



PT. PHAROS INDONESIA

Nomor Metoda Analisa Produk Jadi : AD.PJ.01.207.01

Judul Metoda Analisa Produk Jadi : Aztrin 500 mg Dry Injection

Tanggal Berlaku : 26 NOV 2024

Nomor Metoda Analisa Produk Jadi Edisi Sebelumnya : AD.PJ.01.207.00

Tanggal Berlaku Edisi Sebelumnya : 25 Oktober 2022

Jumlah Halaman : 7 Halaman (diluar lembar pengesahan ini dan lembar sejarah perubahan)

Referensi :

1. Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", halaman 138-147.
2. Farmakope Indonesia Edisi VI, "<911> Keceragaman Sediaan", Hal 205 - 208.
3. Internal Procedures.
4. Internal Specifications.

Pengesahan Dokumen

	Nama	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
Disusun Oleh	Dinar Putri K	AD Staff		21/10/24
	Cahya Krisanti	Mikro Staff		23/10/24
Disetujui Oleh	Iin Agreeani Sitohang	AD Manager		23/10/24
	Siswati Ika Daliana	QC Manager		19/11/24
	Agenda Apriana	QC Manager		23/11/24
Disahkan Oleh	Yunita	QA Manager		26/11/24

SEJARAH PERUBAHAN

No. Dokumen	Alasan Perubahan
AD.PJ.01.207.00 (25 Oktober 2022)	- Dokumen baru mengacu pada Farmakope Indonesia VI,2020.
AD.PJ.01.207.01	- Perubahan acuan dari FI VI menjadi Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024,“Azitromisin Untuk Injeksi”, halaman 138-147, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Perubahan metode pada pemeriksaan identifikasi, dari metode LCMS/MS menjadi HPLC, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Perubahan metode pada pemeriksaan kadar, dari metode LCMS/MS menjadi metode HPLC sesuai dengan validasi metode analisa kadar dengan No. : PVA-0089-00.A yang mengacu pada monografi Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024,“Azitromisin Untuk Injeksi”, halaman 138-147, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Menghilangkan pemeriksaan cemaran organik karena sudah tidak tercantum dalam acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, “Azitromisin Untuk Injeksi”, Halaman 138-147, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Menghilangkan pemeriksaan Azitromisin N-Oksid karena pada metode sebelumnya tidak sesuai dengan acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, “Azitromisin Untuk Injeksi”, Halaman 138-147, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Menghilangkan pemeriksaan jumlah partikulat karena telah diwakilkan oleh pemeriksaan bahan partikulat yang mengacu pada ketentuan umum Bahan Partikulat <751>, sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24

Catatan Khusus :

Metode analisa ini dapat digunakan untuk kode produk berikut ini :

1. Aztrin 500 mg Dry Injection

011290

**METODA ANALISA PRODUK JADI**
AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : AD.PJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : AD.PJ.01.207.00
Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 1 dari 7

1. TUJUAN

Sebagai acuan pemeriksaan produk jadi Aztrin 500 mg Dry Injection yang tepat sesuai dengan peruntukannya.

2. PENANGGUNG JAWAB

2.1. *Staff dan Supervisor Departement AD dan QC*, bertanggung jawab dalam melaksanakan metoda analisa ini.

2.2. *Manager Departement AD dan QC* bertanggung jawab atas pelaksanaan metoda analisa ini.

3. TATA LAKSANA**3.1 KOMPOSISI⁴**

Tiap vial mengandung zat aktif :

Azithromycin 500 mg

3.2 PEMERIKSAAN PARAMETER FISIKA, KIMIA DAN MIKROBIOLOGI**3.2.1 Produk Jadi****3.2.1.1 Pemeriksaan Pemerian Sebelum Rekonstitusi³**

1. Tuang sampel ke dalam cawan petri.
2. Periksa pemerian sampel.

3.2.1.2 Pemeriksaan Pemerian Setelah Rekonstitusi³

1. Larutkan sampel dalam vial dengan 4,8 mL larutan *water for injection*, kocok hingga larut. Amati larutan (1).
2. Bandingkan antara larutan tersebut dan pelarutnya dengan volume yang sama.(2)

3.2.1.3 Pemeriksaan pH Setelah Rekonstitusi³

1. Gunakan larutan sampel dari pemeriksaan pemerian setelah rekonstitusi.
2. Lakukan pemeriksaan pH sampel dengan mencelupkan pH meter yang telah terkalibrasi.
3. Amati dan baca angka pH yang terbaca di pH meter.

3.2.1.4 Pemeriksaan Variasi Bobot³

1. Ambil 10 vial secara acak.
2. Bersihkan tiap vial dari *flip off*, aluminium *cap* dan labelnya.
3. Beri tanda pada masing – masing vial dan tutupnya agar tidak tertukar.
4. Timbang satu persatu vial yang masih berisi sampel, catat bobot yang terukur (1).

Metode Analisa
(MoA)

METODA ANALISA PRODUK JADI

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : AD.PJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : AD.PJ.01.207.00
Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 2 dari 7

5. Keluarkan sampel dari vial semaksimal mungkin dengan bantuan spatel, bersihkan tutup karet nya dari sampel.
6. Timbang vial beserta tutup karet yang telah dibersihkan sesuai dengan tanda kemudian catat bobot yang terukur (2).
7. Selisih dari (1) dan (2), merupakan bobot isi vial.
8. Hitung bobot rata-rata dari 10 vial, dengan menggunakan rumus:

$$\frac{\text{Bobot vial berisi sampel (1)} - \text{Bobot vial kosong beserta tutupnya (2)}}{10} \text{ g}$$

Hitung bobot isi tiap vial (mg) dengan rumus :

$$\text{Isi tiap vial (mg)} = A2 - A1$$

Keterangan :

A2 : Bobot vial bertutup beserta isi

A1 : Bobot vial bertutup yang telah dibersihkan

Hitung simpangan bawah (%) dengan rumus :

$$\frac{W1 - W2}{W1}$$

Hitung simpangan atas (%) dengan rumus :

$$\frac{W3 - W1}{W1}$$

Keterangan :

W1 : Bobot teoritis isi vial (g)

W2 : Bobot isi vial terendah (g)

W3 : Bobot isi vial tertinggi (g)



METODA ANALISA PRODUK JADI

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : AD.PJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : AD.PJ.01.207.00
Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 3 dari 7

3.2.1.5 Pemeriksaan Kadar Air (Metode I) ¹

Timbang sejumlah sampel dan lakukan pemeriksaan kadar air dengan menggunakan Metode *Karl Fischer* (Metode I).

3.2.1.6 Pemeriksaan Bahan Partikulat ³

1. Siapkan 10 sampel dan 10 ampul *water for injection*.
2. Rekonstitusikan masing-masing sampel dengan *water for injection* add 4,8 mL.
3. Pastikan kembali pada saat larutan yang sudah terekonstitusi tidak berbuih, karena dapat mempengaruhi hasil yang dihitung sebagai partikulat.
4. Jika terdapat buih, lakukan pipetasi untuk menghilangkan buih tersebut.
5. Lakukan pemeriksaan sampel menggunakan alat *Liquid Particle Counter* LS-20.
6. Catat hasil perhitungan partikel.

