



PT. PHAROS INDONESIA

Nomor Metoda Analisa Bahan Baku : **AD.BB.01.045276.00**

Judul Metoda Analisa Bahan Baku : Cefprozil

Tanggal Berlaku : **19 JAN 2024**

Nomor Metoda Analisa Bahan Baku : MoA-045276-00
Edisi Sebelumnya

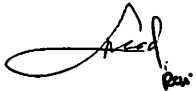
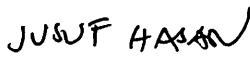
Tanggal Berlaku Edisi Sebelumnya : 20 Maret 2019

Jumlah Halaman : 07 Halaman (diluar halaman lembar pengesahan ini dan sejarah perubahan)

Referensi :

1. FI VI, Hal 1554-1555, 2020, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan, RI, Jakarta.
2. Suplemen I Farmakope Indonesia VI, Hal 291, 2022, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan, RI, Jakarta.
3. *Internal Procedures.*
4. *Internal Specifications*

Pengesahan Dokumen

	Nama	Jabatan	Tanda Tangan	Tanggal
Disusun Oleh	Lince Mardiyanti	AD Staff		16/01/24
Diperiksa Oleh	 JUSUF HASAN	AD Manager		17/01/24
	Siswati Ika Daliana	QC Manager		18/01/24
Disahkan Oleh	Elsy Nurhayati S	QA Manager		19/01-24

SEJARAH PERUBAHAN

No. Dokumen	Alasan Perubahan
MoA-045276-00	- Perubahan format dan penomoran dokumen - Pengilangan Uji Mikrobiologi Angka Total Lempeng dan Mikroba Aerob dan Angka Total Kapang Khamir menyesuaikan USP 38.
AD.BB.01.045276.00	- <i>Update</i> kompendial dari USP 38 2015 menjadi FI VI 2020 sesuai KP No. 004/KP/I/24. - Menambahkan identifikasi raman spectroscopy sesuai KP No. 004/KP/I/24. - Mengganti metode pemeriksaan kadar dan identifikasi dari LCMS menjadi HPLC sesuai dengan FI VI 2020 dalam monografi "Cefprozil" sesuai KP No. 004/KP/I/24. - Menambahkan perbandingan isomer-E sefprozil dan menghapuskan parameter kelarutan sesuai dengan FI VI 2020 dalam monografi "Cefprozil" sesuai KP No. 004/KP/I/24. - Menambahkan parameter cemaran mikrobiologi menyesuaikan dengan pengujian mikrobiologi sediaan nonsteril: kriteria keberterimaan sediaan dan bahan baku untuk penggunaan farmasi dalam suplemen I FI VI 2022 sesuai pada KP No. 265/KP/XII/23.

Catatan Khusus :

Metode analisa ini dapat digunakan untuk kode bahan baku berikut ini :

1. Cefprozil

045276



CEFPROZIL

9 JAN 2024

1. TUJUAN

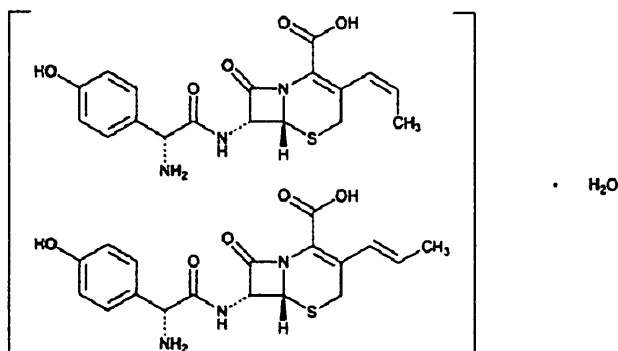
Sebagai acuan dalam melakukan pemeriksaan Bahan Baku sehingga mengurangi kelalaian maupun kesalahan dalam bekerja.

2. PENANGGUNG JAWAB

2.1 *Staff dan Supervisor Departemen Analytical Development dan Quality Control*, bertanggung jawab dalam melaksanakan metode analisa ini.

2.2 *Manager Departement Analytical Development dan Quality Control* bertanggung jawab atas pelaksanaan metode analisa ini.

3. TATA LAKSANA

3.1. RUMUS MOLEKUL¹ $C_{18}H_{19}N_3O_5S \cdot H_2O$

BM 407,44

3.2. SINONIM¹

Asam (6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(p-hidroksifenil)asetamido]-8-okso-3-propenil-5-tia-1-azabisiklo [4.2.0]okt-2-ene-2-kaboksilat monohidrat.

3.3. PEMERIKSAAN PARAMETER FISIKA DAN KIMIA

3.3.1. Pemeriksaan Pemerian²

1. Pindahkan 1,0 g sampel ke dalam cawan petri dengan diameter 15 cm.
2. Periksa pemerian sampel, bandingkan dengan pembeding.

Syarat¹ : Sampel harus berupa serbuk kristalin berwarna putih sampai sedikit kuning dan tidak boleh mengandung kotoran.

