

Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika,  
Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif

Direktorat Standardisasi Obat, Narkotika,  
Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif



# BUKU TANYA JAWAB



2019



[pom.go.id](http://pom.go.id)



[@bpom\\_ri](https://twitter.com/bpom_ri)



[@bpom\\_ri](https://www.instagram.com/bpom_ri)



[bpom.official](https://www.facebook.com/bpom.official)



[Badan POM RI](https://www.youtube.com/channel/UC...)



# BUKU TANYA JAWAB FARMAKOPE INDONESIA

Direktorat Standardisasi Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif  
Deputi Bidang Pengawasan Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan Zat Adiktif  
Badan Pengawas Obat dan Makanan RI  
2019

# Penafian

---

Dilarang memperbanyak dan merevisi tanpa seizin Badan POM. Buku ini dibuat untuk mempermudah penggunaan Farmakope Indonesia (FI) oleh pembaca sehingga informasi pada buku ini bersifat edukasi dan jika ada yang bertentangan atau tidak sesuai dengan FI Edisi terbaru, maka pembaca dapat merujuk kepada FI terbaru.

# Kata Pengantar

---

Obat merupakan salah satu komponen fundamental dalam peningkatan kualitas hidup manusia. Tujuan penggunaan obat oleh masyarakat akan tercapai jika obat yang diproduksi dan/atau diedarkan memenuhi persyaratan keamanan, khasiat, dan mutu.

Salah satu upaya Badan POM untuk melindungi kesehatan masyarakat adalah melakukan upaya pencegahan dengan menyusun dan menetapkan standar mutu obat beredar di Indonesia. Selain itu, Badan POM melakukan pembinaan kepada pelaku usaha, salah satunya melalui sosialisasi dan diskusi teknis tentang Farmakope Indonesia (FI).

Melalui interaksi dengan pengguna Farmakope Indonesia, masih perlu tersedia panduan berisi informasi untuk penjelasan hal-hal teknis terkait standar mutu obat sehingga menghindari terjadinya kesalahan interpretasi dan penerapan Farmakope Indonesia secara utuh dapat ditegakkan.

Buku Tanya Jawab Farmakope Indonesia disusun melibatkan unit terkait di Badan POM dan tim ahli. Buku ini menyajikan tanya jawab tentang standar mutu obat, penyusunan dan pemberlakuan FI, penggunaan metode lain selain FI, implementasi FI, cemaran organik, baku perbandingan, dan pembuatan baku kerja.

Buku Tanya Jawab ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai panduan terutama oleh pelaku usaha dalam menerapkan standar mutu obat sehingga dapat meningkatkan jaminan mutu dan daya saing obat yang beredar di Indonesia.

Sebagai akhir kata, kami menyampaikan apresiasi dan terima kasih kepada Tim Penyusun dan semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan Buku ini.

Jakarta, 23 Desember 2019

Direktur Standardisasi Obat, Narkotika,  
Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif



Dra. Togi Junice Hutadjulu, Apt., MHA.

## Sambutan

---

Perkembangan penyakit, gaya hidup, dan kemajuan teknologi berdampak pada perkembangan obat yang cepat dan signifikan di Indonesia. Industri farmasi kini mampu memproduksi obat dalam skala yang besar mencakup berbagai produk dengan *range* yang luas, termasuk produk baru.

Pemerintah mendukung upaya percepatan pengembangan obat oleh industri farmasi karena dapat meningkatkan ketersediaan dan akses masyarakat terhadap obat, terutama di era JKN dengan kebutuhan obat yang meningkat. Untuk itu, kemajuan tersebut perlu diiringi dengan tersedianya standar dan persyaratan terkini yang harus dipenuhi oleh pelaku usaha sehingga obat yang beredar aman, berkhasiat, dan bermutu.

Badan POM sebagai otoritas pengendalian mutu menyusun standar mutu obat yaitu Farmakope Indonesia agar industri farmasi sebagai salah satu sub-sistem pengawasan obat konsisten menghasilkan obat yang bermutu.

Sebagai pelaksanaan Instruksi Presiden nomor 6 tahun 2016 tentang Percepatan Pengembangan Industri Farmasi dan Alat Kesehatan, Badan POM aktif melakukan pembinaan kepada pelaku usaha sehingga kepatuhan pelaku usaha terhadap standar yang telah ditetapkan meningkat. Wujud pembinaan tersebut salah satunya adalah menyediakan informasi pendukung penerapan standar mutu obat dalam bentuk Buku Tanya Jawab Farmakope Indonesia.

Kami menyambut baik penerbitan Buku Tanya Jawab ini. Diseminasi informasi dalam bentuk buku tanya jawab adalah upaya strategis yang dapat dimanfaatkan terutama oleh pelaku usaha sebagai panduan untuk menerapkan standar mutu obat dengan lebih baik. Dengan demikian, daya saing obat yang beredar di Indonesia meningkat yang pada akhirnya berperan dalam mewujudkan kesehatan bangsa.