3.2.1.7 Pemeriksaan Keseragaman Sediaan ²**Keragaman Bobot ²**

Catatan : Gunakan data hasil pemeriksaan variasi bobot isi vial

Hitung kandungan zat aktif dari masing-masing vial (mg/vial) dengan menggunakan rumus data hasil penetapan kadar. Gunakan rumus berikut :

$$\frac{W1 \times \%}{W2}$$

Keterangan:

W1 : Bobot isi tiap vial (mg)

W2 : Bobot isi rata-rata 10 vial (mg)

% : Kadar zat aktif dalam sediaan



METODA ANALISA PRODUK JADI

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : AD.PJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : AD.PJ.01.207.00
Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 4 dari 7

Perhitungan Acceptance ValueHitung *Acceptance Value* (AV) dengan rumus:

$$AV = [M - \bar{X}] + k.s$$

$$AV \leq L1$$

Keterangan :

- Hitung nilai $\bar{X}$ dan s
- Tentukan nilai M menggunakan tabel berikut :

Variabel	Definisi	Kondisi	Nilai
M (kasus 1) yang digunakan $T \leq 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$ maka $M = \bar{X}$	$AV = ks$
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$ maka $M = 98,5\%$	$AV = 98,5\% - \bar{X} + ks$
		Jika $\bar{X} > 101,5\%$ maka $M = 101,5\%$	$AV = \bar{X} - 101,5\% + ks$

Keterangan : M = Nilai rujukan sesuai kandungan rata-rata $\bar{X}$ = Kandungan rata-rata (%) k = Konstanta penerimaan (2,4 jika sampel 10, 2,0 jika sampel 30) s = Simpangan baku sampel $L1$ = Nilai penerimaan maksimum (15) T = Kandungan yang diklaim (%)**3.2.1.8 Pemeriksaan Identifikasi Azithromycin¹****Metode HPLC¹****Catatan :** Gunakan larutan standar dan sampel pada pemeriksaan kadar.

Pada saat pemeriksaan kadar, waktu retensi puncak utama kromatogram larutan sampel sesuai dengan larutan standar seperti yang diperoleh pada penetapan kadar.



METODA ANALISA PRODUK JADI

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : AD.PJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : AD.PJ.01.207.00
Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 5 dari 7

3.2.1.9. Pemeriksaan Kadar Azithromycin ¹Metode HPLC ¹

Sistem Kromatografi

Instrumen	: HPLC
Kolom	: L67, 4,6-mm × 150-mm ; 5 µm
Guard Kolom	: L67, 4,6-mm × 10-mm; 5 µm
Suhu Kolom	: 40°C
Fase Gerak	: Dapar kalium fosfat : Asetonitril (52:48)
Laju Alir	: 1,0 mL/menit
Detektor	: UV 215 nm
Volume Injeksi	: 15 µL
Suhu Autosampler	: 15 °C
Waktu Retensi (<i>Retention Time</i>)	: ± 14 menit
Waktu Analisa (<i>Run Time</i>)	: 20 menit
Pelarut	: Asetonitril : <i>Purified water</i> (52:48)

Pembuatan Larutan (Larutan dapat dibuat sesuai dengan kebutuhan)

Dapar Kalium Fosfat

Timbang 6,7 g kalium fosfat dibasa P, masukkan ke dalam labu ukur 1000 mL. Tambahkan *purified water* ± 750 mL kemudian kocok hingga larut. Tambahkan *purified water* hingga tanda batas dan kocok hingga homogen.

Larutan 10 N kalium hidroksida

Timbang 56,1 g kalium hidroksida, masukkan ke dalam labu ukur 100 mL. Tambahkan *purified water* ± 75 mL kemudian kocok hingga larut. Tambahkan *purified water* hingga tanda batas dan kocok hingga homogen.

Fase Gerak = Dapar kalium fosfat : Asetonitril (52:48)

Untuk membuat 1000 mL fase gerak, campurkan 520 mL Dapar Kalium Fosfat dan 480 mL Asetonitril. Atur pH hingga $11,0 \pm 0,1$ dengan larutan 10 N kalium hidroksida. Saring fase gerak dengan *microfilter regenerated cellulose* 0,45 µm kemudian degass selama kurang lebih 15 menit.

Pelarut

Untuk membuat 1000 mL pelarut, campurkan 520 mL asetonitril dan 480 mL *purified water*, homogenkan.

Metode Analisa
(MoA)

METODA ANALISA PRODUK JADI

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : AD.PJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : AD.PJ.01.207.00
Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 6 dari 7

Pembuatan Larutan Resolusi

1. Timbang seksama 10 mg Azaerythromycin A RS dan 10,05 mg Azithromisin dihidrat BPFI, masukkan ke dalam labu ukur 10 mL.
2. Tambahkan 5,2 mL asetonitril, kemudian kocok hingga larut.
3. Tambahkan *purified water* hingga tanda batas, kemudian kocok hingga homogen ($C_u = 1$ mg/mL).

Pembuatan Larutan Standar

1. Timbang 20,96 mg Azithromisin dihidrat BPFI setara dengan 20 mg Azithromycin, masukkan ke dalam labu ukur 20 mL.
2. Tambahkan 11,6 mL asetonitril, kemudian kocok hingga larut.
3. Tambahkan *purified water* hingga tanda batas, kemudian kocok hingga homogen ($C_s = 1$ mg/mL).

Pembuatan Larutan Sampel

1. Rekonstitusi 3 vial Azithromycin 500 mg Dry Injection secara terpisah, masing-masing dengan 4,8 *water for injection*.
2. Gabungkan sampel dengan memindahkan masing-masing vial yg telah di rekonstitusi ke dalam vial yang sesuai, kemudian homogenkan.
3. Pipet 2 mL sampel dan masukkan ke dalam labu ukur 200 mL.
4. Tambahkan pelarut hingga tanda batas, homogenkan ($C_U = \pm 1$ mg/mL)
5. Saring larutan dengan menggunakan *microfilter regenerated cellulose* 0,45 μ m dan masukkan filtrat ke dalam vial LC.

Prosedur

- Replikasi injeksi pelarut sebanyak 2x, larutan resolusi sebanyak 3x, dan larutan standar sebanyak 5x.
- Lakukan kromatografi terhadap larutan resolusi, larutan standar dan larutan sampel, rekam kromatogram dan ukur respons puncak larutan resolusi seperti tertera pada Prosedur :
 - Waktu retensi relatif puncak Azaerythromycin A dan Azithromycin berturut-turut lebih kurang 0,68 dan 1,0
 - Resolusi, R, antara puncak Azaerythromycin A dan Azithromycin tidak kurang dari 2,5
- Rekam kromatogram dan ukur respon puncak larutan standar seperti tertera pada Prosedur :
 - *Theoretical plates* pada larutan standar ≥ 1500
 - *Tailing factor* pada larutan standar 0,9 - 1,5
 - % RSD area pada larutan standar $\leq 2,0\%$



METODA ANALISA PRODUK JADI

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : AD.PJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : AD.PJ.01.207.00
Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 7 dari 7

Perhitungan

$$Kadar (\%) = \left(\frac{r_U}{r_S} \right) \times \left(\frac{C_S}{C_U} \right) \times P$$

Keterangan

 r_U : Respon *peak* Azithromycin dari larutan sampel r_S : Respon *peak* Azithromycin dari larutan standar C_S : Konsentrasi Azithromycin pada larutan standar (mg/mL) C_U : Konsentrasi Azithromycin pada larutan sampel (mg/mL) P : Potensi *as is* Azithromycin WS

3.2.1.10 Pemeriksaan Sterilitas

Prosedur pemeriksaan sterilitas mengacu pada protap dengan nomor P-QC-445.

3.2.1.11 Pemeriksaan Endotoksin

Prosedur pemeriksaan Endotoksin mengacu pada protap dengan nomor P-QC-141.

4. KETERANGAN

Metode Analisa dibuat berdasarkan validasi metode analisa yang telah divalidasi.

No.	Metode Analisa	No. dan Tanggal Laporan Validasi
1	Metode HPLC (Kadar)	PVA-0089-00.A (20 September 2024) LVA-0089-00.A (30 September 2024)

5. JADWAL PENILAIAN KEMBALI

Metoda analisa ditinjau setiap 3 tahun. Jika ada perubahan *new version* dari acuan monografi namun tidak ada perubahan isi maka cukup dengan mengisi form penilaian kembali dokumen metode analisa sesuai lampiran protap No. P-AD-368.