PT. PHAROS INDONESIA  Metode Analisa (MoA)	METODA ANALISA BAHAN BAKU CEFPROZIL	No : AD.BB.01.045276.00 Tanggal Berlaku : 19 JAN 2024 Mengganti No: MoA-045276-00 Tgl: 20 Maret 2019 Hal 2 dari 7
3.3.2. Pemeriksaan Identifikasi 3.3.2.1. Metode Raman Spectroscopy³ Pemeriksaan identifikasi bahan baku dengan Trascan gp-Raman Spectroscopy. Syarat⁴ : <i>Positive match</i> (p-value $\geq 0,05$) 3.3.2.2. Metode Spektrofotometer IR¹ Sistem spektrofotometer Aparatus : DRS – 8000 Bilangan gelombang : 400 – 4000 cm⁻¹ Preparasi standar Timbang 20 mg isomer-Z Sefprozil standar campur homogen dengan 200 mg KBr yang telah dikeringkan. Ukur serapannya dengan spektrofotometer IR. Preparasi sampel Timbang 20 mg sampel, campur homogen dengan 200 mg KBr yang telah dikeringkan. Ukur serapannya dengan spektrofotometer IR. Syarat¹ : Spektrum serapan infrared sampel harus menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti spektrum serapan pembanding (<i>Purity indeks</i> $\geq 0,95$ %). 3.3.2.3. Metode HPLC¹ Catatan: Gunakan larutan standar dan sampel pada pemeriksaan kadar. Pada saat pemeriksaan kadar, amati bentuk dan waktu retensi puncak utama larutan standar dan larutan sampel dalam kromatogram pemeriksaan kadar. Syarat¹ : Waktu retensi puncak utama relatif isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil sama antara larutan standar dengan larutan sampel. 3.3.3. Pemeriksaan Sifat Hablur¹ 1. Siapkan preparat sampel diatas gelas obyek. Basahi dengan minyak mineral. 2. Amati dengan menggunakan <i>polarizing microscope</i>, amati tampilan preparat. Syarat¹ : Memenuhi Syarat 3.3.4. Pemeriksaan pH¹ 1. Larutkan dan encerkan 25,0 mg sampel dalam labu ukur 5 mL dengan <i>purified water</i>. 2. Ukur pH larutan sampel dengan menggunakan alat pH meter yang telah dikalibrasi. Syarat¹ : 3,5 - 6,5		



CEFPROZIL

19 JAN 2024

3.3.5. Pemeriksaan Kadar Air¹

Penentuan Faktor Ekuivalensi Reagent

Metode Karl Fischer

1. Pipet *purified water* dengan *syringe*, masukkan *syringe* ke dalam erlenmeyer kemudian timbang (B_1).
2. Masukkan *purified water* $\pm$ 200 mL ke dalam bejana titrasi.
3. Timbang wadah dan sisa *purified water* (B_2).
4. Titrasi dengan *reagent* Karl Fischer hingga titik akhir. Tentukan volume yang digunakan (V).

Perhitungan

$$FK = \frac{B_1 - B_2}{V}$$

Keterangan :

F : Faktor Ekuivalensi *reagent* (mg/mL) B_1 : Bobot awal (mg) B_2 : Bobot akhir (mg)

V : Volume terpakai (mL)

Prosedur Pengukuran Kadar Air

1. Masukkan *reagent* Karl Fischer ke dalam buret.
2. Masukkan 200 mg sampel kedalam wadah, timbang.
3. Masukkan sejumlah sampel kedalam bejana titrasi. Timbang sisa sampel.
4. Titrasi dengan *reagent* Karl Fischer hingga titik akhir. Tentukan volume yang digunakan (V_{sp}).

Perhitungan

$$\text{Kadar Air (\%)} = \frac{FK \times V_{sp}}{B_{sp1} - B_{sp2}}$$

Keterangan :

FK : Faktor Ekuivalensi *reagent* (mg/mL). B_{sp} : Bobot zat aktif dalam sampel yang ditimbang (mg). V_{sp} : Volume yang digunakan (mL).Syarat¹ : 3,5 - 6,5 %



CEFPROZIL

19 JAN 2024

3.3.6. Pemeriksaan Perbandingan Isomer-E Sefprozil¹

Catatan: Perbandingan diperoleh dari penetapan kadar.

Hitung perbandingan isomer-E sefprozil terhadap total isomer sefprozil menggunakan rumus:

$$\frac{E}{(E + Z)}$$

Keterangan

E : Kadar isomer-E sefprozil (µg/mg)

Z : Kadar isomer-Z sefprozil (µg/mg)

Syarat¹ : 0,06 – 0,11

3.3.7. Pemeriksaan Kadar¹**Metode HPLC¹****Sistem Kromatografi**

Alat : HPLC

Kolom : L1; 3,9 mm x 25 cm (5 µm)

Fase gerak : Amonum fosfat monobasa pH 4,4

Kecepatan aliran : 1,0 mL/menit

Detektor : 280 nm

Volume Injek : 10 µL

Catatan: Gunakan larutan dalam waktu 6 jam

Larutan Standar Isomer-Z Sefprozil

1. Timbang Isomer-Z Sefprozil Standar 25,0 mg, masukkan ke dalam labu ukur 100 mL.
2. Larutkan dengan 50 mL *purified water*, sonikasikan selama 15 menit.
3. Tambahkan *purified water* sampai tanda batas, kocok homogen.