Jakarta, 23 Desember 2019

Deputi Bidang Pengawasan Obat,  
Narkotika, Psikotropika, Prekursor, dan  
Zat Adiktif



Dra. Rita Endang, Apt, M.Kes

## Tim Penyusun

---

- Pelindung** : Dra. Rita Endang, Apt, M.Kes
- Pengarah** : Dra. Togi J. Hutadjulu, Apt., M.HA.
- Tim Ahli** : Prof. Dr. Rer.nat. Mochammad Yuwono, M.S., Apt.  
Prof. Dr. Slamet Ibrahim, DEA., Apt.  
Prof. Dr. Sudibyo Martono, M.S., Apt.  
Dra. Hermini Tetrasari, M.Si., Apt.  
Drs. Siam Subagyo, M.Si., Apt.  
Dra. Widiastuti Adipura, Apt.  
Drs. Wusmin Tambunan, M.Si., Apt.
- Penyusun** : Dr. Lucia Rizka Andalusia Apt, Daryani, S.Si., M.Sc.  
M.Pharm., MARS.  
Juliati S.Si, Apt. Nova Emelda S.Si, MS, Apt.  
Dra. Ati Setiawati Apt, M.Si Dra. Kusmiaty Apt, M.Pharm.  
Dwi Damayanti S.Si, Apt., M.Si. Dra. Niza Nemara Apt, M.Si  
Dra. Hariati Wiratningrum, M.Si., Sri Hayanti, S.Si., Apt.,  
Apt. M.Epid.  
Anggrida Saragih, S.Si., Apt. Dra. Neviyenti, Apt.  
Dra. Dini Prapti K., M.Si., Apt. Rozana, S.Si.  
Ilma Yulianita S.Si, Apt. Fajar Kurniyati, S.Si., M.Si.  
Bertha Lolo Lukita S.Si, Apt. Maria Berlina Purba S.Si,  
Apt.  
Bunga Dian Kurniati, S.Si., Apt. Abdullah, A.MF.  
Sofiana Sari, S.Farm., Apt.
- Sekretariat** : Annisa Kamil, S.Farm., Apt.  
Liska Ramdanawati, M.Si.  
Fauziah Ridho, S.Farm., M.Si.  
Meiji Firmayesti, S.Farm., Apt.  
Helmy Mubarak, S.Farm., Apt.  
Putrie Fiana Azizah, S.Farm., Apt.

# Daftar Isi

---

Kata Pengantar	2
Sambutan	3
Tim Penyusun	4
Daftar Isi	5
Daftar Lampiran	6
Tanya Jawab Farmakope Indonesia	
A. Standar Mutu Obat	7
B. Penyusunan dan Pemberlakuan FI	13
C. Penggunaan Metode Lain	17
D. Implementasi FI	21
E. Cemaran Organik	26
F. Baku Pembanding	29
G. Pembuatan Baku Kerja	32

# Daftar Lampiran

---

Lampiran 1 Contoh monografi revisi dalam Suplemen I FI Edisi V	37
---	----

## A. STANDAR MUTU OBAT

---



1. **Tanya : Apa dasar hukum pemberlakuan Farmakope Indonesia?**

Jawab : Undang-Undang No. 36 Tahun 2009 tentang kesehatan, Pasal 105 ayat 1 :

“Sediaan farmasi yang berupa obat dan bahan baku obat harus memenuhi syarat farmakope Indonesia atau buku standar lainnya.”

Penjelasan Pasal 105, ayat 1:

Yang dimaksud dengan “buku standar lainnya” dalam ketentuan ini adalah kalau tidak ada dalam farmakope Indonesia, dapat menggunakan US farmakope, British farmakope, international farmakope.

2. **Tanya : Apakah yang dimaksud international farmakope pada penjelasan pasal 105 ayat 1, UU No.36 tahun 2009 tentang kesehatan?**

Jawab : Yang dimaksud dengan international farmakope adalah farmakope resmi dari negara lain.

Contoh : *The International Pharmacopoeia* (WHO), *China Pharmacopoeia* (CP), *India Pharmacopoeia* (IP), *Japan Pharmacopoeia* (JP), *European Pharmacopoeia* (EP), dan lain-lain.

Farmakope lain dapat digunakan jika monografi tidak tertera dalam Farmakope Indonesia. Jika digunakan farmakope lain sebagai acuan maka harus digunakan metode dan kriteria penerimaan monografi pada

acuan tersebut secara lengkap.

