



**BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
REPUBLIK INDONESIA**

PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 2 TAHUN 2023
TENTANG
PEDOMAN PENGAJIAN KEAMANAN DAN/ATAU MUTU OBAT DAN BAHAN
OBAT TERHADAP CEMARAN NITROSAMIN

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

- Menimbang : a. bahwa untuk menjamin keamanan dan/atau mutu obat dan bahan obat sebagai salah satu upaya meningkatkan daya saing, perlu dilakukan pengkajian keamanan dan/atau mutu obat dan bahan obat terhadap cemaran nitrosamin;
- b. bahwa untuk melindungi masyarakat dari cemaran nitrosamin dalam obat dan bahan obat yang tidak sesuai dengan standar dan/atau persyaratan keamanan dan/atau mutu, perlu diatur mengenai pengkajian keamanan dan/atau mutu obat dan bahan obat terhadap cemaran nitrosamin;
- 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 memiliki fungsi pelaksanaan tugas 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 Pengkajian Keamanan dan/atau Mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin;
- 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 22 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis di Lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 1003) sebagaimana telah beberapa kali diubah terakhir dengan Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Perubahan Kedua atas Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 22 Tahun 2020 tentang Organisasi dan Tata Kerja Unit Pelaksana Teknis di Lingkungan Badan Pengawas Obat dan Makanan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 1111);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN TENTANG PEDOMAN PENGKAJIAN KEAMANAN DAN/ATAU MUTU OBAT DAN BAHAN OBAT TERHADAP CEMARAN NITROSAMIN.

Pasal 1

Dalam Peraturan Badan ini yang dimaksud dengan:

1. Obat adalah bahan atau paduan bahan, 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, baik yang berkhasiat maupun tidak berkhasiat, yang digunakan dalam pengolahan obat dengan standar dan mutu sebagai bahan baku farmasi.
3. Nitrosamin adalah kelompok senyawa yang memiliki struktur kimia gugus fungsi nitroso yang berikatan dengan gugus fungsi amina.
4. 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.
5. Industri Farmasi adalah badan usaha yang memiliki izin sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan untuk melakukan kegiatan pembuatan Obat dan Bahan Obat.

Pasal 2

- (1) Industri Farmasi harus melakukan pengkajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat untuk memastikan ambang batas Cemaran Nitrosamin dalam Obat dan Bahan Obat sesuai dengan standar dan/atau persyaratan keamanan dan/atau mutu.
- (2) Pengkajian keamanan, dan/atau mutu Cemaran Nitrosamin dalam Obat dilaksanakan untuk obat yang sedang dalam proses pengajuan izin edar dan/atau obat yang telah memiliki izin edar dari Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan.

- (3) Pengkajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dilaksanakan berdasarkan prinsip kajian risiko.
- (4) Kajian risiko sebagaimana dimaksud pada ayat (3) merupakan kajian atau pemantauan terhadap keluaran/hasil proses manajemen risiko mempertimbangkan kesesuaian dengan aspek pengetahuan dan pengalaman baru terkait risiko.

Pasal 3

- (1) Pengkajian sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (2) dilaksanakan sesuai dengan pedoman pengkajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin.
- (2) Pedoman pengkajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana dimaksud pada ayat (1) sebagai acuan bagi:
 - a. Industri Farmasi dalam melaksanakan kajian secara mandiri; dan
 - b. Badan Pengawas Obat dan Makanan dalam melaksanakan evaluasi terhadap hasil kajian mandiri Industri Farmasi sebagaimana dimaksud pada huruf a dalam rangka pengawasan sebelum dan selama beredar.
- (3) Pedoman pengkajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana dimaksud pada ayat (1) meliputi:
 - a. informasi tentang Cemaran Nitrosamin dan batas asupan harian *interim*;
 - b. pengembangan metode analisis dan contoh perhitungan batas Cemaran Nitrosamin dalam Obat berdasarkan dosis harian maksimum; dan
 - c. tahapan kajian risiko.
- (4) Pedoman pengkajian keamanan dan/atau mutu Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana dimaksud pada ayat (1) tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Peraturan Badan ini.

Pasal 4

Pelaksanaan pengkajian keamanan dan/atau mutu dalam Obat dan Bahan Obat terhadap Cemaran Nitrosamin sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang mengatur mengenai:

- a. kriteria dan tata laksana registrasi Obat;
- b. cara pembuatan Obat yang baik; dan/atau
- c. penarikan dan pemusnahan Obat yang tidak memenuhi standar dan/atau persyaratan keamanan, khasiat, mutu, dan label.