Larutan Standar Persediaan Isomer-E Sefprozil

1. Timbang Isomer-E Sefprozil Standar 25,0 mg, masukkan ke dalam labu ukur 100 mL.
2. Larutkan dengan 50 mL *purified water*, sonikasikan selama 15 menit.
3. Tambahkan *purified water* sampai tanda batas, kocok homogen.

Larutan Standar Isomer-E Sefprozil

1. Pipet 1,0 mL larutan persediaan isomer-E sefprozil, masukkan ke dalam labu ukur 10 mL.
2. Encerkan dengan *purified water* hingga tanda batas, kocok homogen.



CEFPROZIL

19 JAN 2024

Larutan Kesesuaian Sistem

Pipet 5,0 mL larutan standar Isomer-Z dan Isomer-E sefprozil, masukkan ke dalam labu ukur 10 mL, kocok homogen.

Larutan Sampel

1. Timbang seksama sampel 15,0 mg, masukkan ke dalam labu ukur 50 mL.
2. Larutkan dengan 25 mL *purified water*, sonikasikan selama 15 menit.
3. Tambahkan *purified water* sampai tanda batas, kocok homogen.

Prosedur

Lakukan kromatograf terhadap kesesuaian sistem, rekam dan ukur respon puncak, kesesuaian sistem memiliki syarat:

- Waktu retensi relatif isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0
- Resolusi, R, antara puncak isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil $\geq 2,5$

Lakukan kromatografi terhadap Larutan baku isomer-Z sefprozil, rekam kromatogram dan ukur respons puncak

- Efisiensi kolom ditetapkan dari puncak isomer-Z sefprozil ≥ 2500

Setelah kromatograf dikondisikan, suntikkan larutan sampel larutan standar Isomer-Z dan Isomer-E sefprozil ke dalam HPLC dan ukur respon puncak.

Perhitungan:

Hitung efisiensi kolom ditetapkan dari puncak isomer-Z sefprozil ≥ 2500 lempeng teoritis dihitung menggunakan rumus:

$$5.545 \left(\frac{t_r}{W_{0.5}} \right)^2$$

Keterangan:

t_r : Waktu retensi isomer-Z sefprozil

$W_{0.5}$: Lebar puncak pada setengah tinggi puncak

Perhitungan

Faktor ikutan ditetapkan dari puncak isomer-Z sefprozil 0,9 – 1,1 dihitung dengan rumus:

$$\frac{W_{0.1}}{2f}$$

Keterangan

$W_{0.1}$: Lebar puncak pada 10% tinggi

f : Jarak dari puncak maksimum sampai tepi muka puncak, diukur pada titik 10% dari tinggi puncak

PT. PHAROS INDONESIA  Metode Analisa (MoA)	METODA ANALISA BAHAN BAKU CEFPROZIL	No : AD.BB.01.045276.00 Tanggal Berlaku : 19 JAN 2024 Mengganti No: MoA-045276-00 Tgl: 20 Maret 2019 Hal 6 dari 7
Perhitungan Hitung jumlah isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil dalam sampel dengan rumus: $\left(\frac{r_U}{r_S}\right)\left(\frac{CP}{M}\right) \times 100$ Keterangan r_U : Respon puncak isomer-Z sefprozil atau isomer-E sefprozil pada larutan sampel r_S : Respon puncak isomer-Z sefprozil atau isomer-E sefprozil pada larutan standar C : Kadar isomer-Z atau isomer-E sefprozil standar dalam larutan standar (mg/mL) P : Kadar sefprozil standar (µg/mg) M : Jumlah sefprozil pada larutan sampel (mg) Hitung jumlah dalam µg sefprozil, C₁₈H₁₉N₃O₅S dalam tiap mg sampel dengan menambahkan jumlah isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil (µg/mg). Syarat¹ : 900 – 1050 µg/mg C₁₈H₁₉N₃O₅S dihitung terhadap zat anhidrat.. 3.3.8. Pemeriksaan Cemarkan Mikrobiologi 3.3.8.1. Pemeriksaan Angka Lempeng Total Pemeriksaan Angka Lempeng Total prosedur pemeriksaan mengacu pada protap dengan nomor P-QC-257. Syarat² : ≤ 1000 CFU/g 3.3.8.2. Pemeriksaan Angka Kapang dan Khamir Pemeriksaan mikrobiologi yang dilakukan adalah Angka Kapang dan Khamir prosedur pemeriksaan mengacu pada protap dengan nomor P-QC-257. Syarat² : ≤ 100 CFU/g 4. PENYIMPANAN BAHAN BAKU DAN KEMASAN Dalam wadah tertutup rapat. 5. CARA PEMBUATAN LARUTAN 5.1 Fase gerak (kadar) Larutkan 20,7 g amonium fosfat monobasa P dalam 1800 mL air. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan asam fosfat P. Tambahkan 200 mL asetonitril P, dan campur. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarkan. 4. KETERANGAN —		