3. **Tanya** : **Apakah penyebutan “buku standar lainnya” dalam penjelasan pasal 105 ayat 1 UU No. 36 tahun 2009 merupakan hirarki?**

**Jawab** : Tidak. Penyebutan farmakope dalam penjelasan ayat tersebut bukan merupakan hirarki.

4. **Tanya** : **Standar mutu apa yang digunakan untuk zat tambahan seperti zat warna dalam formula obat?**

**Jawab** : Zat tambahan yang terdapat dalam FI dapat digunakan sebagai acuan. Zat tambahan yang tidak tertera di dalam FI dapat mengacu pada referensi lain, misal *Handbook of Pharmaceutical Excipients*.

5. **Tanya** : **Bagaimana jika diberlakukan batasan dalam penggunaan referensi farmakope dari negara lain? Misal hanya menggunakan *United States Pharmacopoeia (USP)*, *British Pharmacopoeia (BP)* atau *The International Pharmacopoeia (WHO)*.**

**Jawab** : Penggunaan farmakope negara lain di luar farmakope seperti USP, BP, *International Ph* dimaksudkan untuk memudahkan industri farmasi dalam menetapkan spesifikasi produk sesuai dengan standar yang sudah ada. Jika obat atau bahan obat tidak terdapat pada

ketiga kompendial tersebut maka dapat digunakan farmakope negara lain seperti Farmakope Cina, Farmakope Jepang atau Farmakope India.

6. **Tanya : Apakah persyaratan pH pada farmakope untuk sediaan larutan oral dapat dihilangkan karena adanya perbedaan formula?**

Jawab : Tidak. Parameter dan kriteria keberterimaan pada monografi farmakope harus dipenuhi secara lengkap.

7. **Tanya : Bagaimana jika spesifikasi bahan baku obat (terutama bahan baku aktif obat) ada yang berbeda dari FI?**

Jawab : Obat dan bahan obat yang beredar di Indonesia harus memenuhi peraturan perundang-undangan (lihat butir 1).

8. **Tanya : Bagaimana melakukan uji disolusi untuk obat multikomponen yang tidak tertera di FI atau farmakope lain?**

Jawab : Pengembangan uji disolusi dapat mengacu pada lampiran *Prosedur Disolusi: Pengembangan dan Validasi <1353>*.

9. **Tanya : Apakah ada persyaratan osmolalitas untuk sediaan infus?**

Jawab : Pada monografi, osmolalitas tertera pada *Penandaan* tiap produk yang relevan. Industri

farmasi perlu menetapkan spesifikasi osmolalitas sebagai kontrol mutu dan dicantumkan pada label.

**10. Tanya : Dapatkah uji penetapan potensi pada suatu monografi diganti dengan pengujian kimia secara Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT)?**

**Jawab :** Tidak. Pengujian sediaan harus sesuai dengan yang tercantum dalam monografi acuan. Selain itu, penetapan kadar secara kimia biasanya tidak linier dengan penetapan potensi secara mikrobiologi dan hasil interpretasi potensi secara mikrobiologi berbeda dengan penetapan kadar secara KCKT.

**11. Tanya : Jika tablet dispersibel dan tablet kunyah tidak tertera pada farmakope, apakah standar mutu tablet tersebut dapat langsung mengacu pada tablet biasa?**

**Jawab :** Tidak. Industri farmasi menetapkan spesifikasi dan kriteria keberterimaan internal sesuai dengan *Sediaan Umum* pada bagian *Tablet* atau lampiran pada farmakope.

**12. Tanya : Apakah uji disolusi wajib dilakukan untuk tablet kunyah? Ada monografi tablet kunyah yang mencantumkan parameter disolusi, ada yang tidak.**

Jawab : Jika pada monografi tablet kunyah tertera parameter disolusi maka tablet kunyah harus memenuhi syarat parameter disolusi.

## **B. PENYUSUNAN DAN PEMBERLAKUAN FI**

---



- 1. Tanya : Mengapa diterbitkan Suplemen FI?**  
Jawab : Suplemen FI diterbitkan untuk melengkapi persyaratan mutu bahan baku dan sediaan obat yang didasarkan atas perkembangan obat yang beredar di Indonesia. Jika terdapat perubahan monografi pada Suplemen, maka monografi yang berlaku adalah monografi yang tertera pada Suplemen terbaru
- 2. Tanya : Bagaimana melakukan pengujian antara baku pembanding?**  
Jawab : Pengujian antara baku pembanding harus dilakukan setiap periode tertentu mengikuti pengujian sampel. Ketika baku pembanding dibuka dan digunakan pertama kali, hasil pengujian seperti waktu retensi dan respons puncak didokumentasikan. Kemudian bandingkan dan dokumentasikan hasil pengujian periode selanjutnya.
- 3. Tanya : Jika telah terbit FI edisi baru, bagaimana status Farmakope Indonesia edisi sebelumnya?**  
Jawab : Jika telah diberlakukan FI terbaru, maka edisi sebelumnya sudah tidak berlaku.
- 4. Tanya : Jika telah terbit FI edisi terbaru, bagaimana obat yang telah disetujui izin edarnya sesuai farmakope edisi sebelumnya?**  
Jawab : Sesuai dengan ketentuan CPOB, industri farmasi melakukan reviu berkala terhadap spesifikasi untuk memenuhi persyaratan yang diuraikan di dalam farmakope nasional atau kompendial resmi lain edisi terakhir.  
Setelah melakukan reviu dan terdapat

perubahan, sesuai dengan ketentuan kriteria dan tata laksana registrasi obat, industri farmasi harus mengajukan registrasi variasi.