6. DISTRIBUSI

NO	DEPARTEMEN
1	AD PT. Pharos Indonesia
2	QC PT. Pharos Indonesia
3	QC PT. Prima Medika Laboratories

7. AKHIR DARI METODA ANALISA INI

PT. PHAROS INDONESIA  Pharos	Spesifikasi Produk Jadi AZTRIN 500 MG DRY INJECTION	No. : SPJ.01.207.01 Tanggal Berlaku : 26 NOV 2024 Mengganti : SPJ.01.207.00 Tgl : 25 Oktober 2022	
Disusun oleh /Tgl  (Dinar Putri K.) Analytical Development Staff	Disetujui oleh /Tgl  (Lin Agreeani Sitohang) Analytical Development Manager	Hal 1 dari 3	
1. SPESIFIKASI BERLAKU UNTUK KODE PRODUK BERIKUT : 011290/.....			
2. KOMPOSISI Tiap vial mengandung zat aktif : Azithromycin 500 mg			
3. PUSTAKA 1. Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", halaman 138-147. 2. Farmakope Indonesia Edisi VI, "<911> Keseragaman Sediaan", Halaman 2025 - 2028. 3. <i>Internal Specifications</i> .			
4. ANALISIS			
4.1. Produk Jadi			
Jenis Pengujian	Satuan	Persyaratan	Acuan Metode Analisa
Pemerian ³ a. Sebelum Rekonstitusi ³ b. Larutan Terkonstitusi ³	- -	Pemerian a. Sebelum Rekonstitusi : Sampel harus berupa vial berisi serbuk berwarna putih sampai hampir putih dikemas dalam dus berisi 1 vial. b. Larutan Terkonstitusi : (1) Sampel harus berupa padatan melarut sempurna, tidak terlihat meninggalkan residu. (2) Kejernihan larutan terkonstitusi tidak kurang jernih secara signifikan dari WFI dengan volume yang sama.	AD.PJ.01.207.01
pH Setelah Rekonstitusi ¹	-	6,4 – 6,8	AD.PJ.01.207.01
Variasi Bobot ³	%	± 5,0 (Bobot teoritis = 1134,0 mg)	AD.PJ.01.207.01
Kadar Air ¹	%	≤ 2,0	AD.PJ.01.207.01
Bahan Partikulat a. Ukuran partikel ≥ 25 µm ¹ b. Ukuran partikel ≥ 10 µm ¹	partikel/ container partikel/ container	Bahan Partikulat a. ≥ 25 µm : ≤ 600 b. ≥ 10 µm : ≤ 6000	AD.PJ.01.207.01

PT. PHAROS INDONESIA  Pharos	Spesifikasi Produk Jadi AZTRIN 500 MG DRY INJECTION		No. : SPJ.01.207.01 Tanggal Berlaku : 26 NOV 2024 Mengganti : SPJ.01.207.00 Tgl : 25 Oktober 2022
Disusun oleh /Tgl  (Dinar Putri K.) Analytical Development Staff	Disetujui oleh /Tgl  (Lin Agreeani Sitohang) Analytical Development Manager	Hal 2 dari 3	
Jenis Pengujian	Satuan	Persyaratan	Acuan Metode Analisa
Keseragaman Sediaan ¹	-	Keragaman Bobot : AV ≤ 15	AD.PJ.01.207.01
Identifikasi Metode HPLC ¹	-	Identifikasi : Waktu retensi puncak utama kromatogram larutan sampel sesuai dengan larutan standar seperti diperoleh pada penetapan kadar.	AD.PJ.01.207.01
Kadar ¹	%	90,0 - 110,0% Azithromycin dari jumlah yang tertera pada etiket	AD.PJ.01.207.01
Sterilitas ¹	-	Memenuhi syarat sterilitas (steril)	P-QC-445
Endotoksin Bakteri ¹	Unit Endotoksin FI per mg Azithromycin	≤ 0,7	P-QC-141
Kebocoran ^{3*}	-	Tidak Bocor	P-QC-601
Catatan : * Data diambil dari hasil pemeriksaan IPC			
5. RIWAYAT PERUBAHAN			
No. Dokumen	Perubahan		
SPJ.01.207.00 (25 Oktober 2022)	- Dokumen baru mengacu pada monografi FI VI Hal 258 – 260.		
SPJ.01.207.01	- Perubahan acuan dari FI VI menjadi Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, “Azitromisin Untuk Injeksi”, halaman 138-147, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Perubahan metode pada pemeriksaan identifikasi, dari metode LCMS/MS menjadi HPLC, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Perubahan metode pada pemeriksaan kadar, dari metode LCMS/MS menjadi metode HPLC sesuai dengan validasi metode analisa kadar dengan No. : PVA-0089-00.A yang mengacu pada monografi Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, “Azitromisin Untuk Injeksi”, halaman 138-147, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24		

PT. PHAROS INDONESIA  Pharos	Spesifikasi Produk Jadi AZTRIN 500 MG DRY INJECTION	No. : SPJ.01.207.01 Tanggal Berlaku : 26 NOV 2024 Mengganti : SPJ.01.207.00 Tgl : 25 Oktober 2022
Disusun oleh /Tgl  (Dinar Putri K.) Analytical Development Staff	Disetujui oleh /Tgl  (Lin Agreeani Sitohang) Analytical Development Manager	Hal 3 dari 3
No. Dokumen	Perubahan	
SPJ.01.207.01	- Menghilangkan pemeriksaan cemaran organik karena sudah tidak tercantum dalam acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", Halaman 138-147, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Menghilangkan pemeriksaan Azitromisin N-Oksid karena pada metode sebelumnya tidak sesuai dengan acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", Halaman 138-147, perubahan tersebut sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24 - Menghilangkan pemeriksaan jumlah partikulat karena telah diwakilkan oleh pemeriksaan bahan partikulat yang mengacu pada ketentuan umum Bahan Partikulat <751>, sesuai dengan KP No. : 236/KP/X/24	



PT. PHAROS INDONESIA

LAPORAN PEMERIKSAAN PRODUK JADI

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : LPJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : LPJ.01. 207.00

Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 1 dari ...

Blanko dapat digunakan untuk kode produk berikut : 011290/.....

No. Batch / Lot produksi :

Jumlah sampel : - Produk Jadi :

Container

JENIS PEMERIKSAAN

HASIL

SYARAT

1. Produk Jadi

1. Pemerian a. Sebelum Rekonstitusi ³ b. Larutan Terkonstitusi ³	1. Pemerian a. Sebelum Rekonstitusi b. Larutan Terkonstitusi (1) (2)	1. Pemerian a. Sebelum Rekonstitusi : Sampel harus berupa vial berisi serbuk berwarna putih sampai hampir putih dikemas dalam dus berisi 1 vial. b. Larutan Terkonstitusi : (1) Sampel harus berupa padatan melarut sempurna, tidak terlihat meninggalkan residu. (2) Kejernihan larutan terkonstitusi tidak kurang jernih secara signifikan dari WFI dengan volume yang sama.
2. pH Setelah Rekonstitusi ¹	2.	2. 6,4 – 6,8
3. Variasi Bobot ³	3. (–) % (+) %	3. ± 5,0% (Bobot teoritis = 1134,0 mg)
4. Kadar Air ¹	4. %	4. ≤ 2,0%
5. Bahan Partikulat ¹ a. Ukuran partikel ≥ 25 µm ¹ b. Ukuran partikel ≥ 10 µm ¹	5. Bahan Partikulat a. ≥ 25 µm : partikel/container b. ≥ 10 µm : partikel/container	5. Bahan Partikulat a. ≥ 25 µm : ≤ 600 partikel/container b. ≥ 10 µm : ≤ 6000 partikel/ container
6. Keseragaman Sediaan ¹	6. Keragaman Bobot (1) % (6) % (2) % (7) % (3) % (8) % (4) % (9) % (5) % (10) % $\bar{X}$: % k : 2,4 s : % M : % AV =	6. Keragaman Bobot AV ≤ 15 Catatan : Jika <i>acceptance value</i> > 15 lakukan pengujian dengan tambahan 20 sampel. k = 2,0 Syarat : <i>Acceptance value</i> ≤ 15, tidak ada satupun kadar sampel yang kurang dari 0,75M dan tidak satupun kadar sampel yang lebih besar dari 1,25M



PT. PHAROS INDONESIA

LAPORAN PEMERIKSAAN PRODUK JADI

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

No. : LPJ.01.207.01

Tanggal Berlaku :

26 NOV 2024

Mengganti : LPJ.01. 207.00

Tgl : 25 Oktober 2022

Hal 2 dari ...