PT. PHAROS INDONESIA



Metode Analisa
(MoA)

METODA ANALISA BAHAN BAKU

CEFPROZIL

No : AD.BB.01.045276.00

Tanggal Berlaku :

1.9 JAN 2024

Mengganti No: MoA-045276-00
Tgl: 20 Maret 2019

Hal 7 dari 7

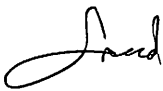
5. JADWAL PENILAIAN KEMBALI

Metoda analisa ditinjau setiap 3 tahun, jika ada perubahan *new version* dari acuan monografi namun tidak ada perubahan isi maka cukup ditambahkan *addendum* yang berisi hasil *review* tidak ada perubahan tersebut.

6. DISTRIBUSI

No.	DEPARTEMEN
1.	AD PT. Pharos Indonesia
2.	QC PT. Pharos Indonesia

----- 9. AKHIR DARI METODA ANALISA INI -----

PT. PHAROS INDONESIA  Pharos	Spesifikasi Bahan Baku CEFPROZIL		No. : SBB.01.045276.00
			Tanggal Berlaku : 19 JAN 2024
			Mengganti : SBB-045276-00 Tgl : 20 Maret 2019
Disusun oleh /Tgl  (Lince Mardiyanti) Analytical Development Staff	Disetujui oleh /Tgl  Analytical Development Manager	Hal 1 dari 2	
1. PUSTAKA - FI VI, Hal 1554-1555, 2020, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan, RI, Jakarta. - Suplemen I Farmakope Indonesia VI, Hal 291, 2022, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan, RI, Jakarta. - Internal Specifications			
2. SPESIFIKASI BAHAN BAKU			
Jenis Pengujian	Satuan	Persyaratan	Acuan Metode Analisa
Pemerian ¹	-	Sampel harus berupa serbuk kristalin berwarna putih sampai sedikit kuning dan tidak boleh mengandung kotoran.	AD.BB.01.045276.00
Identifikasi: a. Metode Raman Spectroscopy ³ b. Metode Spektrofotometer IR ¹ c. Metode HPLC ¹	-	a. Positive match (p-value $\geq 0,05$) b. Spektrum serapan infrared sampel harus menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti spektrum serapan pembanding (Purity indeks $\geq 0,95\%$). c. Waktu retensi puncak utama relatif isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil sama antara larutan standar dengan larutan sampel	AD.BB.01.045276.00
Sifat Hablur ¹	-	Memenuhi syarat	AD.BB.01.045276.00
pH ¹	-	3,5 – 6,5	AD.BB.01.045276.00
Kadar Air ¹	%	3,5 – 6,5	AD.BB.01.045276.00
Perbandingan Isomer-E Sefprozil ¹	-	0,06 – 0,11	AD.BB.01.045276.00
Kadar ¹	µg/mg	900 – 1050 µg/mg C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₅ S dihitung terhadap zat anhidrat.	AD.BB.01.045276.00
Cemaran Mikrobiologi : a. Angka Lempeng total ² b. Angka Kapang dan Khamir ²	CFU/g	a. ≤ 1000 b. ≤ 100	P-QC-257

PT. PHAROS INDONESIA  Pharos	Spesifikasi Bahan Baku CEFPROZIL		No. : SBB.01.045276.00 Tanggal Berlaku : 19 JAN 2024 Mengganti : SBB-045276-00 Tgl : 20 Maret 2019
Disusun oleh /Tgl  (Lince Mardiyanti) Analytical Development Staff	Disetujui oleh /Tgl  Analytical Development Manager	Hal 2 dari 2	
3. RIWAYAT PERUBAHAN			
No. Dokumen	Perubahan		
SBB-045276-00	Spesifikasi baru		
SBB.01.045276.00	- Update kompendial dari USP 38 2015 menjadi FI VI 2020 - Menambahkan identifikasi raman spectroscopy - Mengganti metode pemeriksaan kadar dan identifikasi dari LCMS menjadi HPLC sesuai dengan FI VI 2020 dalam monografi "Cefprozil". - Menambahkan perbandingan isomer-E sefprozil dan menghapuskan parameter kelarutan sesuai dengan FI VI 2020 dalam monografi "Cefprozil". - Menambahkan parameter cemaran mikrobiologi menyesuaikan dengan pengujian mikrobiologi sediaan nonsteril: kriteria keberterimaan sediaan dan bahan baku untuk penggunaan farmasi dalam suplemen I FI VI 2022		



LAPORAN PEMERIKSAAN BAHAN BAKU

No: LBB.01.045276.00

CEFPROZIL

Tgl berlaku :