5. **Tanya** : **Apa yang perlu diperhatikan dalam menggunakan/membaca Suplemen FI?**

**Jawab** : Terdapat perbedaan cara penulisan dalam Suplemen FI dibanding penulisan FI, terutama untuk monografi yang mengalami revisi. Pada monografi revisi terdapat:

- a. **Shading**: *shading* pada teks Suplemen I FI V digunakan untuk menandai bagian yang mengalami perubahan, penghilangan atau penambahan.
- b. Kata **Tambahan persyaratan** : menandakan adanya penambahan parameter mutu yang harus dipenuhi oleh bahan baku obat atau sediaan obat.
- c. Kata **Hilangkan persyaratan** : menandakan adanya parameter yang dihilangkan, sehingga parameter dimaksud tidak lagi menjadi persyaratan.
- d. Kata **Tambahan monografi** : adalah monografi yang baru dimuat pada buku Suplemen, ditandai dengan *shading* pada seluruh teks.

Contoh monografi revisi dalam Suplemen I FI Edisi V (Lampiran 1)

6. **Tanya** : **Apakah di dalam FI bisa mencantumkan informasi mengenai *brand column* KCKT yang digunakan dalam monografi?**

Jawab : Sampai saat ini, *brand column* KCKT tidak disebutkan dalam FI untuk mencegah adanya unsur promotif.

## C. PENGGUNAAN METODE LAIN

---



1. **Tanya : Bagaimana kebijakan penggunaan instrumen analisis yang lebih unggul dibanding metode kompendial?**

Jawab : Instrumen analisis yang lebih unggul dapat digunakan dengan mengacu pada pernyataan yang tercantum dalam *Ketentuan Umum* FI bahwa metode dan/ atau prosedur lain dapat digunakan jika lebih unggul dalam ketepatan, kepekaan, presisi, selektifitas, atau dapat disesuaikan terhadap otomatisasi atau penyederhanaan data menggunakan komputer.

Metode dan/atau prosedur lain yang dimaksud termasuk instrumen yang lebih unggul. Hal ini dibuktikan mulai dari pengembangan metode analisis yang *robust* dan hasil validasi yang setara atau lebih baik melalui uji banding antara metode kompendial dengan metode alternatif.

2. **Tanya : Apakah penggunaan metode alternatif dapat digunakan mengingat metode KCKT di FI kadang kompleks dengan *run time* panjang sehingga tidak kompetitif dan tidak selaras dengan proses produksi?**

Jawab : Lihat butir 1 *Penggunaan Metode Lain*.

3. **Tanya : Apakah memungkinkan menggunakan metode/alat lain hasil pengembangan industri, misal dengan penggunaan *Ultra High Performance Liquid Chromatography* (UHPLC) atau pengaturan fasa gerak, namun persyaratan uji kesesuaian sistem tetap menggunakan persyaratan dari Farmakope Indonesia untuk bahan tersebut?**

Jawab : Industri dapat mengacu persyaratan uji kesesuaian sistem dari sistem kromatografi yang tertera pada FI.

**4. Tanya : Bagaimana jika saat pelaksanaan verifikasi metode FI tidak memberikan hasil yang memuaskan?**

Jawab : Sesuai pada lampiran *Verifikasi Prosedur dalam Farmakope <1382>* pada bagian *Proses verifikasi* disebutkan:

Jika verifikasi prosedur farmakope tidak berhasil dan tidak ada pemecahan masalah ini, dapat disimpulkan bahwa prosedur yang digunakan tidak sesuai dengan sampel yang sedang diuji di laboratorium tersebut. Selanjutnya perlu dilakukan pengembangan dan validasi prosedur alternatif mengikuti *Metode dan Prosedur Lain* dalam *Ketentuan umum*.

**5. Tanya : Apa yang dimaksud dengan memenuhi syarat FI? Apakah metode harus 100% mengikuti FI? Sebagai contoh, Industri farmasi pernah mencoba metode pengujian sesuai seperti tertera di FI, tetapi hasilnya tidak memuaskan. Ketika pelarut yang digunakan asam hidroklorida-toluen diubah menjadi asam hidroklorida-natrium hidroksida, hasil validasi bagus.**

Jawab : Lihat butir 4 pada *Penggunaan Metode Lain*.