JENIS PEMERIKSAAN	HASIL	SYARAT
7. Identifikasi Metode HPLC ¹	7.	7. Waktu retensi puncak utama kromatogram larutan uji sesuai dengan larutan baku seperti diperoleh pada penetapan kadar.
8. Kadar ¹	8. Kadar = %	8. 90,0 - 110,0% Azithromycin dari jumlah yang tertera pada etiket
9. Sterilitas ¹	9.	9. Memenuhi syarat sterilitas (steril)
10. Endotoksin Bakteri ¹	10.	10. $\leq 0,7$ Unit Endotoksin FI per mg Azithromycin.
11. Kebocoran ^{3*}	11.	11. Tidak bocor
Catatan: * Diambil dari data pemeriksaan IPC Jika dibutuhkan halaman tambahan maka digunakan halaman di balik LPJ ini.		
Referensi : 1. Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", halaman 138-147. 2. Farmakope Indonesia Edisi VI, "<911> Keseragaman Sediaan", Halaman 2025 - 2028. 3. <i>Internal Specifications.</i>		
ANALIS	DITERIMA	DITOLAK
Nama :	Nama :	Nama :
Paraf :	Paraf :	Paraf :
Tgl :	Tgl :	Tgl :

AZITROMISIN UNTUK INJEKSI

Azithromycin for Injection

Azitromisin Untuk Injeksi adalah campuran steril serbuk kering Azitromisin dan zat penstabil yang sesuai. Azitromisin untuk injeksi mengandung Azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Perubahan

Baku pembanding *Azitromisin BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Azaeritromisin A BPFI*; Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya, dalam lemari pembeku. *Azitromisin N-Oksid BPFI*; *N-Demetilazitromisin BPFI*; *Desosaminilazitromisin BPFI*, Simpan dalam wadah tertutup rapat dalam lemari pendingin; *Endotoksin BPFI*; [Catatan Bersifat pirogenik, penanganan vial dan isi harus hati-hati untuk menghindari kontaminasi] Rekonstitusi seluruh isi, simpan larutan dalam lemari pendingin dan gunakan dalam waktu 14 hari. Simpan vial yang belum dibuka dalam lemari pembeku.

Perubahan

Identifikasi

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

B. Spektrum serapan inframerah zat menggunakan reflektansi total teratenuasi (RTA), pada bilangan gelombang 3800 hingga 650 cm^{-1} , menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang 900, 995, 1165, 1376, 1456, 1725, dan 2936 cm^{-1} yang sama seperti pada *Larutan baku*

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFI*, encerkan dan larutkan dengan *asetonitril P* hingga kadar 25 mg per mL. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, diamkan hingga pelarut menguap.

Larutan uji Timbang saksama sejumlah zat, encerkan dan larutkan dengan *asetonitril P* hingga kadar setara dengan 25 mg per mL azitromisin. Saring menggunakan penyaring yang sesuai, diamkan hingga pelarut menguap.

Perubahan

Endotoksin bakteri <201> Memenuhi syarat.

Perubahan

Sterilitas <71> Memenuhi syarat.

Keseragaman sediaan <911> Memenuhi syarat.

Tambahkan persyaratan

pH <1071> Antara 6,4 dan 6,8, lakukan penetapan menggunakan larutan terekonstitusi sesuai yang tertera pada etiket.

Air <1031> Metode I Tidak lebih dari 2,0%.

Bahan partikulat <751> Memenuhi syarat.

Perubahan

Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin

[Catatan Uji batas Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin bukan untuk menetapkan cemaran aminoazitromisin, analog formamido, analog metilformamido, dan 3'-de(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin. Jika cemaran ini merupakan bagian dari profil cemaran, maka Uji batas Aminoazitromisin, Analog Formamido, Analog Metilformamido, dan 3'-De(Dimetilamino)-3'-Oksoazitromisin perlu dilakukan sebagai tambahan pada Uji batas Azitromisin N-oksida, Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin] Masing-masing cemaran spesifik tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah Kalium fosfat dibasa P larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,5 g per L.

Fase gerak Buat campuran Dapar-asetonitril P (77:23). Atur pH hingga $10,55 \pm 0,05$ dengan penambahan kalium hidroksida 5 N. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut Kesesuaian sistem seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Larutan baku persediaan Timbang saksama masing-masing sejumlah Azitromisin N-Oksida BPFI, Desosaminilazitromisin BPFI, N-Demetilazitromisin BPFI dan Azitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan asetonitril P hingga kadar berturut-turut lebih kurang 50; 45; 160 dan 160 µg per mL. Jika perlu sonikasi untuk melarutkan.

Larutan baku Pipet sejumlah volume *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar azitromisin N-oksida, desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin, dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 1; 0,9; 3,2 dan 3,2 µg per mL.

Larutan uji Pipet sejumlah zat, larutkan dan encerkan dengan *Fase gerak* hingga kadar setara dengan 0,3 mg per mL azitromisin.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama diatur pada $+0,70 \pm 0,05$ V dan elektroda kedua diatur pada $+0,82 \pm 0,05$ V; dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L49 dengan ukuran partikel 3 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu "autosampler" pada 5°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: faktor ikutan untuk puncak azitromisin dan N-demetilazitromisin berturut-turut tidak lebih dari 2,0 dan 2,6; simpangan baku relatif untuk puncak azitromisin N-oksida, desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 10,0%. [Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 50 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam tablet dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right)\left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times P \times 100$$

r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak masing-masing cemaran dalam *Larutan uji* dan *Larutan baku*; C_s adalah kadar Azitromisin N-Oksida BPFI, Desosaminilazitromisin BPFI, N-Demetilazitromisin BPFI atau Azitromisin BPFI dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; P adalah potensi masing-masing cemaran baku pembanding dalam mg per mg.

Tabel

Nama	Waktu Retensi	Batas
	Relatif	(%)
Azitromisin N-oksida	0,17	1,0
Desosaminilazitromisin	0,27	0,3
Eritromisin A oksima*	0,35	-
N-Demetilazitromisin	0,50	1,0
Azaeritromisin A*	0,85	-
Azitromisin	1,00	-

Abaikan cemaran yang kurang dari 0,05%

*Cemaran yang diuji pada sediaan obat, tidak untuk dilaporkan, hanya sebagai informasi.

Tambahkan persyaratan

Aminoazitromisin, Analog Formamido, Analog Metilformamido, dan 3'-De(Dimetilamino)-3'-Oksoazitromisin (Jika ada) Masing-masing cemaran spesifik, cemaran tidak spesifik dan jumlah seluruh cemaran tidak lebih dari batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar Timbang saksama sejumlah Kalium fosfat dibasa P larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 3,5 g per L.

Fase gerak Buat campuran **Dapar-asetonitril P** (54:46). Atur pH hingga 11,0±0,1 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (54:46).

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah **Desosaminilazitromisin BPFI**, **N-Demetilazitromisin BPFI**, **Azitromisin BPFI**, larutkan dan encerkan dengan **asetonitril P** hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,09; 0,21 dan 0,30 mg per mL.

Larutan baku Pipet sejumlah volume **Larutan baku persediaan** secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan **Pengencer** hingga kadar **Desosaminilazitromisin**, **N-Demetilazitromisin**, **Azitromisin** berturut-turut lebih kurang 1,8; 4,2 dan 6,0 µg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi 3 vial secara terpisah seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi semua vial yang telah direkonstitusi. Pipet sejumlah volume larutan, encerkan dengan **Pengencer** hingga kadar setara dengan 0,6 mg per mL **azitromisin**. Suntikkan larutan segera setelah dibuat.

