdapat pada monografi tersebut. - Jika Eksipien tersebut tidak terdapat pada EP/BP, maka karakteristik fungsional Eksipien perlu dikaji dan ditetapkan secara mandiri.	
	Tidak terdapat atau terdapat satu karakteristik fungsional yang berhubungan dengan fungsi Eksipien dalam obat jadi dipersyaratkan sebagai spesifikasi monografi farmakope	1
	Tidak lebih dari dua karakteristik fungsional yang berhubungan dengan fungsi Eksipien dalam obat jadi dipersyaratkan sebagai spesifikasi monografi farmakope	2
	Tiga atau lebih karakteristik fungsional yang berhubungan dengan fungsi Eksipien dalam obat jadi dipersyaratkan sebagai spesifikasi monografi farmakope	3
F3	Proporsi Eksipien dalam komposisi obat jadi	
	Proporsi Eksipien tidak lebih dari 10%	1
	Proporsi Eksipien antara 10% - 40%	2
	Proporsi Eksipien lebih dari 40%	3
F4	Asupan harian Eksipien yang diberikan bersama obat jadi kepada pasien	
	Asupan harian sampai dengan 100 mg	1
	Asupan harian antara 100 mg – 500 mg	2
	Asupan harian lebih dari 500 mg	3
F5	Apakah Eksipien merupakan suatu campuran	
	Eksipien bukan merupakan campuran, tetapi merupakan senyawa tunggal	1
	Eksipien merupakan campuran dari dua senyawa tunggal	2

	Komponen Risiko	Skor
	Eksipien merupakan campuran lebih dari dua senyawa tunggal	3
F6	Dampak dari fungsi Eksipien dalam menyediakan persyaratan bioavailabilitas terhadap produk jadi	
	Eksipien tidak berdampak pada persyaratan bioavailabilitas	1
	Fungsi Eksipien secara langsung berdampak dalam menyediakan persyaratan bioavailabilitas pada produk jadi	3
F7	Potensi dampak eksipien yang berpengaruh terhadap atribut mutu kritis obat jadi	
	Obat jadi memenuhi kriteria spesifikasi meskipun proporsi eksipien diubah sebesar $\pm 50\%$ dari nominal	1
	Obat jadi memenuhi kriteria spesifikasi meskipun proporsi eksipien diubah sebesar $\pm 25\%$ dari nominal	2
	Obat jadi memenuhi kriteria spesifikasi meskipun proporsi eksipien diubah sebesar $\pm 10\%$ dari nominal	3

¹Pidpruzhnykov, Y., et.al., 2018. A New Method for Risk Assessment of Pharmaceutical Excipients. Advancing Development & Manufacturing Pharmaceutical Technology.

Tingkat risiko Eksipien dihitung dengan menggunakan pendekatan sebagai berikut:

$$\text{Tingkat Risiko Eksipien (TRE)} = S \times Q \times F$$

Nilai S, Q, dan F adalah nilai rata-rata yang didapat dari masing-masing komponen (Tabel 2-4). Dengan menggunakan skala yang tercantum pada Tabel 2-4 untuk masing-masing komponen, maka nilai maksimum dan minimum tingkat risiko Eksipien adalah sebagai berikut:

$$\text{TRE maksimum} = 3 \times 3 \times 3 = 27$$

$$\text{TRE minimum} = 1 \times 1 \times 1 = 1$$

Dengan menggunakan pendekatan tersebut, tingkat risiko masing-masing Eksipien dalam setiap obat jadi dikategorikan sebagai berikut:

- Tingkat risiko rendah = $1 \leq \text{TRE} < 6$
- Tingkat risiko sedang = $6 \leq \text{TRE} < 12$
- Tingkat risiko tinggi = $12 \leq \text{TRE} \leq 27$

B. Penilaian Risiko Berdasarkan Produsen Eksipien

Setelah dilakukan penilaian berdasarkan tipe dan penggunaan Eksipien, langkah selanjutnya adalah melakukan analisis *gap* GMP yang diperlukan terhadap aktivitas dan kemampuan produsen Eksipien. Data/bukti untuk mendukung analisis *gap* harus diperoleh melalui audit atau dari informasi yang diterima dari produsen Eksipien. Industri Farmasi melaksanakan audit pemasok sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan berdasarkan prinsip manajemen risiko dan prinsip kehati-hatian (*due diligence*).