Pasal 5

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 10 Januari 2023

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO

Diundangkan di Jakarta
pada tanggal 10 Januari 2023

MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

YASONNA H. LAOLY

BERITA NEGARA REPUBLIK INDONESIA TAHUN 2023 NOMOR 50

Salinan Sesuai Dengan Aslinya
BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
Kepala Biro Hukum dan Organisasi,



LAMPIRAN
PERATURAN BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN
NOMOR 2 TAHUN 2023
TENTANG
PEDOMAN PENGKAJIAN KEAMANAN DAN/ATAU MUTU
OBAT DAN BAHAN OBAT TERHADAP CEMARAN
NITROSAMIN

**PEDOMAN PENGKAJIAN 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. Rekomendasi yang diberikan mencakup penetapan:

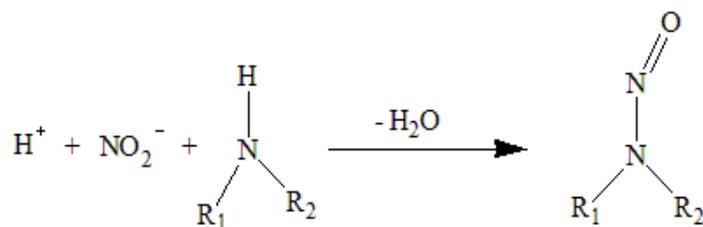
- a. sistem pengendalian kadar Nitrosamin untuk memastikan nilai cemarannya di bawah batas asupan *interim* yang dapat diterima; dan
- b. tindak lanjut yang harus dilakukan Industri Farmasi terkait hasil kajian risiko keberadaan Cemaran Nitrosamin.

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 Cemar 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 Cemar Nitrosamin, memberikan rekomendasi langkah yang harus dilakukan oleh produsen bahan aktif Obat dan industri Obat untuk mendeteksi keberadaan dan mencegah pembentukan Cemar 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 Cemar Nitrosamin agar dapat mendeteksi dan mencegah keberadaan cemar 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.

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)*, *Bench Mark 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 (AI limit) (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.

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

AI = asupan Nitrosamin yang dapat diterima (µg/hari)

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

Industri Farmasi direkomendasikan untuk menggunakan AI pada Tabel 1 Batas asupan harian *interim* yang masih diizinkan untuk cemaran N-Nitrosamin ketika 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 POM 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 rekomendasi 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:

- a. 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.
- b. 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:

- a. adanya sesepora (*trace amounts*) Nitrosamin dalam bahan dan alat yang digunakan dalam pengujian (misalnya air, udara, wadah plastik, tutup karet/elastomer).
- b. 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:**