Blangko Gunakan **Pengencer**

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama diatur pada $+0,70 \pm 0,05$ V dan elektroda kedua diatur pada $+0,82 \pm 0,05$ V; dan kolom 4,6 mm x 25 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 μ m, serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 μ m. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°, suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: resolusi, *R*, antara puncak desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin tidak kurang dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak azitromisin tidak lebih dari 1,5; dan simpangan baku relatif untuk puncak azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%. [Catatan Waktu retensi relatif seperti tertera pada Tabel]

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 μ L) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Abaikan puncak yang sesuai *Blangko*. Hitung persentase masing-masing cemaran dalam Injeksi dengan rumus:

$$\left(\frac{r_i}{r_s}\right) \left(\frac{C_s}{C_u}\right) \times P \times F \times 100$$

r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; *r_s* adalah respons puncak Azitromisin BPFi dari *Larutan baku*; *C_s* adalah kadar Azitromisin BPFi dalam mg per mL *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *P* adalah potensi Azitromisin BPFi dalam μ g per mg; *F* adalah faktor konversi 0,001 mg per μ g.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
Eritromisin A iminoeter*	0,2	-
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)+3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin (analog formamido)	0,25	1,0
Azitromisin F*	0,30	-

Nama	Waktu Retensi	Batas
	Relatif	(%)
Desosaminilazitromisin**	0,31	-
3'-N-demetil-3'-N-formilazitromisin (analog metilformamido)	0,32	1,0
N-Demetilazitromisin**	0,35	-
Eritromisin A oksima*	0,42	-
Azaeritromisin A*	0,63	-
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,72	1,0
3'-N-demetil-3'-N-[(4-metilfenil)sulfonil]azitromisin*	0,85	-
Azitromisin	1,00	-
Azitromisin B (3-Deoksiazitromisin)*	1,64	-
Cemaran lain tidak spesifik	-	0,2
Total cemaran***	-	3,0

*Cemaran yang diuji pada sediaan obat, tidak untuk dilaporkan, hanya sebagai informasi.

**Cemaran diuji menggunakan Uji Batas Azitromisin N-Oksida, Desosaminilazitromisin, dan N-Demetilazitromisin dan hanya sebagai informasi.

***Total cemaran termasuk Desosaminilazitromisin dan N-Demetilazitromisin.

Hilangkan persyaratan

Cemaran organik Masing-masing cemaran spesifik, cemaran tidak spesifik dan jumlah seluruh cemaran tidak melebihi batas yang tertera pada Tabel. Lakukan penetapan dengan cara Kromatografi cair kinerja tinggi seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Dapar kalium fosfat 0,02 Larutkan 3,48 g Kalium fosfat dibasa P dalam air hingga 1000 mL, saring melalui penyaring dengan porositas 0,45 µm.

Fase gerak Buat campuran *Dapar kalium fosfat 0,02 M -asetonitril P* (54:46). Atur pH hingga 11,0 dengan penambahan kalium hidroksida 10 N. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada Kromatografi <931>.

Pengencer Buat campuran air-asetonitril P (54:46).

Blangko Gunakan Pengencer.

Larutan baku persediaan Timbang saksama sejumlah Desosaminilazitromisin BPFI, N-Demetil-azitromisin BPFI, Azitromisin BPFI, larutkan dan encerkan dengan *asetonitril P* hingga kadar berturut-turut lebih kurang 0,09; 0,21 dan 0,30 mg per mL.

Larutan baku Encerkan *Larutan baku persediaan* secara kuantitatif dan jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar *Desosaminilazitromisin BPFI*, *N-Demetilazitromisin BPFI*, *Azitromisin BPFI* berturut-turut lebih kurang 1,8; 4,2 dan 0,6 µg per mL.

Larutan uji Secara terpisah rekonstitusi 3 vial, seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi dan jika perlu secara bertahap dengan *Pengencer* hingga kadar azitromisin 0,6 mg per mL, berdasarkan yang tertera pada etiket. Larutan ini harus segera disuntikkan.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi detektor elektrokimia amperometrik menggunakan sepasang elektroda karbon kaca yang dioperasikan dalam sistem oksidatif, dengan elektroda pertama yang diatur pada $+0,70 \pm 0,05$ V dan elektroda kedua yang diatur pada $+0,82 \pm 0,05$ V dan arus latar belakang dioptimasi hingga 95 ± 25 nA; dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm, serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi L67 dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40°, suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif seperti ditunjukkan pada *Tabel*; resolusi, *R*, antara puncak desosaminilazitromisin dan N-demetilazitromisin tidak lebih dari 1,5; faktor ikutan untuk puncak desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin tidak lebih dari 1,5; efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis untuk puncak azitromisin; dan simpangan baku relatif untuk puncak desosaminilazitromisin, N-demetilazitromisin dan azitromisin pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 5%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 25 µL) *Larutan baku*, *Blangko* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur semua respons puncak. Hitung persentase dari Desosaminilazitromisin dalam Injeksi Azitromisin dengan rumus:

$$100P \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

P adalah potensi, dalam mg per mg, *Desosaminilazitromisin BPFI*; *C_s* adalah kadar *Desosaminilazitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *C_u* adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; *r_i* dan *r_s* berturut-turut adalah respons puncak

desosaminilazitromisin *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase dari N-demetilazitromisin dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100P \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

Padalah potensi N-Demetilazitromisin BPFi dalam mg per mg; C_s adalah kadar N-Demetilazitromisin BPFi dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i dan r_s berturut-turut adalah respons puncak N-demetilazitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*. Hitung persentase masing-masing senyawa sejenis lain, termasuk cemaran yang tidak diketahui dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_i}{r_s} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi Azitromisin BPFi dikonversikan dari µg per mg menjadi mg per mg Azitromisin BPFi; C_s adalah kadar Azitromisin BPFi dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_i adalah respons puncak masing-masing cemaran dari *Larutan uji*; dan r_s adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan baku*. Cemaran spesifik dan yang tidak diketahui memenuhi batas yang tertera pada Tabel. Abaikan setiap puncak yang setara dengan puncak *Blanko*.

Tabel

Nama	Waktu Retensi Relatif	Batas (%)
3'-(N,N-didemetil)azitromisin (aminoazitromisin)+3'-(N,N-didemetil)-3'-N-formilazitromisin	0,25	1,0
Desosaminilazitromisin	0,31	0,3
3'-N-demetil-3'-N-formilazitromisin	0,32	1,0
N-Demetilazitromisin	0,35	1,0
3'-De(dimetilamino)-3'-oksoazitromisin	0,72	1,0
Azitromisin	1,00	-
Cemaran yang tidak diketahui	-	0,20
Total cemaran	-	3,0

Syarat lain Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

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

Dapar kalium fosfat Larutkan lebih kurang 6,7 g *Kalium fosfat dibasa P* dalam 1000 mL air. Saring melalui penyaring dengan porositas 0,45µm.

Fase gerak Buat campuran *Dapar kalium fosfat - asetonitril P* (52:48), atur pH hingga 11,0 dengan penambahan *kalium hidroksida 10 N*. Saring dan awaudarkan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti tertera pada *Kromatografi <931>*.

Pengencer Buat campuran *asetonitril P-air* (52:48).

Larutan resolusi Timbang saksama sejumlah *Azaeritromisin A BPFi* dan *Azitromisin BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* hingga 52% volume labu dan encerkan dengan air hingga kadar masing-masing lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan baku Timbang saksama sejumlah *Azitromisin BPFi*, masukkan ke dalam labu tentukur yang sesuai. Larutkan dalam *asetonitril P* hingga 52% volume labu dan encerkan hingga kadar lebih kurang 1 mg per mL.

Larutan uji Rekonstitusi 3 vial secara terpisah, seperti yang tertera pada etiket. Campurkan isi dari semua vial yang telah direkonstitusi. Encerkan larutan terkonstitusi secara kuantitatif jika perlu bertahap dengan *Pengencer* hingga diperoleh larutan dengan kadar azitromisin lebih kurang 1 mg per mL, sesuai yang tertera pada etiket.