Sertifikat sistem mutu dan/atau GMP yang dimiliki oleh produsen Eksipien dan standar yang menjadi dasar pemberiannya harus dipertimbangkan kesesuaiannya berdasarkan standar yang berlaku, misal *WHO Technical Report Series 1052 – Annex 2 WHO good manufacturing practices for excipients used in pharmaceutical products*. Sehingga meskipun produsen Eksipien sudah memiliki sertifikat GMP, sebagai bagian dari tanggung jawab Industri Farmasi terhadap pemenuhan mutu Obat maka tetap perlu mendokumentasikan *gap* yang diidentifikasi antara persyaratan GMP dan aktivitas serta kemampuan produsen Eksipien. Selanjutnya,

Industri farmasi harus melakukan penilaian risiko untuk menentukan profil risiko, misalnya risiko rendah, risiko sedang, atau risiko tinggi, untuk produsen Eksipien tersebut.

Industri Farmasi harus memiliki serangkaian strategi untuk berbagai profil risiko tersebut mulai dari keberterimaan risiko melalui pengendalian dan penolakan risiko. Strategi pengendalian risiko harus ditetapkan misalnya audit, pengambilan dokumen dan pengujian.

Tabel 5 digunakan sebagai panduan Industri Farmasi dalam menentukan parameter dan skor dari komponen risiko Eksipien berdasarkan produsen Eksipien. Komponen risiko yang terdapat dalam Tabel 5 merupakan komponen minimum GMP yang dapat berubah disesuaikan dengan sumber, rantai pasok, penggunaan Eksipien.

Tabel 5. Komponen Risiko Eksipien Berdasarkan Produsen Eksipien

	Komponen Risiko	Skor
M1	Pembentukan dan penerapan Sistem Manajemen Mutu/ <i>Pharmaceutical Quality System</i> (PQS) yang efektif	
	Terdapat Sistem Manajemen Mutu yang sudah diimplementasikan secara konsisten dan efektif	0
	Tidak terdapat Sistem Manajemen Mutu yang sudah diimplementasikan secara konsisten dan efektif	1
M2	Personel yang kompeten dan terqualifikasi	
	Terdapat personel yang kompeten dan terqualifikasi	0
	Tidak terdapat personel yang kompeten dan terqualifikasi	1
M3	Penetapan uraian tugas yang jelas pada level jabatan manager, supervisor, dan staff yang bertanggung jawab terhadap aktivitas produksi, pengawasan dan pemastian mutu	
	Terdapat uraian tugas yang jelas pada berbagai level jabatan yang bertanggung jawab terhadap aktivitas produksi, pengawasan dan pemastian mutu	0
	Tidak terdapat uraian tugas yang jelas pada berbagai level jabatan yang bertanggung jawab terhadap aktivitas produksi, pengawasan dan pemastian mutu	1
M4	Program pelatihan untuk semua karyawan yang terlibat dalam aktivitas produksi, pengawasan dan pemastian mutu (termasuk namun tidak terbatas pada petugas yang bertanggung jawab melakukan pembersihan, teknisi, <i>maintenance</i> , laboratorium, pengadaan, SHE, dan <i>Technical Support Services</i>)	
	Terdapat program pelatihan yang terimplementasi secara konsisten untuk semua karyawan	0
	Tidak terdapat program pelatihan yang terimplementasi secara konsisten untuk semua karyawan	1

	Komponen Risiko	Skor
M5	Program pelatihan yang berkaitan dengan sanitasi dan <i>hygiene</i> perorangan	
	Terdapat program pelatihan yang berkaitan dengan sanitasi dan <i>hygiene</i> perorangan	0
	Tidak terdapat program pelatihan yang berkaitan dengan sanitasi dan <i>hygiene</i> perorangan	1
M6	Penyediaan dan pemeliharaan fasilitas dan peralatan yang sesuai dengan kegiatan operasional	
	Terdapat penyediaan dan pemeliharaan fasilitas dan peralatan yang sesuai dengan kegiatan operasional	0
	Tidak terdapat penyediaan dan pemeliharaan fasilitas dan peralatan yang sesuai dengan kegiatan operasional	1
M7	Sistem dokumentasi yang mencakup semua proses dan spesifikasi untuk berbagai kegiatan operasional (produksi, pengawasan dan pemastian mutu)	
	Terdapat sistem dokumentasi yang mencakup semua proses dan spesifikasi untuk berbagai kegiatan operasional	0
	Tidak terdapat sistem dokumentasi yang mencakup semua proses dan spesifikasi untuk berbagai kegiatan operasional	1
M8	Sistem untuk melakukan ketertelusuran bahan awal yang digunakan	
	Terdapat sistem untuk ketertelusuran bahan awal yang digunakan	0
	Tidak terdapat sistem untuk ketertelusuran bahan awal yang digunakan	1
M9	Program kualifikasi pemasok	
	Terdapat program kualifikasi pemasok	0
	Tidak terdapat program kualifikasi pemasok	1
M10	Sistem pengawasan mutu eksipien dan penanggung jawab yang independen dari kegiatan produksi untuk pelulusan bets	
	Terdapat sistem pengawasan mutu eksipien dan penanggung jawab yang independen	0
	Tidak terdapat sistem pengawasan mutu eksipien dan penanggung jawab yang independen	1
M11	Penyimpanan catatan kedatangan bahan awal dan penyimpanan sampel pertinggal bahan awal selama periode	