19 JAN 2024

Mengganti : LBB-045276-00

Tgl berlaku : 20 Maret 2019

Hal 1 dari 2

PT PHAROS INDONESIA

Nama Etiket :	Jumlah Diterima :
Manufacturer :	Jumlah wadah yang disampling :
Supplier :	Jumlah Sampling :
No. Batch/Lot :	No. LPB :
Keadaan kemasan :	Tgl LPB :
Reassay Date :	No. Analisa :
Exp. Date :	No. LSA :
	Tgl LSA :
	Storage :

No.	JENIS PEMERIKSAAN	HASIL	SYARAT
1.	Pemerian ¹		Sampel harus berupa serbuk kristalin berwarna putih sampai sedikit kuning dan tidak boleh mengandung kotoran.
2.	Identifikasi: a. Metode Raman Spectroscopy ³ b. Metode Spektrofotometer IR ¹ c. Metode HPLC ¹	a. b. c.	a. <i>Positive match</i> (p-value $\geq 0,05$) b. Spektrum serapan infrared sampel harus menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti spektrum serapan pembanding (<i>Purity indeks</i> $\geq 0,95\%$). c. Waktu retensi puncak utama relatif isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil sama antara larutan standar dengan larutan sampel
3.	Sifat Hablur ¹		Memenuhi syarat
4.	pH ¹		3,5 – 6,5
5.	Kadar Air ¹	%	3,5 – 6,5
6.	Perbandingan Isomer-E Sefprozil ¹		0,06 dan 0,11
7.	Kadar ¹	$\mu\text{g}/\text{mg}$	900 – 1050 $\mu\text{g}/\text{mg}$ C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₅ S dihitung terhadap zat anhidrat.

 PT PHAROS INDONESIA	LAPORAN PEMERIKSAAN BAHAN BAKU CEFPROZIL		No: LBB.01.045276.00
			Tgl berlaku : 19 JAN 2024
			Mengganti : LBB-045276-00 Tgl berlaku : 20 Maret 2019
			Hal 2 dari 2
No.	JENIS PEMERIKSAAN	HASIL	SYARAT
8.	Cemarkan Mikrobiologi : a. Angka Lempeng total ² b. Angka Kapang dan Khamir ²	a. CFU/g b. CFU/g	a. ≤ 1000 CFU/g b. ≤ 100 CFU/g
Catatan:			
Referensi 1. FI VI, Hal 1058-1060, 2020, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan, RI, Jakarta. 2. Suplemen I Farmakope Indonesia VI, Hal 291, 2022, Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan, Kementerian Kesehatan, RI, Jakarta. 3. <i>Internal Specifications.</i>			
SAMPLER Nama : Paraf : Tgl :		ANALIS Nama : Paraf : Tgl :	DITERIMA / DITOLAK Nama : Paraf : Tgl :

Larutan baku Timbang saksama lebih kurang 30 mg *Sefpodoksim Proksetil BPFI*, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dalam 5 mL *metanol P*, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus.

Larutan uji Timbang dan serbukhaluskan tidak kurang dari 20 tablet. Timbang saksama sejumlah serbuk tablet setara dengan lebih kurang 50 mg sefpodoksim, masukkan ke dalam labu tentukur 100-mL, larutkan dalam 40 mL *Pengencer*, sonikasi selama 5 menit, dinginkan hingga suhu ruang, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Pipet 5 mL larutan ini ke dalam labu tentukur 100-mL, encerkan dengan *Pengencer* sampai tanda. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,45 µm atau lebih halus.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 20 µL) *Larutan baku* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram, dan ukur respons puncak utama. Hitung jumlah dalam mg sefpodoksim, $C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$, dalam serbuk tablet dengan rumus:

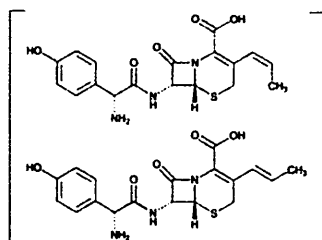
$$2CP \left(\frac{r_u}{r_s} \right)$$

C adalah kadar *Sefpodoksim Proksetil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku*; *P* adalah potensi sefpodoksim, ($C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$) dalam µg per mg *Sefpodoksim Proksetil BPFI*; r_u dan r_s berturut-turut adalah jumlah respons puncak sefpodoksim proksetil *S*-epimer dan sefpodoksim proksetil *R*-epimer dari *Larutan uji* dan *Larutan baku*.

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

SEFPROZIL

Cefprozil



Asam (6*R*,7*R*)-7-[(*R*)-2-amino-2-(*p*-hidroksifenil)asetamido]-8-okso-3-propenil-5-tia-1-azabisisiklo[4.2.0]okt-2-ene-2-karboksilat monohidrat [121123-17-9]

$C_{18}H_{19}N_3O_5S.H_2O$
Anhidrat [92665-29-7]

BM 407,44
BM 389,43

Sefprozil mengandung tidak kurang dari 900 µg dan tidak lebih dari 1050 µg sefprozil, $C_{18}H_{19}N_3O_5S$ per mg, dihitung terhadap zat anhidrat.