**6. Tanya : Jika metode penetapan kadar zat terlarut hasil disolusi berbeda dengan yang tercantum pada FI apakah harus dilakukan validasi?**

Jawab : Seperti metode analisis untuk penetapan kadar, jika menggunakan metode analisis yang berbeda dari yang tercantum di FI maka berlaku *Ketentuan umum FI* seperti jawaban pada butir 1 *Penggunaan Metode Lain*.

## D.IMPLEMENTASI FI

---



1. **Tanya** : Apakah identifikasi menggunakan metode konvensional seperti reaksi kimia masih diperlukan ketika sudah tersedia identifikasi dengan instrumen seperti spektrofotometri infra merah atau spektrofotometri UV-Visibel atau KCKT?

Jawab : Metode dan kriteria keberterimaan pada farmakope harus diacu secara lengkap. Metode untuk identifikasi tergantung pada kebutuhan senyawa yang akan diidentifikasi. Misal suatu senyawa garam, bentuk *base* dapat diidentifikasi menggunakan metode spektroskopi atau kromatografi, akan tetapi ion pembentuk garam asam/basa diidentifikasi secara reaksi kimia.

Contoh 1: Amodiakuin hidroklorida; identifikasi A menggunakan metode spektrofotometri inframerah dan identifikasi B menggunakan metode spektrofotometri ultraviolet untuk menunjukkan adanya senyawa amodiakuin. Identifikasi C menggunakan metode reaksi kimia untuk menunjukkan adanya senyawa klorida.

Contoh 2: Diklofenak Natrium; identifikasi A menggunakan metode spektrofotometri infra merah, identifikasi B menggunakan metode KCKT untuk menunjukkan waktu retensi puncak Diklofenak, dan identifikasi C menggunakan reaksi kimia untuk menunjukkan adanya Natrium.

2. **Tanya** : Pada FI V terdapat parameter cemaran senyawa organik mudah menguap, apakah parameter tersebut dapat diganti dengan parameter cemaran organik? (pengujian cemaran senyawa

**organik mudah menguap menggunakan kromatografi gas sedangkan cemaran organik menggunakan KCKT).**

Jawab : Tidak. Cemaran senyawa organik mudah menguap berbeda dengan cemaran senyawa organik. Pada USP, cemaran organik mudah menguap sudah diganti dengan *residual solvent* yang juga menggunakan metode Kromatografi gas.

**3. Tanya : Apakah parameter logam berat masih akan ada di Farmakope Indonesia karena USP dan BP sudah menghilangkan analisa logam berat mulai 2018?**

Jawab : Pengujian logam berat masih terdapat di FI sedangkan pada USP dan BP, lampiran *Heavy metal* (logam berat) diubah menjadi *Elemental impurities* yang dianalisis menggunakan *Inductively Coupled Plasma-Optical Emission Spectrometry* (ICP-OES) atau *ICP-Mass Spectrometry* (ICP-MS).

**4. Tanya : Jika persyaratan dalam monografi tertera “dihitung terhadap zat kering” apakah pengujian harus menggunakan bahan yang sudah dikeringkan?**

Jawab : Sesuai dengan *Ketentuan umum* Farmakope Indonesia, dinyatakan:

... Prosedur pengujian dapat menggunakan bahan yang belum dikeringkan atau dipijarkan dan hasilnya diperhitungkan terhadap bahan yang dikeringkan, dipijarkan atau anhidrat, menggunakan faktor yang diperoleh dari hasil *Penetapan Susut Pengerinan, Sisa Pemijaran* atau

Kadar Air seperti tertera pada masing-masing monografi...

5. **Tanya** : Pada Lampiran Keseragaman sediaan <911>, uji Keseragaman kandungan dinyatakan “Jika prosedur yang digunakan untuk penetapan kadar dan uji Keseragaman sediaan berbeda, diperlukan faktor koreksi yang akan digunakan untuk memperoleh hasil pengujian”. Bagaimana cara menghitung faktor koreksi tersebut?

Jawab : FI Edisi V tidak lagi mencantumkan cara perhitungan faktor koreksi. Faktor koreksi dilakukan dengan mengacu dengan cara koreksi yang berlaku umum.

6. **Tanya** : Pada monografi tablet metformin tertera 2 uji disolusi. Uji disolusi 2 untuk tablet metformin 500 mg. Jika industri mempunyai tablet metformin 500 mg, bolehkah menggunakan uji disolusi 1?