	Komponen Risiko	Skor
	yang disyaratkan pada Panduan PIC/S tentang Cara Pembuatan Obat yang Baik, Bagian II	
	Terdapat penyimpanan catatan kedatangan bahan awal dan penyimpanan sampel pertinggal bahan awal	0
	Tidak terdapat penyimpanan catatan kedatangan bahan awal dan penyimpanan sampel pertinggal bahan awal)	1
M12	Sistem untuk memastikan bahwa kegiatan yang dikontrakkan sesuai dengan perjanjian kontrak kerjasama	
	Terdapat sistem untuk memastikan bahwa kegiatan yang dikontrakkan sesuai dengan perjanjian kontrak kerjasama	0
	Tidak terdapat sistem untuk memastikan bahwa kegiatan yang dikontrakkan sesuai dengan perjanjian kontrak kerjasama	1
M13	Pemeliharaan sistem yang efektif terhadap penanganan keluhan pelanggan yang ditinjau dan dapat ditarik kembali (<i>recall</i>)	
	Terdapat pemeliharaan sistem yang efektif terhadap penanganan keluhan pelanggan	0
	Tidak terdapat pemeliharaan sistem yang efektif terhadap penanganan keluhan pelanggan	1
M14	Sistem manajemen perubahan dan penyimpangan	
	Terdapat sistem manajemen perubahan dan penyimpangan	0
	Tidak terdapat sistem manajemen perubahan dan penyimpangan	1
M15	Program inspeksi diri	
	Terdapat program inspeksi diri	0
	Tidak terdapat program inspeksi diri	1
M16	Pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan	
	Terdapat pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan	0
	Tidak terdapat pengendalian lingkungan dan kondisi penyimpanan	1

Dengan menggunakan skala yang tercantum pada Tabel 5 untuk masing-masing komponen, maka nilai maksimum dan minimum yang didapat dari total penjumlahan dari setiap parameter tingkat risiko produsen (TRP) Eksipien adalah sebagai berikut:

TRP maksimum = 16

TRP minimum = 0

Dengan menggunakan pendekatan tersebut, tingkat risiko produsen masing-masing Eksipien dalam setiap obat jadi dikategorikan sebagai berikut:

- Tingkat risiko rendah = $0 \leq \text{TRP} < 4$
- Tingkat risiko sedang = $4 \leq \text{TRP} < 8$
- Tingkat risiko tinggi = $8 \leq \text{TRP} < 16$

C. Melakukan penilaian Tingkat Risiko Eksipien Total (TRET)

Setelah melakukan penilaian risiko Eksipien berdasarkan tipe dan penggunaan (diperoleh nilai TRE) serta profil risiko produsen Eksipien (diperoleh nilai TRP) seperti pada Tahap 4, Industri Farmasi melanjutkan penilaian Tingkat Risiko Eksipien Total (TRET). Selanjutnya, Tabel 6 digunakan untuk melakukan penilaian akhir tingkat risiko Eksipien.

Tabel 6. Penilaian Tingkat Risiko Eksipien Total (TRET)

Profil Risiko Produsen Eksipien	Tipe dan Penggunaan			
		Rendah	Sedang	Tinggi
	Tinggi	Sedang	Tinggi	Tinggi
	Sedang	Rendah	Sedang	Tinggi
	Rendah	Rendah	Rendah	Sedang

Penilaian Tingkat Risiko Eksipien Total (TRET) menjadi bagian dari langkah mitigasi risiko Eksipien sesuai dengan klasifikasi yang terdapat pada ketentuan dalam Farmakope Indonesia dan/atau Suplemennya.