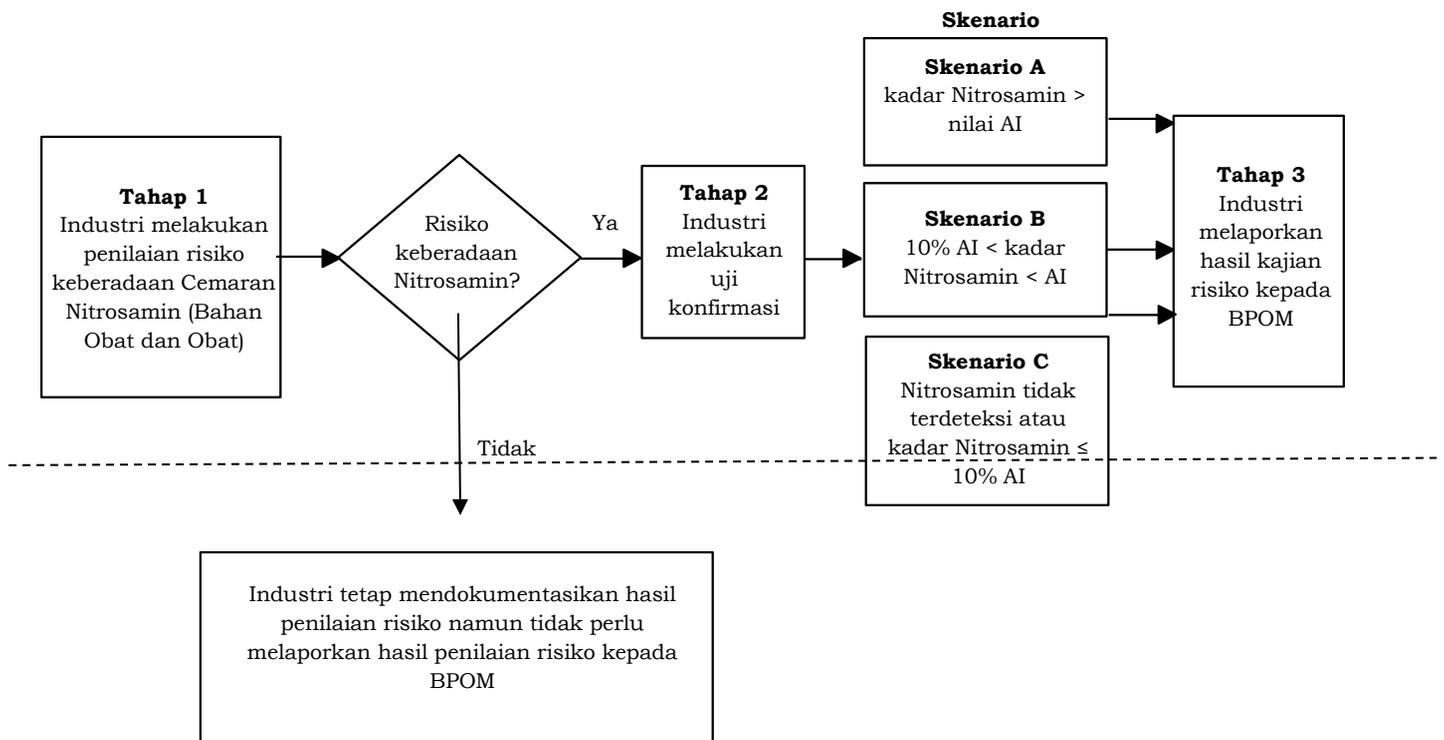
Dilakukan ekstrapolasi untuk menghitung *the excess risk level for cancer* pada level 1:100.000 dengan cara membagi nilai TD50 dengan 50.000 sehingga:

$(0,096 \text{ mg/kg berat badan/hari}) / 50.000 = 0,00000192 \text{ mg/kg berat badan/hari}$ atau 1,92 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 $(96/1000) \mu\text{g/hari} / 0,32 \text{ g} = 0,3 \text{ ppm}$ NDMA dalam tablet Valsartan dengan dosis maksimum harian adalah 0,32 gram.

BAB IV TAHAPAN KAJIAN RISIKO

Dalam mengendalikan Cemar Nitrosamin pada Obat dan Bahan Obat, Industri Farmasi direkomendasikan untuk melakukan tahap-tahap berikut dalam memitigasi risiko Cemar Nitrosamin pada produknya. Tahapan yang dimaksud sebagaimana tercantum pada Gambar 2.



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*".

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari kajian tahap 1, rekomendasi tindak lanjut adalah sebagai berikut:

- a. Apabila hasil kajian keberadaan Cemar Nitrosamin menunjukkan tidak adanya potensi keberadaan Cemar Nitrosamin, industri tidak perlu melaporkan hasil kajian kepada BPOM. Hasil kajian tersebut merupakan dokumen mutu industri yang apabila dibutuhkan dalam rangka pengawasan pre dan post market, BPOM 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 BPOM 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 cemaran 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 POM c.q Ditwas KMEI ONPPZA (dalam rangka pengawasan *post market*) sesegera mungkin, selambat-lambatnya 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 BPOM.

Badan POM akan melakukan evaluasi dalam waktu 40 Hari untuk menetapkan tindakan pengaturan lebih lanjut sebagai berikut:

- a. **Skenario A:** berdasarkan laporan dari Industri Farmasi, Badan POM 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 POM dapat menentukan kemungkinan apakah diperkenankan untuk tidak dilakukan pengujian rutin.

- c. **Skenario C:** pelaporan Industri Farmasi sebagai notifikasi kepada Badan POM 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

Rekomendasi Metode Analisis Pengujian Cemaran Senyawa Turunan Nitrosamin

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
Temperature Program : 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 *start time* : 4,00 menit
 NDEA MRM *start time* : 7,80 menit

MRM Parameters:

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

*ion kuantitasi

Ionisasi : EI
Nitrogen Collision Gas: 1,5 mL/menit
Solvent Delay : 4 menit
Source temp : 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
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 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 Injektor : 5°C
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 : 0,25 mL/menit
Flow

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	Parent	Daughter	Dwell	Cone	Collision
Analit	(m/z)	(m/z)	(s)	(V)	(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):

$$K = [(y-a) / b] \times Fu \div wt$$

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 bahan baku Metformin hidroklorida dalam mg.