Jawab : Uji disolusi 2 tablet metformin adalah untuk kekuatan sediaan 500 mg sedangkan uji disolusi 1 tidak membedakan kekuatan sediaan tablet yang akan diuji, sehingga berlaku untuk semua kekuatan sediaan tablet. Industri dapat menggunakan uji disolusi 1 tersebut.

7. **Tanya** : Pada monografi Epinefrin bitartrat tercantum: Sisa pemijaran <301> dapat diabaikan: lakukan penetapan menggunakan 100 mg zat. Apakah tetap dilakukan penetapan sisa pemijaran meskipun hasil pengujian dapat

**diabaikan?**

Jawab : Tetap dilakukan penetapan sisa pemijaran, karena terminologi “dapat diabaikan” mengacu pada hasil pengujian. Pada Ketentuan umum FI dinyatakan bahwa **bobot yang dapat diabaikan** yaitu tidak lebih dari 0,50 mg. Pengujian dilakukan untuk membuktikan bahwa bahan baku Epinefrin bitartrat yang diuji memenuhi syarat parameter sisa pemijaran (dibawah 0,50 mg).

## E. CEMARAN ORGANIK

---



1. **Tanya : Mengapa perlu dilakukan pengujian cemaran?**

Jawab : Pengujian terhadap cemaran dimaksudkan untuk mengetahui jumlah cemaran dalam suatu senyawa sampai pada jumlah yang tidak mempengaruhi mutu, keamanan dan khasiat bahan saat digunakan. Cemaran dapat bersifat toksik, maka jumlahnya harus dibatasi dan dikendalikan. Sebagai contoh, pada monografi bahan baku parasetamol dan suspensi oral parasetamol dipersyaratkan batas p-aminofenol karena cemaran tersebut bersifat nefrotoksik dan hepatotoksik.

2. **Tanya : Apakah ada perbedaan antara syarat kemurnian kromatografi, cemaran organik, dan senyawa sejenis ?**

Jawab : Secara prinsip, tidak ada perbedaan. Penggunaan istilah kemurnian kromatografi, senyawa sejenis termasuk dalam cemaran organik. Cemaran organik disesuaikan dengan klasifikasi cemaran menurut *International Council for Harmonisation (ICH)* tentang *Impurities in new drug substances Q3A (R2)*

3. **Tanya : Apakah mungkin syarat cemaran organik yang sama terdapat dalam monografi senyawa obat dan sediaan obatnya?**

Jawab : Mungkin. Persyaratan cemaran organik pada obat dan bahan obat sesuai dengan yang tertera pada monografinya. Contoh: cemaran organik yang dipersyaratkan di bahan baku dan sediaan Gemitabin dan Gemitabin untuk injeksi.

4. **Tanya** : **Baku pembanding cemaran dipakai baik untuk uji kualitatif maupun kuantitatif. Bisakah digunakan produk yang telah didegradasi untuk mengganti cemaran dalam uji kesesuaian sistem KCKT (untuk menghitung resolusi)?**

**Jawab** : Hasil degradasi produk yang dilakukan sendiri (*rp: recenter paratus* – dibuat baru) tidak terstandar untuk pengujian kualitatif maupun kuantitatif. Hasil degradasi tidak dapat digunakan sebagai baku pembanding dalam menghitung uji kesesuaian sistem, kecuali jika pembuatan produk degradasi tersebut tercantum dalam monografi.  
Contoh: sediaan injeksi atrakurium besilat.

## F. BAKU PEMBANDING

---



1. **Tanya : Untuk baku pembanding yang tidak mencantumkan batas kedaluwarsa, bagaimana mengetahui baku pembanding tersebut masih baik untuk digunakan?**

Jawab : Jika baku pembanding belum dibuka dan disimpan pada kondisi penyimpanan yang sesuai, maka baku tersebut masih baik untuk digunakan sesuai jaminan dari produsen. Jika baku pembanding telah dibuka, menjadi tanggung jawab laboratorium tersebut untuk melakukan pengujian antara.

2. **Tanya : Jika ada etiket/sertifikat baku pembanding yang mencantumkan penetapan kadar dengan 2 metode (Titrasi dan Spektrofotometri), manakah kadar yang harus dipakai? Catatan: Baku pembanding tersebut akan digunakan dalam pengujian sediaan obat jadi menggunakan KCKT.**

Jawab : Pada pertanyaan ini, kadar baku yang dipakai adalah metode titrasi karena merupakan metode absolut (tanpa baku pembanding).

3. **Tanya : Jika ada etiket/sertifikat baku pembanding yang mencantumkan penetapan kadar dengan 2 metode (Titrasi dan KCKT), manakah yang harus dipakai? Catatan: Baku pembanding tersebut akan digunakan dalam pengujian sediaan produk jadi menggunakan KCKT.**

Jawab : Pada pertanyaan ini, kadar baku yang dipakai adalah metode KCKT sesuai dengan tujuan penggunaan.