BAB IV PENUTUP

Mutu Eksipien memiliki peran krusial dalam menjamin keamanan dan mutu Obat yang beredar di Indonesia karena dapat memengaruhi mutu produk jadi baik secara langsung maupun tidak langsung. Sesuai dengan regulasi yang berlaku saat ini, pemenuhan mutu eksipien dilakukan melalui pengujian seluruh parameter atau kajian risiko mutu eksipien sehingga diperlukan pendekatan sistematis dalam melakukan kajian risiko serta mitigasinya.

Dengan disusunnya pedoman ini, diharapkan dapat memberikan panduan yang jelas bagi Industri Farmasi dalam melaksanakan kajian risiko pemenuhan mutu eksipien untuk produksi Obat dan Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam melaksanakan evaluasi terhadap hasil kajian risiko Industri Farmasi dalam rangka pengawasan Obat sebelum dan selama beredar. Implementasi pedoman ini diharapkan dapat menjaga mutu Eksipien yang digunakan dalam produksi Obat sehingga meningkatkan kepercayaan masyarakat terhadap Obat yang diproduksi dan beredar di Indonesia.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

TARUNA IKRAR

LAMPIRAN III
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 9 TAHUN 2025
TENTANG
PEDOMAN KAJIAN RISIKO KEAMANAN DAN/ATAU
MUTU OBAT DAN BAHAN OBAT

PEDOMAN KAJIAN RISIKO PENGUJIAN MIKROBIOLOGI BAHAN OBAT UNTUK
PRODUKSI OBAT

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pada Suplemen I FI VI, terdapat lampiran <54> Pengujian Mikrobiologi Sediaan Nonsteril: Kriteria Keberterimaan Sediaan dan Bahan Baku untuk Penggunaan Farmasi. Lampiran tersebut menjelaskan mengenai kriteria keberterimaan batas mikroba untuk sediaan dan bahan baku untuk penggunaan farmasi, sedangkan untuk prosedur pengujiannya dilakukan sesuai dengan metode pada lampiran <52> Pengujian mikrobiologi sediaan nonsteril: Uji penghitungan mikroba dan <53> Pengujian mikrobiologi sediaan nonsteril: Uji mikroba spesifik.

Pada lampiran <54> tersebut, terdapat kriteria keberterimaan batas mikroba untuk bahan baku nonsteril sebesar 10^3 koloni per gram atau koloni per mL untuk Angka Lempeng Total (ALT) dan 10^2 koloni per gram atau koloni per mL untuk Angka Kapang Khamir (AKK).

Ketentuan dalam lampiran <54> bersifat umum sehingga memerlukan penjelasan lebih lanjut untuk Bahan Obat yang sudah tersedia monografinya namun tidak mempersyaratkan batas mikroba, maupun untuk Bahan Obat yang monografinya tidak tersedia pada kompendial maupun.

Risiko keberadaan mikroba pada masing-masing Bahan Obat berbeda-beda dan dapat dipengaruhi oleh sumber Bahan Obat, proses produksi, maupun pengemasan sehingga kebutuhan pengujian mikrobiologi pada masing-masing Bahan Obat akan berbeda. Berdasarkan hal tersebut, BPOM perlu menyusun Pedoman Kajian Risiko Pengujian Mikrobiologi Bahan Obat untuk Produksi Obat.

B. Tujuan

Pedoman ini bertujuan untuk memberikan panduan bagi Industri Farmasi dan Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam menilai kebutuhan pengujian mikrobiologi pada bahan obat.