Baku pembanding *Isomer-Z Sefprozil BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Isomer-E Sefprozil BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Spektrum serapan inframerah zat yang didispersikan dalam *kalium bromida P* menunjukkan maksimum hanya pada bilangan gelombang yang sama seperti pada *Isomer-Z Sefprozil BPFI*.

B. Waktu retensi isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil pada kromatogram *Larutan uji* sesuai dengan *Larutan baku* seperti yang diperoleh pada *Penetapan kadar*.

Sifat hablur <1091> Memenuhi syarat.

pH <1071> Antara 3,5 dan 6,5; lakukan penetapan menggunakan larutan yang mengandung 5 mg zat per mL.

Air <1031> *Metode I* Tidak kurang dari 3,5% dan tidak lebih dari 6,5%.

Perbandingan isomer-E sefprozil Hitung perbandingan isomer-E sefprozil terhadap total isomer sefprozil menggunakan rumus:

$$\frac{E}{(E + Z)}$$

E adalah kadar isomer-E sefprozil dalam µg per mg yang diperoleh dari *Penetapan kadar* dan *Z* adalah kadar isomer-Z sefprozil dalam µg per mg yang diperoleh dari *Penetapan kadar* dengan perbandingan antara 0,06 dan 0,11.

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

Fase gerak Larutkan 20,7 g *amonium fosfat monobasa P* dalam 1800 mL air. Atur pH hingga 4,4 dengan penambahan *asam fosfat P*. Tambahkan 200 mL *asetonitril P*, dan campur. Saring larutan menggunakan penyaring dengan porositas 0,5 µm atau lebih halus dan awaudarakan. Jika perlu lakukan penyesuaian menurut *Kesesuaian sistem* seperti yang tertera pada *Kromatografi* <931>. [Catatan Penurunan perbandingan *asetonitril* menaikkan waktu retensi dan memperbaiki resolusi antara puncak isomer sefprozil]

Larutan baku isomer-Z sefprozil Timbang saksama sejumlah *Isomer-Z Sefprozil BPFI*, larutkan dan

encerkan dengan air hingga kadar lebih kurang 0,25 mg per mL. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]

Larutan baku persediaan isomer-E sefprozil Timbang saksama sejumlah *Isomer-E sefprozil BPFI*, larutkan dan encerkan dengan air hingga kadar akhir lebih kurang 0,25 mg per mL.

Larutan uji isomer-E sefprozil Pipet sejumlah *Larutan baku persediaan*, encerkan dengan air hingga kadar 0,025 mg per mL. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]

Larutan kesesuaian sistem Campurkan sejumlah volume sama *Larutan baku isomer-Z sefprozil* dan *Larutan baku persediaan isomer-E sefprozil*. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]

Larutan uji Timbang saksama lebih kurang 15 mg zat, masukkan ke dalam labu tentukur 50-mL, larutkan dan encerkan dengan air sampai tanda. [Catatan Gunakan larutan dalam waktu 6 jam]

Sistem kromatografi Kromatograf cair kinerja tinggi dilengkapi dengan detektor 280 nm dan kolom 3,9 mm × 25 cm berisi bahan pengisi *L1* dengan ukuran partikel 5 µm. Laju alir lebih kurang 1 mL per menit. Lakukan kromatografi terhadap *Larutan kesesuaian sistem*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: waktu retensi relatif isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil berturut-turut adalah 0,7 dan 1,0; resolusi, *R*, antara puncak isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil tidak kurang dari 2,5; Lakukan kromatografi terhadap *Larutan baku isomer-Z sefprozil*, rekam kromatogram dan ukur respons puncak seperti yang tertera pada *Prosedur*: efisiensi kolom ditetapkan dari puncak isomer-Z sefprozil tidak kurang dari 2500 lempeng teoritis dihitung menggunakan rumus:

$$5,545 \left(\frac{t_r}{W_{h/2}} \right)^2$$

t_r adalah waktu retensi isomer-Z sefprozil; *W_{h/2}* adalah lebar puncak pada setengah tinggi puncak. Faktor ikutan ditetapkan dari puncak isomer-Z sefprozil tidak kurang dari 0,9 dan tidak lebih dari 1,1 dihitung menggunakan rumus:

$$\frac{W_{0.1}}{2f}$$

W_{0.1} adalah lebar puncak pada 10% tinggi; *f* adalah jarak dari puncak maksimum sampai tepi muka puncak, diukur pada titik 10% dari tinggi puncak. Simpangan baku relatif pada penyuntikan ulang tidak lebih dari 2,0%.