**4. Tanya : Mengingat kuantitas *reference standard* (baku pembanding) sangat sedikit, apakah menyimpan baku pembanding sebagai *stock solution* (larutan persediaan) dapat diterima secara ilmiah maupun regulasi?**

**Jawab :** Larutan persediaan baku pembanding dapat digunakan dengan syarat dapat dibuktikan stabilitas larutannya. Perlu dilakukan validasi terhadap stabilitas larutan persediaan dengan memeriksa larutan pada hari ke-1, hari ke-2, hari ke-3 dan seterusnya, hingga didapatkan data jangka waktu pemakaian larutan persediaan berdasarkan stabilitasnya.

## G. PEMBUATAN BAKU KERJA

---



1. **Tanya** : Jika pada baku pembanding primer (misal USP-RS) tertulis di etiket tidak boleh dikeringkan, menggunakan langsung "as is", apakah saat penurunan baku kerja, tetap ditetapkan kandungan air?

**Jawab** : Jika pada etiket baku primer tertulis tidak boleh dikeringkan atau gunakan "as is", maka bahan tersebut tidak tahan panas sehingga langsung digunakan tanpa dilakukan pemanasan. Namun untuk pembuatan baku kerja tetap dilakukan penetapan kandungan air tanpa menggunakan metode pemanasan. Contoh penetapan kandungan air dengan metode Karl Fischer. Kadar air tersebut digunakan untuk koreksi pada perhitungan kadar sampel.

Contoh:

**Perhitungan kadar air pada saat pembuatan baku kerja**

kadar air = 2,0%

Hasil penetapan kadar = 95%

$$= \frac{100}{100 - \text{kandungan air}} \times \text{kadar yang didapat}$$

$$= \frac{100}{100 - 2} \times 95\% = 96,94\% \text{ (kadar baku kerja)}$$

Pada *Certificate of Analysis* ditulis kadar 96,94% dan kandungan air 2,0%

**Perhitungan pada saat baku kerja digunakan**

Misal bobot baku yang ditimbang = 50 mg

Bobot baku hasil koreksi

$$= \frac{100 - \text{kandungan air}}{100} \times \text{kadar baku kerja} \times \text{bobot baku yang ditimbang}$$

$$= \frac{100 - 2}{100} \times \frac{96,9}{100} \times 50 \text{ mg} = 47,50 \text{ mg}$$

2. **Tanya** : **Bagaimana jika penetapan kandungan air tidak tercantum pada monografi, apakah penetapan kandungan air tetap dilakukan saat pembuatan baku kerja? Contoh pada monografi Kloramfenikol.**

Jawab : Pada monografi Kloramfenikol tidak tertera parameter susut pengeringan atau kadar air, namun pada pembuatan baku kerja tetap dilakukan penetapan kandungan air. Kadar air tersebut digunakan untuk koreksi pada perhitungan kadar sampel.

3. **Tanya** : **Untuk baku kerja yang telah dibuka dan akan digunakan kembali, apakah harus ditetapkan kadar air untuk koreksi?**

Jawab : Untuk menjamin kualitas dari baku kerja, disarankan mengemas baku kerja dalam wadah untuk penggunaan sekali pakai. Jika tidak dikemas dalam wadah sekali pakai, perlu pembuktian jaminan mutu baku kerja masih memenuhi syarat.

**4. Tanya : Pada pembuatan baku kerja, jika penetapan kadar pada monografi bahan baku dilakukan dengan metode titrimetri, sementara penetapan kadar obat jadi dilakukan dengan KCKT, apakah penetapan kadar pada pembuatan baku kerja menggunakan cara titrimetri atau KCKT?**

**Jawab :** Titrasi merupakan metode yang kurang selektif, sehingga kemungkinan ada cemaran (misal senyawa sejenis yang mempunyai struktur mirip) yang ikut tertitrasi. Di samping itu, titrasi merupakan metode analisis bersifat absolut (tidak dibakukan terhadap baku pembanding primer). Untuk itu, perlu dilakukan penetapan kadar dengan metode yang lebih selektif (seperti KCKT). Penetapan kadar menggunakan metode titrasi pada pengembangan baku kerja diperbolehkan dengan syarat industri farmasi dapat membuktikan bahwa zat aktif murni.

Selain penetapan kadar, pada pengembangan baku kerja harus dilakukan pengujian lain dan dinyatakan dalam sertifikat hasil pengujian:

- Uji identifikasi untuk karakterisasi struktur molekul yang dapat menyatakan kebenaran zat (dilakukan dengan beberapa pengujian)
- Uji kemurnian untuk mengetahui kadar cemaran dan air (dilakukan dengan metode selektif seperti KCKT atau KG)

Dengan demikian, tahapan pengembangan baku kerja adalah dimulai dengan membuktikan identitas zat aktif, kemudian uji kemurnian. Apabila baku pembanding telah memenuhi syarat

identitas dan kemurnian, selanjutnya dilakukan penetapan kadar. Kadar baku pembanding yang diperoleh merupakan hasil penetapan kadar dikurangi dengan kadar cemaran dan/atau kadar air/susut pengeringan.