C. Penetapan Kadar Cemaran N-Nitrosodimetilamin (NDMA) dalam Tablet 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 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 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 Spektrofotometri Massa dengan kondisi sebagai berikut:

Fasa Gerak : Larutan A: Larutan Asam Format 0,2%.
Larutan B: Asetonitril
Sistem Elusi Gradien yang 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 Injektor : 5°C

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) (K) 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

F_u = Faktor pengenceran Larutan Uji

W_t = 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 dan kocok homogen.
 - 2) Larutan Baku 10 ppb
Pipet 100 µL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan kocok homogen.
 - 3) Larutan Baku 20 ppb
Pipet 200 µL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan kocok homogen.
 - 4) Larutan Baku 40 ppb
Pipet 400 µL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan kocok homogen.
 - 5) Larutan Baku 60 ppb
Pipet 600 µL *Larutan Baku Persediaan NDMA*, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Encerkan dengan *Pelarut* sampai tanda dan kocok homogen.
 - 6) Larutan Baku 80 ppb

Pipet 800 μL Larutan Baku Persediaan NDMA, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Encerkan dengan Pelarut sampai tanda dan kocok homogen.

7) Larutan Baku 100 ppb

Pipet 1000 μL Larutan Baku Persediaan NDMA, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL. Encerkan dengan Pelarut sampai tanda dan kocok homogen.

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 ukuran partikel 1,4 μm

Column Oven : 60°C

Temperature

Injection : 240°C

Temperature

Program : Column Oven Temperature (15 menit)

	Rate	Final Temperature	Hold Time
	-	60,0	2,00
	15,00	240,0	0,00

Injection Mode : Split

Carrier Gas : Helium

Flow Control : Linear Velocity Mode

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 Ratio : 5,0

Parameter Spektrometri Massa

Ion Source : 230°C

Temperature

Interface : 250°C

Temperature

Metode deteksi : SIM (Single Ion Monitoring)

Solvent Cut Time : 3 menit

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

Detector Voltage : *Relative to the Tuning 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) (K) 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

F_u = Faktor pengenceran *Larutan Uji*

W_t = Bobot uji serbuk tablet lepas lambat Metformin hidroklorida dalam mg.

E. Penetapan Kadar Cemaran 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 cemaran N-Nitrosodimetilamin (N-NDMA) dalam injeksi Ranitidin hidroklorida secara Kromatografi Cair Kinerja Ultra Tinggi-Spektrometri Massa (KCKT-MS/MS).

Baku Pembanding

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 dengan ukuran 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
 Source Temp : 100°C
 APci Temp : 250°C
 Gas Flow (L/hr) : Desolvation: 400; Cone: 0

Parameter Detektor MS/MS (lanjutan):

Analyser

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 : 1,00
 Collision Gas Flow : 0,25 mL/menit

MRM Parameter

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

Method Events

Time (Minute)	Event	Action
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 of 3 Mass pairs, Time 1,80 to 3,80 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
N-NDMA	75	58	0,1	30	10

*ion kuantitasi

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
Ranitidin	314,85	175,7	0,1	30	15
Ranitidin	314,85	269,8	0,1	30	10

f. Interpretasi Hasil

Jumlah N-NDMA (ng/mL) 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 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 μ L Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 2) Larutan Baku 5 ppb
Pipet 50 μ L Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 3) Larutan Baku 10 ppb
Pipet 100 μ L Larutan Baku Persediaan, masukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, encerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 4) Larutan Baku 20 ppb
Pipet 200 μ L Larutan Baku Persediaan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, diencerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 5) Larutan Baku 50 ppb
Pipet 50 μ L Larutan Baku Persediaan, dimasukkan ke dalam labu tentukur 5 mL, diencerkan dengan Pelarut hingga tanda.
- 6) Larutan Baku 80 ppb
Pipet 800 μ L 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 μ m.

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 dengan ukuran partikel 1,8 μ m, berisi gugus oktadesilsilana (C18)

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
Source Temp : 100°C
APCI Temp : 250°C
Gas Flow (L/hr) : Desolvation: 400; Cone: 0

Parameter Detektor MS/MS (lanjutan):

Analyser

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 : 1,00
Collision Gas : 0,25 mL/menit
Flow

MRM Parameter

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

Method Events

Time (Minute)	Event	Action
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 of 3 Mass pairs, Time 1,80 to 3,80 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
N-NDMA	75	58	0,1	30	10

*ion kuantitasi

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
Ranitidin	314,85	175,7	0,1	30	15
Ranitidin	314,85	269,8	0,1	30	10

f. Interpretasi Hasil

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

$$x = ((y-b))/a \times Fp/Bu$$

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 Cemaran 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 cemaran 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 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.