Prosedur Suntikkan secara terpisah sejumlah volume sama (lebih kurang 10 µL) *Larutan baku isomer-Z sefprozil*, *Larutan baku isomer-E sefprozil* dan *Larutan uji* ke dalam kromatograf, rekam kromatogram dan ukur respons puncak utama. Hitung

jumlah dalam µg, isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil dalam tiap mg zat dengan rumus:

$$\left(\frac{r_U}{r_S} \right) \left(\frac{C_P}{M} \right) 50$$

r_U dan *r_S* berturut-turut adalah respons puncak isomer-Z sefprozil atau isomer-E sefprozil pada *Larutan uji* yang sesuai dengan *Larutan baku*; *C* adalah kadar *Isomer-Z sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku isomer-Z* atau kadar *Isomer-E sefprozil BPFI* dalam mg per mL *Larutan baku isomer-E sefprozil*; *P* adalah kadar sefprozil dalam µg per mg yang sesuai pada *Sefprozil BPFI*; *M* adalah jumlah sefprozil dalam mg pada *Larutan uji*. Hitung jumlah dalam µg sefprozil, C₁₈H₁₉N₃O₅S dalam tiap mg zat dengan menambahkan jumlah isomer-Z sefprozil dan isomer-E sefprozil dalam µg per mg.

Wadah dan penyimpanan Dalam wadah tertutup rapat.

TABLET SEFPROZIL Cefprozil Tablets

Tablet Sefprozil mengandung Sefprozil, C₁₈H₁₉N₃O₅S, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 120,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Baku pembanding *Isomer-Z Sefprozil BPFI*; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari pembeku. *Isomer-E Sefprozil BPFI*; tidak boleh dikeringkan sebelum digunakan. Simpan dalam wadah tertutup rapat.

Identifikasi

A. Lakukan penetapan seperti tertera pada *Identifikasi secara kromatografi lapis tipis* <281>.

Pengencer Buat campuran aseton *P* dan asam hidroklorida 0,1 N (4:1)

Fase gerak Buat campuran *butil alkohol P*-air-asam asetat glasial *P* (60:20:20).

Larutan baku Larutkan sejumlah *Isomer-Z Sefprozil BPFI* dalam *Pengencer* hingga diperoleh kadar lebih kurang 5 mg per mL.

Larutan uji Timbang sejumlah serbuk tablet, larutkan dan encerkan dengan *Pengencer* hingga kadar lebih kurang 2,5 mg per mL, kocok 5 menit dan biarkan memisah. Gunakan beningan.

Prosedur Totolkan secara terpisah masing-masing 10 µL *Larutan uji* dan *Larutan baku* pada lempeng kromatografi yang dilapisi dengan campuran *silika gel P* setebal 0,25 mm. Masukkan lempeng ke dalam bejana kromatografi yang telah dijenuhkan dengan *Fase gerak* hingga merambat tiga per empat tinggi lempeng. Angkat lempeng, tandai batas rambat, dan biarkan lempeng kering dalam lemari asam. Kemudian masukkan lempeng ke dalam bejana



QILU ANTIBIOTICS PHARMACEUTICAL CO., LTD.