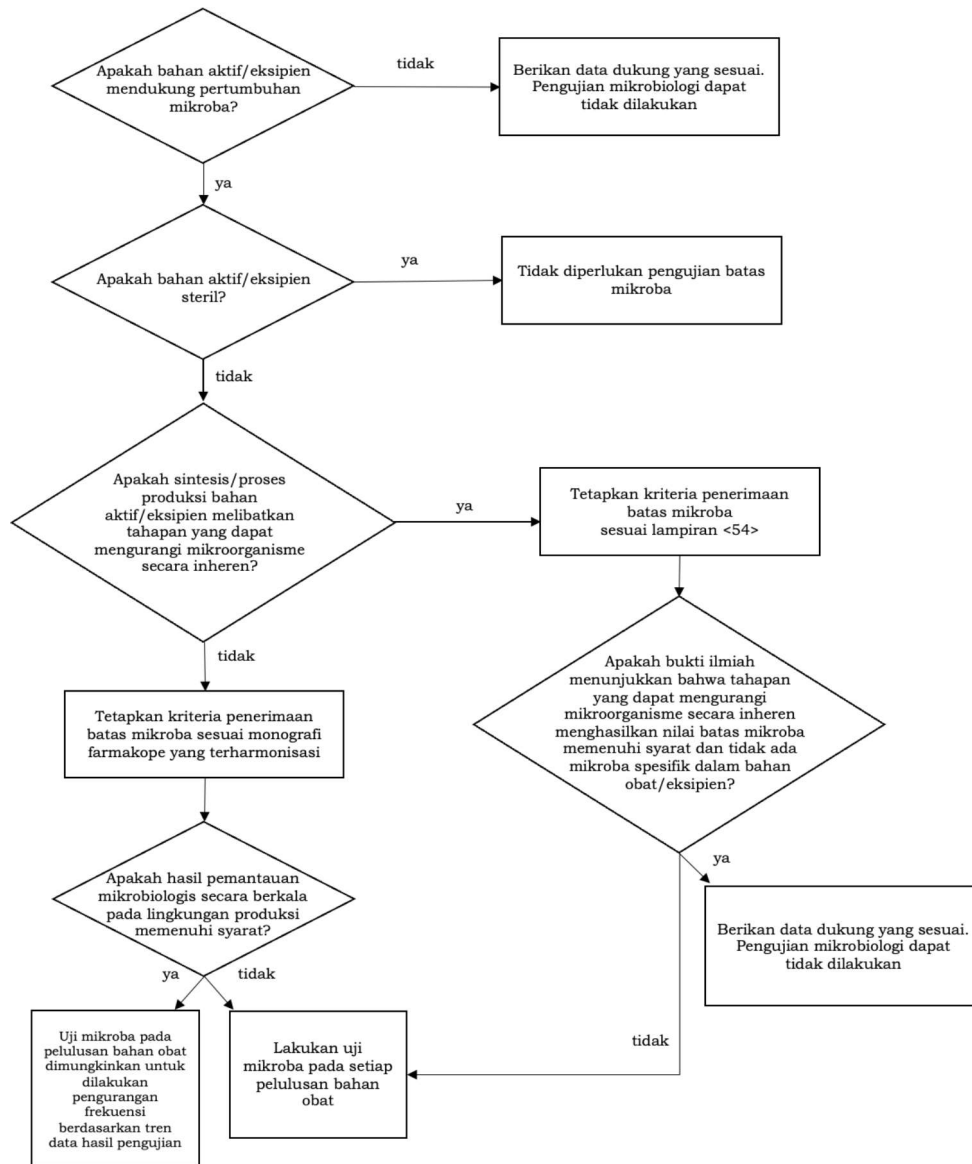
C. Ruang Lingkup

Pelaksanaan pengujian mikrobiologi pada Bahan Obat non steril untuk penggunaan farmasi dilakukan sesuai dengan monografi. Pedoman ini merupakan standar minimum yang berlaku untuk Bahan Obat yang sudah tersedia monografinya namun tidak mempersyaratkan batas mikroba maupun untuk Bahan Obat yang monografinya tidak tersedia pada kompendial maupun.

BAB II

TAHAPAN KAJIAN RISIKO PENGUJIAN MIKROBIOLOGI PADA BAHAN OBAT

Tahapan kajian risiko pengujian mikrobiologi pada Bahan Obat yang harus dilakukan Industri Farmasi adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Diagram Alir Kajian Risiko Pengujian Mikrobiologi pada Bahan Obat

BAB III PENUTUP

Seiring dengan meningkatnya kebutuhan Bahan Obat yang aman dan bermutu untuk produksi Obat, pengawasan terhadap mutu Bahan Obat, termasuk aspek mikrobiologi, harus dilakukan untuk memastikan keamanan dan mutu Obat yang beredar. Ketentuan mengenai kriteria keberterimaan batas mikroba untuk Bahan Obat nonsteril sudah tercantum pada Lampiran <54>, Suplemen I FI VI, namun ketentuan tersebut masih bersifat umum sehingga diperlukan penjelasan yang lebih rinci dalam mengimplementasikan ketentuan tersebut. Pedoman kajian risiko pengujian mikrobiologi pada Bahan Obat digunakan untuk mengoptimalkan kebutuhan pengujian mikrobiologi Bahan Obat untuk produksi Obat.

Dengan disusunnya pedoman ini, diharapkan dapat memberikan panduan yang jelas bagi Industri Farmasi dan BPOM dalam mengimplementasikan pengujian batas mikroba Bahan Obat nonsteril. Implementasi pedoman ini diharapkan dapat memperkuat sistem pengawasan Obat sebelum dan selama beredar dalam rangka melindungi kesehatan masyarakat secara optimal.

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

TARUNA IKRAR