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 dengan ukuran 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
Source Temp : 100°C
APCI Temp : 250°C
Gas Flow (L/hr) : Desolvation: 400; Cone: 0

Parameter Detektor MS/MS (lanjutan):

Analyser

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 : 1,00
Collision Gas Flow : 0,25 mL/menit

MRM Parameter

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

Method Events

Time (Minute)	Event	Action
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 of 3 Mass pairs, Time 1,80 to 3,80 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	10

*ion kuantitasi

Nama Analit	Parent (m/z)	Daughter (m/z)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (V)
Ranitidin	314,85	175,7	0,1	30	15
Ranitidin	314,85	269,8	0,1	30	10

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 : faktor pengenceran
- V : bobot uji (mg)

GLOSARIUM

Acceptable Intake (AI) adalah ambang batas asupan dengan risiko terhadap kesehatan dapat diabaikan.

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.

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	:	<input type="checkbox"/> Bahan baku Obat <input type="checkbox"/> Bahan antara untuk bahan baku
Jenis Registrasi Bahan Obat ke Regulator	:	<input type="checkbox"/> Nomor CEP (jika ada): <input type="checkbox"/> Nomor DMF:

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak
1	Apakah dalam sintesis Bahan Obat digunakan anorganik nitrit (termasuk dalam pembuatan bahan awal/antara)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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?*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*contoh: nitrat + bahan pereduksi; HNO ₃ + logam pereduksi; urea/ammonium + hipoklorit/klorin			
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)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Apakah bagian peralatan yang tidak khusus (misal tanki penyimpanan) digunakan untuk Bahan Obat/senyawa sejenis lain yang berisiko terpapar nitrit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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 (Hunig's base=N, N-Diisopropiletilamin), N-metilmorfolin (NMM), tributilamin (TBA)) (termasuk dalam pembuatan prekursor/bahan antara)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Mungkinkah Nitrosamin terkandung sebagai cemaran pada bahan awal, pereaksi, katalis, bahan pembantu atau pelarut?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<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 Cemaran Nitrosamin untuk Industri Obat (Produk Jadi dan Produk Ruahan)

Penilaian risiko keberadaan Cemaran 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 Cemaran Nitrosamin berpotensi terbentuk.

Nama Obat	:	
Nama Produsen Obat	:	
Alamat Produsen Obat	:	
Nama Pemilik Izin Obat	:	
Alamat Pemilik Izin Obat	:	
Jenis Industri Obat	:	<input type="checkbox"/> Produk Jadi <input type="checkbox"/> Produk Ruahan
Jenis Registrasi Obat	:	<input type="checkbox"/> Nomor Izin Edar: <input type="checkbox"/> Nomor Aju Registrasi:

No.	Pertanyaan	Ya	Tidak
1	Apakah terdapat potensi sumber nitrit atau mungkingkah cemaran nitrit atau sumber nitrit terdapat pada eksipien atau pelarut?*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<i>*contoh: nitrat + bahan pereduksi' HNO₃ + logam pereduksi; urea/ ammonium + hipoklorit/ klorin</i>		
2	Apakah mungkin Nitrosamin terkandung sebagai cemaran pada eksipien atau pelarut?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Apakah peralatan yang digunakan untuk produksi digunakan bersama dengan produk lain yang beresiko terpapar nitrit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jika jawaban "Ya" untuk pertanyaan nomor 3, lanjutkan ke pertanyaan nomor 4			
4	Apakah pada saat pelaksanaan validasi pembersihan belum dilakukan uji residu Nitrosamin?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kesimpulan kajian risiko untuk industri			
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 Cemar Senyawa Nitrosamin dan Turunannya pada Bahan Obat

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

Formulir 1D. Ringkasan Hasil Penilaian Risiko Keberadaan Cemaran 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			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Informasi Obat

No.	Nama Obat dan Bentuk Sediaan	nomor Izin Edar	Risiko Kontaminasi Senyawa Nitrosamin dan Turunannya	
			Ya	Tidak
1			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

KEPALA BADAN PENGAWAS OBAT DAN MAKANAN,

ttd.

PENNY K. LUKITO