中国济南历城区董家镇849号 邮政编码: 250105 电话: 0086-531-83129109

No. 849 DONGJIA TOWN, LI CHENG DIST, JINAN, CHINA POST CODE: 250105 TEL:0086-531-83129109

CERTIFICATE OF ANALYSIS

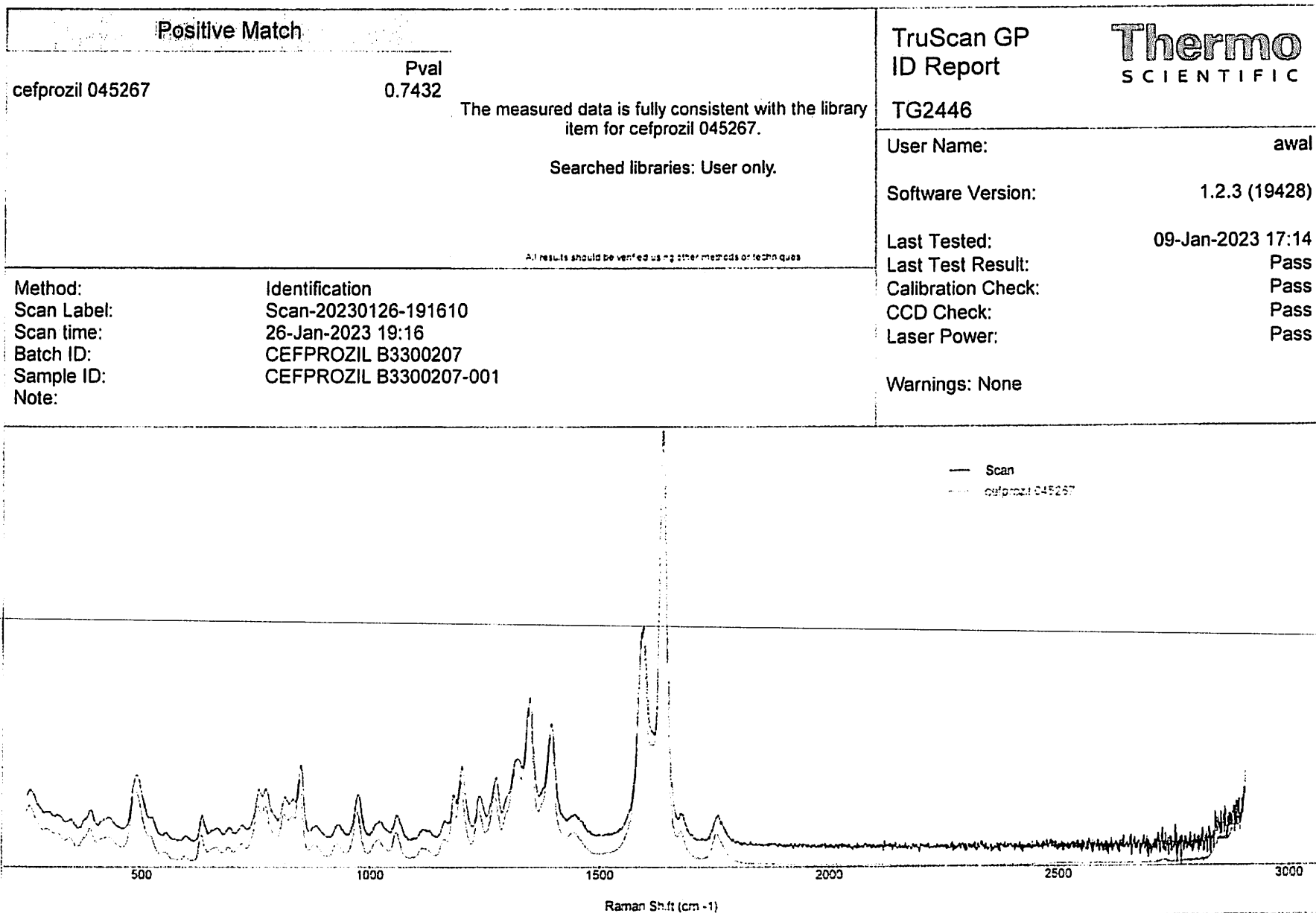
化验报告单

Product name : Cefprozil		2143EJ81TH ✓	
Batch No. :		20.00	
Weight (kg) :		2022.05.24	
Mfg. date :		2024.05.23 ✓	
Exp. Date :			
Item	Unit	Acceptance criteria	Result
Appearance		White to slightly yellow crystalline powder	Slightly yellow crystalline powder
Identification -IR		The spectrum of sample corresponds to that of standard specimen	Complies
-HPLC		The retention times of the cefprozil(Z)-isomer and cefprozil (E)-isomer peaks in the chromatogram of the assay preparation correspond to those of the standard preparations, as obtained in the assay	Complies
Crystallinity		Show birefringence and extinction position	Complies
pH		3.5 ~ 6.5	4.4
Water	%	3.5 ~ 6.5	4.8
Cefprozil (E)-isomer ratio		0.06 ~ 0.11	0.09
Assay(Z+E), on anhydrous basis.	µg/mg	900 ~ 1050	999
Related substances			
-Amoxicillin related compound I(Ph.Eur.Imp.A)	%	≤ 0.3	0.03
-Cefadroxil(Ph.Eur. Imp.B)	%	≤ 0.5	0.22
-Hydroxyphenyldiketopiperazine(Ph.Eur. Imp.C)	%	≤ 0.3	0.01
-Cefprozil related compound D (Z)-isomer (Ph.Eur. Imp.D)	%	≤ 0.3	0.13
-Cefprozil related compound D (E)-isomer (Ph.Eur. Imp.F)	%	≤ 0.3	0.13
-O-Acyl cefprozil(Ph.Eur. Imp.E)	%	≤ 0.2	N.D.
-Z-Cefprozil open ring(Ph.Eur. Imp.G)	%	≤ 0.2	0.01
-Cefprozil related compound H (Z)-isomer (Ph.Eur. Imp.H)	%	≤ 0.2	0.005
-Cefprozil related compound H (E)-isomer (Ph.Eur. Imp.J)	%	≤ 0.2	0.005
-E-Cefprozil open ring(EP Imp.I)	%	≤ 0.2	0.005
-Cefprozil related compound K(Ph.Eur. Imp.K)	K1	% ≤ 0.1	N.D.
	K2	% ≤ 0.1	N.D.
	K3	% ≤ 0.1	N.D.
	K4	% ≤ 0.1	N.D.
-Any individual unspecified impurity	%	≤ 0.1	0.04
-Total	%	≤ 2.0	0.35
Residual Solvents			
-Methanol	ppm	≤ 3000	88
-Acetone	ppm	≤ 5000	23
Microbial enumeration tests			
-Total aerobic microbial count(TAMC)	Cfu/g	≤ 10 ¹	0
-Total combined yeasts/molds count(TYMC)	Cfu/g	≤ 10 ¹	0
Conclusion: Conforms to USP42.			
Reporter/Date: 王强 2023.01.12		Supervisor/Date: 王强 2023.01.12	

QC Responsible/Date:

Certificate No. 3





Scan-20230126-191610

26-Jan-2023 19:16