**5. Tanya : Industri kesulitan mencari *reference standard* senyawa golongan narkotika, psikotropika, dan prekursor. Bagaimana pembuatan baku kerja yang harus membandingkan dengan baku pembanding primer?**

Jawab : Untuk membuat baku kerja narkotika, psikotropika, dan prekursor dilakukan pengujian identifikasi dan cemaran terlebih dahulu dengan mengacu pada data literatur seperti spektrum infra merah, spektrum massa (*Mass Spectrum*), spektrum *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR). Jika hasil uji identifikasi dan cemaran memberi hasil yang baik maka dapat dilanjutkan ke penetapan kadar.

# Lampiran 1

## Contoh monografi revisi dalam Suplemen I FI Edisi V

### AMOKSISILIN UNTUK SUSPENSI ORAL Amoxicillin for Oral Suspension

Amoksisilin untuk Suspensi Oral mengandung amoksisilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket. Mengandung satu atau lebih adjuvan, pewarna, perisa, pengawet, penstabil, pemanis dan penstabilisasi yang sesuai.

**Baku pembanding** Amoksisilin BPFi, tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Merupakan bentuk trihidrat. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya pada lemari pembeku.

**Identifikasi** Waktu retensi puncak utama kromatogram Larutan uji sesuai dengan Larutan baku seperti yang diperoleh pada Penetapan kadar.

**pH** <1071> Antara 5,0 dan 7,5; lakukan penetapan menggunakan suspensi yang dikonstitusikan seperti yang tertera pada etiket.

#### Hilangkan persyaratan:

**Air** <1031> Metode I Tidak lebih dari 3,0%; kecuali dinyatakan kandungan amoksisilin yang tertera pada etiket, 80 mg per ml larutan suspensi: tidak lebih dari 4,0%.

**Volume terpindahkan** <1261> Memenuhi syarat.

**Keseragaman sediaan** <911> Memenuhi syarat untuk padatan yang dikemas dalam wadah dosis tunggal.

#### Tambahkan persyaratan:

**Uji batas mikroba** <51> Angka lempeng total tidak lebih dari 1000 koloni per g, dan angka total kapang dan khamir tidak lebih dari 100 koloni per g.

**Penetapan kadar** Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti yang tertera pada Kromatografi <931>.

**Pengencer, Fase gerak dan Larutan baku** Lakukan seperti tertera pada Penetapan kadar dalam Amoksisilin.

**Larutan uji** Konstitusikan amoksisilin untuk suspensi oral seperti tertera pada etiket, bebas gelembung udara. Encerkan suspensi dengan Pengencer hingga kadar lebih kurang 1 mg per ml. Saring melalui penyaring dengan porositas 1  $\mu$ m atau lebih halus. Gunakan filtrat dalam waktu 6 jam.

**Sistem kromatografi** Lakukan seperti tertera pada Kromatografi <931>. Kromatograf cair kinerja tinggi

dilengkapi dengan detektor 230 nm dan kolom 4 mm  $\times$  25 cm berisi bahan pengisi L1 dengan ukuran partikel 10  $\mu$ m. Laju alir lebih kurang 1,5 ml per menit. Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku, rekam respons puncak seperti tertera pada Prosedur; faktor ikutan tidak lebih dari 2,5; dan simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

**Prosedur** Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10  $\mu$ l) Larutan baku dan Larutan uji ke dalam kromatograf. Rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase amoksisilin,  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  dalam suspensi dengan rumus:

$$\left( \frac{C_s}{C_U} \right) \left( \frac{r_U}{r_s} \right) \times P \times F \times 100$$

$C_s$  adalah kadar Amoksisilin BPFi dalam mg per ml Larutan baku;  $C_U$  adalah kadar amoksisilin dalam mg per ml Larutan uji;  $r_U$  dan  $r_s$  berturut-turut adalah respons puncak Larutan uji dan Larutan baku;  $P$  adalah potensi amoksisilin dalam  $\mu$ g per mg Amoksisilin BPFi;  $F$  adalah faktor konversi 0,001 mg per  $\mu$ g.

**Wadah dan penyimpanan** Dalam wadah tertutup rapat, pada suhu ruang terkendali.



[pom.go.id](http://pom.go.id) 

[@bpom\\_id](https://twitter.com/bpom_id) 

[@bpom\\_id](https://www.instagram.com/bpom_id) 

[bpom.official](https://www.facebook.com/bpom.official) 

Badan POM RI 