Sistem kromatografi Lakukan seperti tertera pada *Kromatografi <931>*. Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 215 nm dan kolom 4,6 mm x 15 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm serta kolom pelindung 4,6 mm x 1 cm berisi bahan pengisi *L67* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Pertahankan suhu kolom pada 40° dan suhu "autosampler" pada 15°. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan resolusi*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*: waktu retensi puncak azaeritromisin A dan azitromisin berturut-turut lebih kurang 0,68 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak azaeritromisin A dan azitromisin tidak kurang dari 2,5. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku* dan ukur respons puncak seperti tertera pada *Prosedur*, efisiensi kolom tidak kurang dari 1500 lempeng teoritis; faktor ikutan tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,5; simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 15 μ L) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung persentase azitromisin, $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$, dari jumlah yang tertera pada etiket dalam injeksi azitromisin dengan rumus:

$$100 \left(\frac{P}{1000} \right) \left(\frac{C_s}{C_u} \right) \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

$P/1000$ adalah potensi azitromisin, dikonversikan dari μ g per mg menjadi mg per mg *Azitromisin BPFI*; C_s adalah kadar *Azitromisin BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; C_u adalah kadar azitromisin dalam mg per mL *Larutan uji* berdasarkan jumlah yang tertera pada etiket; r_u dan r_s berturut-turut adalah respons puncak azitromisin dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

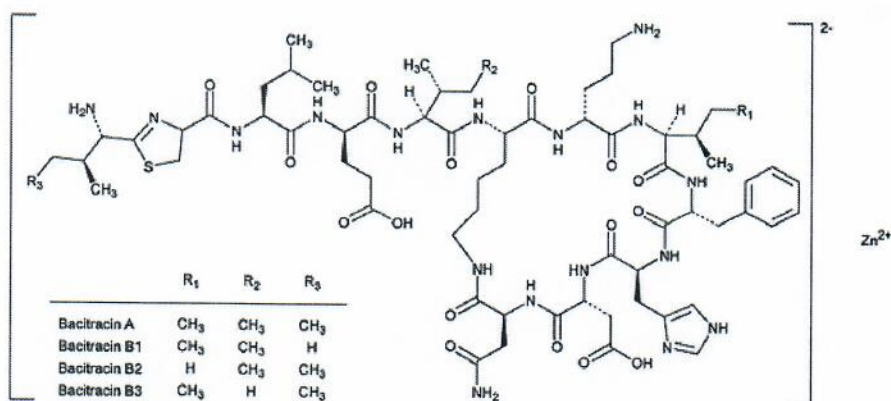
Wadah dan penyimpanan Simpan dalam *wadah untuk padatan steril* seperti tertera pada *Injeksi* dan simpan pada suhu ruang terkendali.

Penandaan Memenuhi syarat seperti tertera pada *Injeksi*.

BASITRASIN ZINK

Bacitracin Zinc

Tambahkan



Kompleks basitrasin zink [1405-89-6]

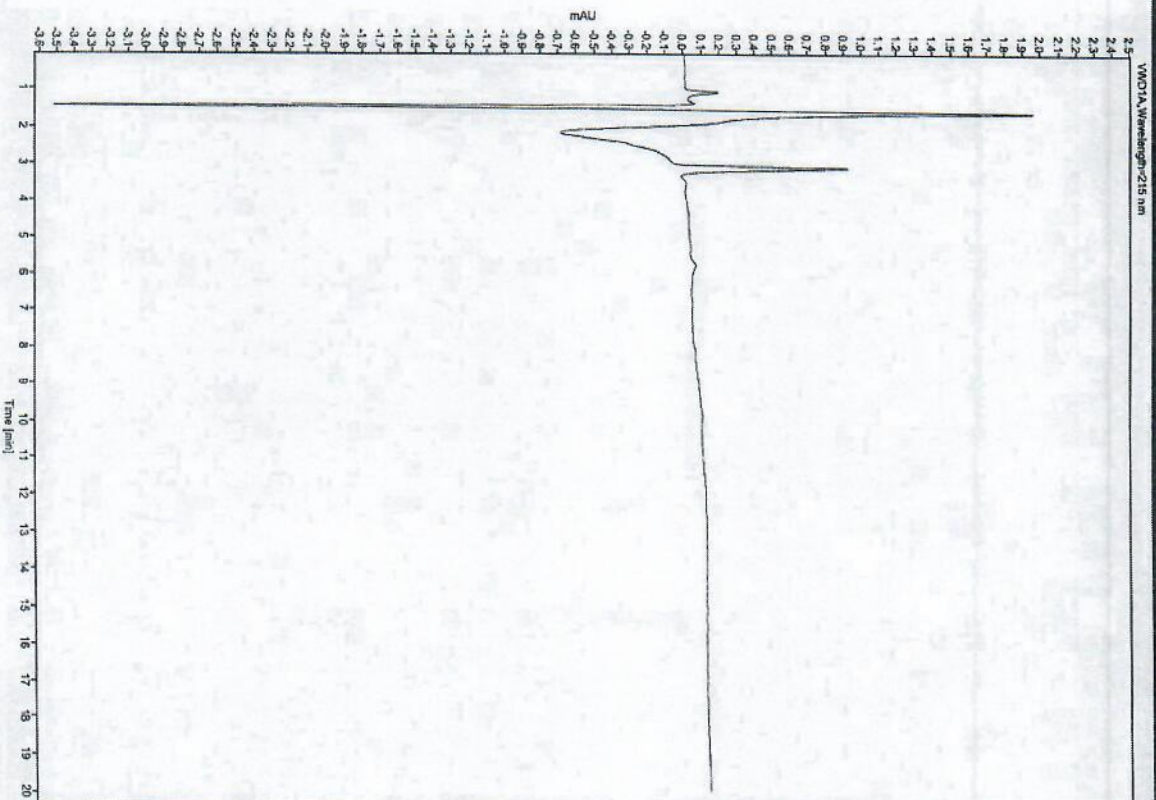
Cross Sequence Summary Report



Cross Sequence Summary Report



Data file: D:\CDSP\Project\Aztrm Dry Injection\Results\Aztrm D1\250924 VMA Kadar Aztrm
 Sample name: Polard
 Instrument: LC 1260 Int II
 Acq. method: Aztronisn Injekt_Kadar
 FTM.amx
 Analysis method: Kadar pmx
 Column: Shodex Asahpak ODP-50 4D 4.6 mm x
 150 mm; 5µm
 Serial #: R42C0034



1/6 28/09/24
 Yait

Cross Sequence Summary Report



Cross Sequence Summary Report



Data file:

D:\CDSP\Projects\Azithr Dry Injection\Results\Azithr.DI\2024-09-24 Azithr Injection
Kadar FIM\rshtl2024-09-24 22-02-22+07-00-03.dlx

Sample name:

LKS

Instrument:

LC 1260 Int II

Acq. method:

Azithromisin Injection_Kadar
FIM\amx

Analysis method:

*Kadar.pmx

Column:

Shodex Asahiapak ODP-50 4D 4.6 mm x
150 mm, 5µm

Serial #:

R4200034

Name:

Azithromycin A

Name	RT	Area	Tailing Factor	Theoretical Plates	Peak Resolution USP
------	----	------	----------------	--------------------	------------------------

LKS

9.460 554.9598 1.5 1593

LKS

9.448 565.6701 1.5 1621

LKS

9.443 566.5568 1.5 1643

Mean 565.7289

Std.Dev. 0.8001

%RSD 0.1414

Name:

Azithromycin

Name	RT	Area	Tailing Factor	Theoretical Plates	Peak Resolution USP
------	----	------	----------------	--------------------	------------------------

LKS

14.376 912.5865 1.3 2228

LKS

14.368 911.5752 1.3 2253

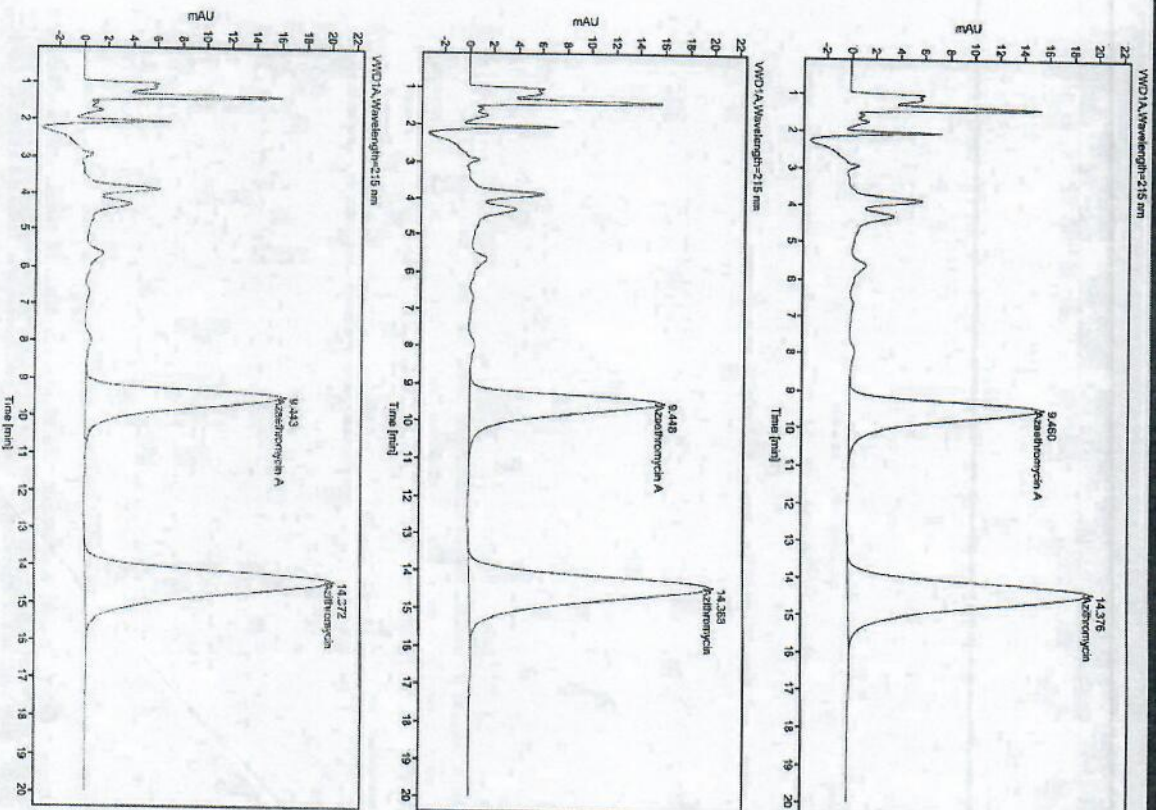
LKS

14.372 918.8177 1.3 2269

Mean 914.3271

Std.Dev. 3.9218

%RSD 0.4289



Cross Sequence Summary Report



Cross Sequence Summary Report



Data File:

D:\CD\Projects\Azrin Dry Injection\Results\Azrin DI\2024-09-24 Azrin Injeksi
Kadar FIML\SM\2024-09-25 01-30-23-07-00-13.d

Sample name:

Presisi

Instrument:

LC 1260 Int II

Acq. method:

Azirimisin Injeksi_Kadar
FIMLamx

Analysis method:

*Kadar.pmx

Column:

Shodex Asahpak ODP-50 4D 4.5 mm x
150 mm; Sijm

Serial #:

R4220034

Name:	Name	RT	Area	Tailing Factor	Theoretical Plates
Presisi	Azirimisin	14.432	909.8381	1.30	2399
Presisi		14.436	898.2265	1.30	2420
Presisi		14.443	902.3868	1.30	2430
Presisi		14.448	898.0337	1.30	2447
Presisi		14.449	896.7368	1.30	2463
Presisi		14.453	894.4167	1.29	2481
	Mean		899.9564		
	Std.Dev.		5.5369		
	%RSD		0.6152		

VWD1A.Wavelength=215 nm



VWD1A.Wavelength=215 nm



VWD1A.Wavelength=215 nm



VWD1A.Wavelength=215 nm



VWD1A.Wavelength=215 nm



VWD1A.Wavelength=215 nm



Cross Sequence Summary Report



Cross Sequence Summary Report



Data file:

D:\CDSP\Project\Azithr Dry Injection\Results\Azithr.DN2024-09-24_Azithr_Injeksi_Kadar.FTM\refit2024-09-24_23-25-36-07-00-07.d

Sample name:

St Azithromisin

Instrument:

LC 1280 Int II

Acq. method:

Azithromisin Injeksi_Kadar FTM.amx

Analyte method:

*Kadar.pmx

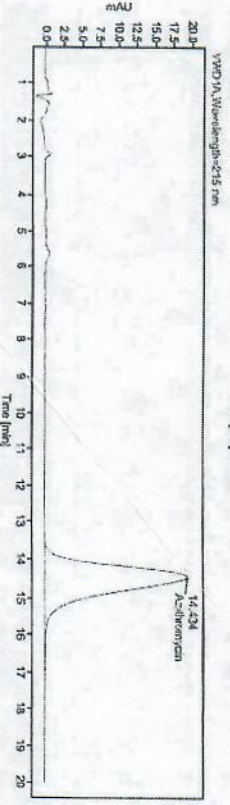
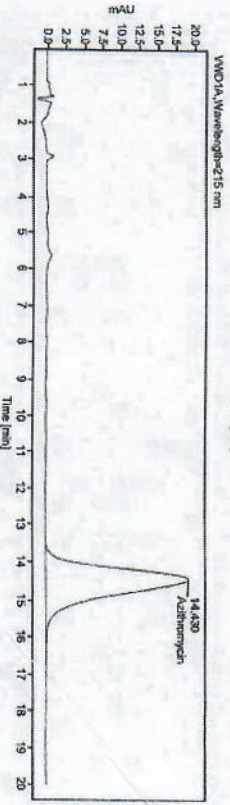
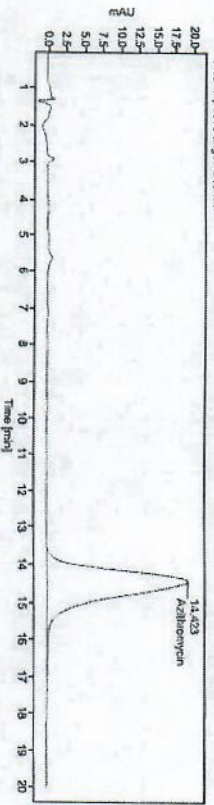
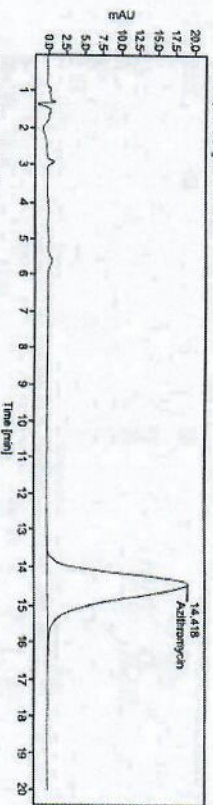
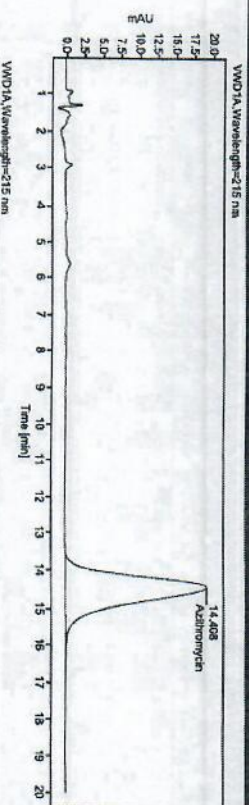
Column:

Shodex Asahipak ODP-80 4D 4.6 mm x 150 mm; 5µm

Serial #:

R4000034

Name:	Azithromycin				
Name	RT	Area	Tailing Factor	Theoretical Plates	
St Azithromisin	14.408	889.2508	1.30	2315	
St Azithromisin	14.418	888.8344	1.30	2337	
St Azithromisin	14.423	891.9281	1.31	2348	
St Azithromisin	14.430	891.5733	1.30	2365	
St Azithromisin	14.434	891.8513	1.30	2382	
Mean		890.6878			
Std Dev.		1.5148			
%RSD		0.1701			



MEMO PROJECT CRP+

PROJECT ID : 100726

NAMA PROJECT : KONTROL PERUBAHAN PHAROS - ANALYTICAL DEVELOPMENT - 20241018-1

» KPPI01: NOMOR KP

236/KP/X/24

» KPPI02: TANGGAL PEMBUATAN KP

18 OCT 2024

» KPPI03: NAMA PERUBAHAN

AZTRIN 500 MG DRY INJECTION

» KPPI04: JENIS PERUBAHAN (TETAP/TIDAK TETAP)

TETAP

» KPPI06: TARGET IMPLEMENTASI

28 DESEMBER 2024

» KPPI07: KATEGORI PERUBAHAN: SPESIFIKASI

SPESIFIKASI PRODUK JADI

» KPPI07: KATEGORI PERUBAHAN: DOKUMEN

DOKUMEN MOA

» KPPI07: KATEGORI PERUBAHAN: METODE

METODE ANALISA

» KPPI08: DESKRIPSI PERUBAHAN

- Perubahan acuan dari FI VI menjadi Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", halaman 138-147.
- Perubahan metode pada pemeriksaan identifikasi, dari metode LCMS/MS menjadi HPLC.
- Perubahan metode pada pemeriksaan kadar, dari metode LCMS/MS menjadi metode HPLC sesuai dengan validasi metode analisa kadar dengan No. : PVA-0089-00.A yang mengacu pada monografi Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", halaman 138-147.
- Menghilangkan pemeriksaan cemaran organik karena sudah tidak tercantum dalam acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", Halaman 138-147.
- Menghilangkan pemeriksaan Azitromisin N-Oksid karena pada metode sebelumnya tidak sesuai dengan acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", Halaman 138-147.
- Menghilangkan pemeriksaan jumlah partikulat karena telah diwakilkan oleh pemeriksaan bahan partikulat yang mengacu pada ketentuan umum Bahan Partikulat <751>.

» KPPI09: KONDISI SAAT INI

- Pemeriksaan identifikasi dan kadar masih menggunakan metode LCMS/MS
- Preparasi analisa kadar dan sistem kromatografi belum tervalidasi sesuai dengan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi" Halaman 138-147.
- Masih terdapat pemeriksaan cemaran organik
- Masih terdapat pemeriksaan Azitromisin N-Oksid dengan metode LCMS/MS yang tidak sesuai dengan acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", Halaman 138-147.
- Masih terdapat pemeriksaan jumlah partikulat

» KPPI10: USULAN KONDISI BARU

- Perubahan acuan dari FI VI menjadi Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", halaman 138-147.
- Perubahan metode pada pemeriksaan identifikasi, dari metode LCMS/MS menjadi HPLC.
- Perubahan metode pada pemeriksaan kadar, dari metode LCMS/MS menjadi metode HPLC sesuai dengan validasi metode analisa kadar dengan No. : PVA-0089-00.A yang mengacu pada monografi Suplemen III Farmakope Indonesia VI 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", halaman 138-147.
- Menghilangkan pemeriksaan cemaran organik karena sudah tidak tercantum dalam acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", Halaman 138-147.
- Menghilangkan pemeriksaan Azitromisin N-Oksid karena pada metode sebelumnya tidak sesuai dengan acuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", Halaman 138-147.
- Menghilangkan pemeriksaan jumlah partikulat karena telah diwakilkan oleh pemeriksaan bahan partikulat yang mengacu pada ketentuan umum Bahan Partikulat <751>.

» KPPI11: ALASAN PERUBAHAN/JUSTIFIKASI

Menyesuaikan dengan cuan monografi Farmakope Indonesia VI, Suplemen III, 2024, "Azitromisin Untuk Injeksi", Halaman 138-147.

» KPPI13: KAJIAN RISIKO: SEVERITY (1/2/3/4)

1

» KPPI14: KAJIAN RISIKO: OCCURENCE (1/2/3/4/5)

1

» KPPI15: KAJIAN RISIKO: DETECTABILITY (1/2/3)

1

» KPPI16: KAJIAN RISIKO: RPN (RPN=SKOXD)

1

» KPPI18: KP DIUSULKAN OLEH (NAMA, TANGGAL)

RANI MAULANI, 18 PKTOBER 2024

» KPPI19: KP DIPERIKSA OLEH KEPALA DEPT (NAMA, TANGGAL)

RANI MAULANI, 18 OKTOBER 2024

FOR SPV AD

» KPPI20: TINJAUAN REG APPROVAL BPOM (PERLU/PARALEL/TIDAK PERLU)
PERUBAHAN MOA PRODUK JADI MENGIKUTI FI VI HARUS DILAPORKAN KE BPOM

» KPPI21: TINJAUAN REG: TIPE REG VARIASI
REGVAR NOTIFIKASI

» KPPI22: TINJAUAN REG: TGL BERKAS MASUK REGISTRASI
BERKAS AKAN DIAJUKAN JIKA DOKUMEN MOA DAN SPEK SESUAI FI VI SUDAH DIBERIKAN KE REGISTRASI

» KPPI23: TINJAUAN REG: TIMELINE APPROVAL BPOM
EST. 3-6 BLN SETELAH DOKUMEN LENGKAP DISUBMIT

» KPPI24: TINJAUAN REG: OLEH (NAMA, TANGGAL)
MEITY/REG/25102024

» KPPI26: KAJIAN DEPT. QC (SETUJU/TKD SETUJU, KAJIAN, NAMA, TANGGAL)
Setuju

Perilisan QC mengacu pada MOA yang telah tervalidasi dan TM ke QC

Siswati Ika D, QC, 28 Oct 2024

» KPPI30: KAJIAN DEPT. PD (SETUJU/TKD SETUJU, KAJIAN, NAMA, TANGGAL)
Setuju,

perubahan menyesuaikan kompendia FI VI

Ridho, 28/10/24

» KPPI31: KAJIAN DEPT. AD (SETUJU/TKD SETUJU, KAJIAN, NAMA, TANGGAL)
SETUJU,

REVISI MOA DAN LAKUKAN TM KE QC.

RANI MAULANI, 18 OKTOBER 2024

FOR SPV AD

» KPPI36: KAJIAN DEPT. REGISTRASI (SETUJU/TKD SETUJU, KAJIAN, NAMA, TANGGAL)
SETUJU

MEITY/REG/25102024

» KPPI42: RENCANA IMPLEMENTASI (TINDAKAN, TARGET, NAMA, TANGGAL)

TINDAKAN	PIC	TARGET	TANGGAL	NO. CAPA
-----	---	-----	-----	-----
- Revisi MoA dan Spek	AD	28 Des 24	28 Des 24	048/AD/X/2024
- Lakukan TM ke OC	AD	JAN 25	JAN 25	048/AD/X/2024

» KPPI43: DOK KENA DAMPAK: MOA (NO DOK LAMA, NAMA, TIMELINE)
AZTRIN 500 MG DRY INJECTION/AD.PJ.01.207.00/25 OKTOBER 2022

» KPPI43: DOK KENA DAMPAK: SPJ (NO DOK LAMA, NAMA, TIMELINE)
AZTRIN 500 MG DRY INJECTION/SPJ.01.207.00/25 OKTOBER 2022

» KPPI44: KAJIAN QA MANAGER (KAJIAN, NAMA, TANGGAL)

penyesuaian referensi terhadap kompendial terupdate dimana ada penghilangan parameter-parameter tertentu dan perubahan metode pengujian kadar dan identifikasi produk jadi, dimana yang sebelumnya LC-MS menjadi HPLC. Perlu dilakukan validasi MA dan dilakukan transfer MA ke QC, serta ditindaklanjuti pendaftaran, bersamaan perubahan lainnya.

dapat diimplementasikan paralel proses pendaftaran, karena perubahan terkategori low risk.

» KPPI45: APPROVAL KP OLEH QA (DISETUJUI/DITOLAK)
Disetujui

Yunita
07/11/24

» KPPI46: DAFTAR DISTRIBUSI KP (DEPT, NAMA, TANGGAL)

1. REG
2. AD
3. QC
4. PD